

計畫編號：MOHW106-CDC-C-114-114701

衛生福利部疾病管制署 106 年委託科技研究計畫

計畫名稱：

重要微生物之抗藥性監測及流行病學研究計畫

年度/全程研究報告

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、莊銀清、陳郁慧、姜秀子、
盛望徽、王復德、劉昌邦、吳丁樹、盧敏吉、
施智源、李聰明、陳焄生、王立信、簡修洵、
盧柏樑、李文生、顏慕庸、邵佩嵐、鄭舒倬、
林綺英、許國忠、廖明輝、吳麗鴻、吳怡慧、
張瑛瑛

執行期間：106 年 1 月 1 日至 106 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣陸佰柒拾伍萬元整

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 (01)
- 二、材料與方法 (17)
- 三、結果 (26)
- 四、討論 (51)
- 五、結論與建議 (53)
- 六、重要實驗成果及具體建議 (54)
- 七、參考文獻：請依台灣醫誌編排方式 (56)

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 16 家醫院(含 11 家醫學中心，與 5 家區域教學醫院)，建立一個菌株收集平台，收集血液檢體的 (1) *Escherichia coli*、(2) *Klebsiella pneumoniae* 及無菌部位檢體的(3) *Staphylococcus aureus* 及(4) *Streptococcus pneumoniae* 等菌株，進行菌屬的鑑定及儲存、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*....)、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。

根據台灣地區 2017 年的血液分離菌株抗生素感受性數據，我們發現 5 株 *mcr-1 E. coli*、4 株 *mcr-1 K. pneumoniae*、8 株 *mcr-1 Salmonella spp.* 和 24 株 *K. pneumoniae*，攜帶分解碳青黴烯酶的抗藥性基因（20 株 *bla_{KPC}* 和 4 株 *bla_{OXA-48}*）。此外，ceftriaxone 和 cefepime 對以非腦膜炎標準的侵入性肺炎鏈球菌分離菌株的抗生素感受性也明顯變低許多，azithromycin 也有類似的趨勢。另一個值得注意的發現是，以社區型金黃色葡萄球菌菌株為主，MRSA 比例也不低 (>50%)。持續監測抗藥性趨勢在未來台灣地區是仍然是必要的。

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 16 large hospitals (including 11 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 2017 susceptibility data, we found that some of the bloodstream isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* harbored carbapenemase-encoding resistance alleles (n=17, *mcr-1*, no clonal dissemination; and n=20, *bla*_{KPC} & n=4, *bla*_{OXA-48}, respectively). In addition, ceftriaxone and cefepime show poor susceptible rates against invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates by non-meningitis criteria, so as the susceptibility data of azithromycin. A high methicillin-resistant rate (>50%) among the *Staphylococcus aureus* isolates mainly acquired from the community setting is the other notable finding. 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列為重要微生物之七種菌屬即為*Escherichia coli* , *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, Non-Typhoid *Salmonella* (NTS), *Shigella* species, *Neisseria gonorrhoeae*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]，及肺炎鏈球菌 (*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 β -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 β -lactam 分解酶（extended-spectrum β -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], in unit of 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

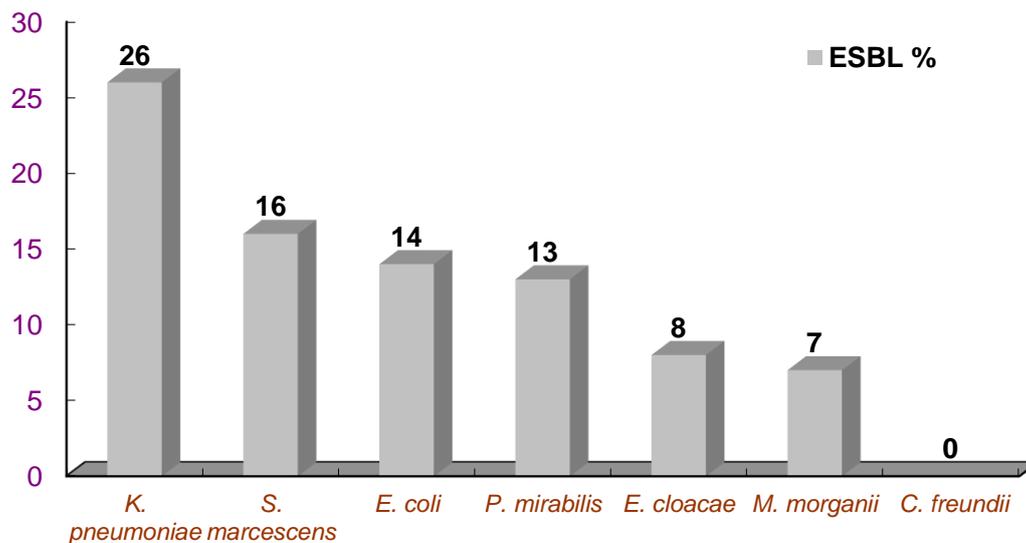
究，針對民國 98 年在亞太地區所蒐集的腹腔內感染性革蘭氏陰性細菌，ESBL 的產生比例，相對於 *E. coli* 與 *K. pneumoniae* 細菌分別為 36.8% 與 26.3%，實屬相當高的比例結果 [32]。亞太地區的腹腔內感染性 *E. coli* 與 *K. pneumoniae* 細菌，其 ESBL 產生比例，其實比起台灣地區，整體不分來源別的腸內道菌屬 *E. coli* (13%) 菌株（蒐集於民國 94 年，12 間大型醫院），要高出很多；但是在 *K. pneumoniae* 的 ESBL 分解酶產生比例上 (26%)，非常接近 [33]。除了探討 ESBL 的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 MIC₉₀) [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 (MIC₉₀ ≤ 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)

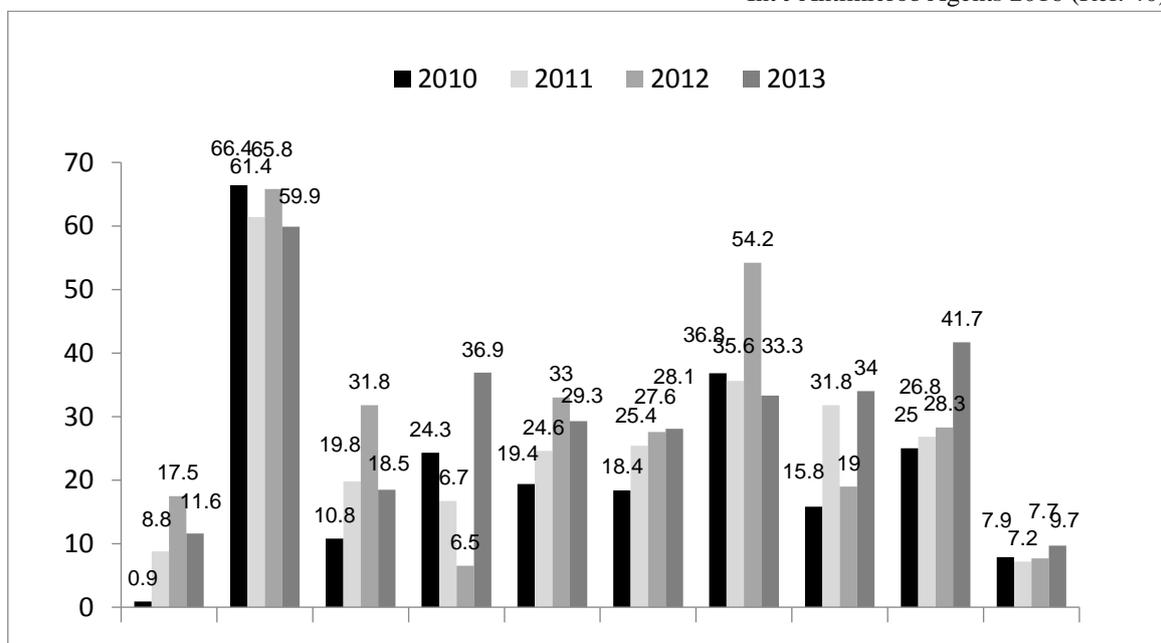


此外，針對亞太地區病人，於民國 99 年至民國 102 年期間，罹患革蘭氏陰性細菌所造成的泌尿道感染（以 *E. coli* 為最大宗菌株），SMART 也分析了當中的革蘭氏陰性細菌，ESBL 在各國的分佈比例，以及：有或沒有產生 ESBL 分解酶，對於臨床上重要的抗生素的感受性是否有差異。結果顯示：產生 ESBL 分解酶的年比例，台灣地區相較於中、泰、菲等國，比例相對仍低；但民國 101-102 年間，*E.coli* 與 *K. pneumoniae* 產生 ESBL 分解

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]。

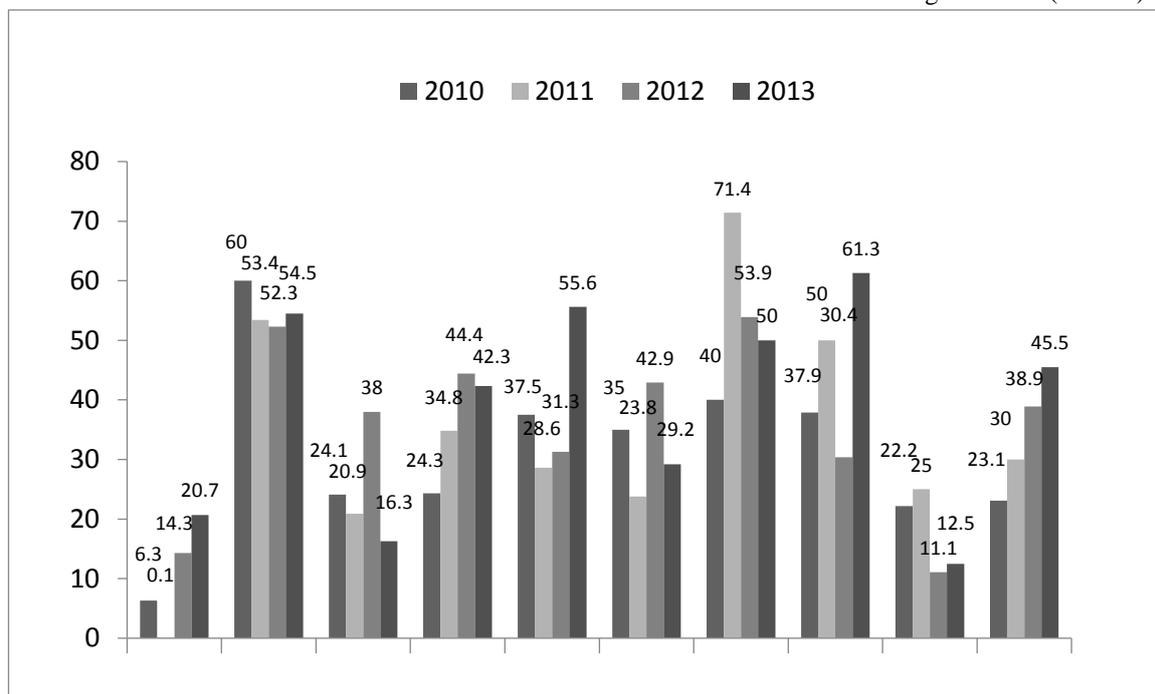
民國 99-102 年間，亞太地區不同國家之間，泌尿道感染的 *Escherichia coli* 菌株產生 ESBL 分解酶的各年比例比較示意圖

Int J Antimicrob Agents 2016 (Ref. 40)



民國 99-102 年間，亞太地區不同國家之間，泌尿道感染的 *Klebsiella pneumoniae* 菌株產生 ESBL 分解酶的各年比例比較示意圖

Int J Antimicrob Agents 2016 (Ref. 40)



近六年來，印度半島的 New Delhi metallo- β -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 β -lactamase variants (no. of isolates)	No. (percentage) of isolates that produce specific β -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												
CMY-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) ^b	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)

^aOne isolate might harbour more than one resistance allele encoding an ESBL and/or AmpC β -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 *Senftenbergia marcescens* and 1 isolate each of *Citrobacter koseri*, *Cronobacter sakazakii* and *Providencia stuartii*) are not listed in this table.

^bThe isolates of *Enterobacter* spp. comprised 200 isolates of *Enterobacter cloacae*, 14 *Enterobacter aerogenes*, 3 *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				14				17
other IMP types (IMP-1,3,6,14)	3		7 ^a			1		8
OXA-48							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 ^b	22
NDM-7				1				1
IMP types (IMP-4,8,14)	3					5	1	9
OXA-48							2 ^b	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)

^aOne isolate (collected from Japan) of *K. pneumoniae* co-produced enzyme of IMP-1 and IMP-3 variants.

^bOne 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. SCC_{mec} 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鑑定 (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. 菌種的鑑定與儲存
 - 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. 菌種的鑑定與儲存
 - 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. 菌種的鑑定與儲存
 - B. 抗生素敏感性試驗
8. 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》。
9. 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，原則上，除了延續涵蓋第 1 年研究內容外(惟視實際情況調整)，第 2~4 年起實施方法並無逐年之不同。

另，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

【第 1 年】

1. 建立臨床重要菌株的收集平台：

自國內 16 醫院 (含 11 家醫學中心 [含: 北部 5 家，東部 1 家，中部 2 家，南部 3 家]，及 5 家大型區域教學醫院 [含: 北部 3 家，雲嘉地區 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-typhoidal *Salmonella*、(6) *Shigella* species、(7) *Neisseria gonorrhoeae* 等，總菌株數至少需達大約 2500 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* 與 *K. pneumoniae* 至少各需要連續收集到細菌血流感染 (bloodstream infection, BSI) 菌株 60 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 60 株；其餘則為大約 20 株的 *S. pneumoniae*。
- (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* 與 *K.*

pneumoniae 至少各需要連續收集到細菌血流感染 (亦為 bloodstream infection, BSI) 菌株 36 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 36 株; 其餘則為大約 12 株的 *S. pneumoniae*。

- (3) 除了 *E. coli* 與 *K. pneumoniae* 需為來自血流感染 (BSI) 的菌株外, *S. aureus* 與 *S. pneumoniae* 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, 及 *N. gonorrhoeae* 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, 5, 5 株。
- (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臨床菌株。
2. 排除: 非上述類型醫院的病人。

菌株提供之合作醫院

總計 11 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
9	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	陳堯生
總計 5 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	邵佩嵐
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	嘉義基督教醫院	許國忠

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 broth microdilution method 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, colistin 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 broth microdilution method 檢測出對於 vancomycin, teicoplanin, lipo-glycopeptides, gentamicin, ceftazidime, ceftaroline, linezolid, daptomycin, clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, rifampicin, tetracycline, tigecycline 的 MIC 值。
 - (3) 對於 *S. pneumoniae* 菌株，以 broth microdilution method，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 broth microdilution method 檢測對於 ciprofloxacin, levofloxacin, ceftriaxone, ceftazidime, imipenem, doripenem 的 MIC 值。
 - (5) 對於臨床上 *Shigella* 菌株，以 broth microdilution method 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。
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 3rd or 4th 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。
 - (3) 各家醫院，每年的重要抗生素使用量 (defined daily dose, DDD)，也需要加以記錄，並呈報疾管署，以利日後計算各種類抗生素使用量，對於抗藥性趨勢上的相關性。
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。

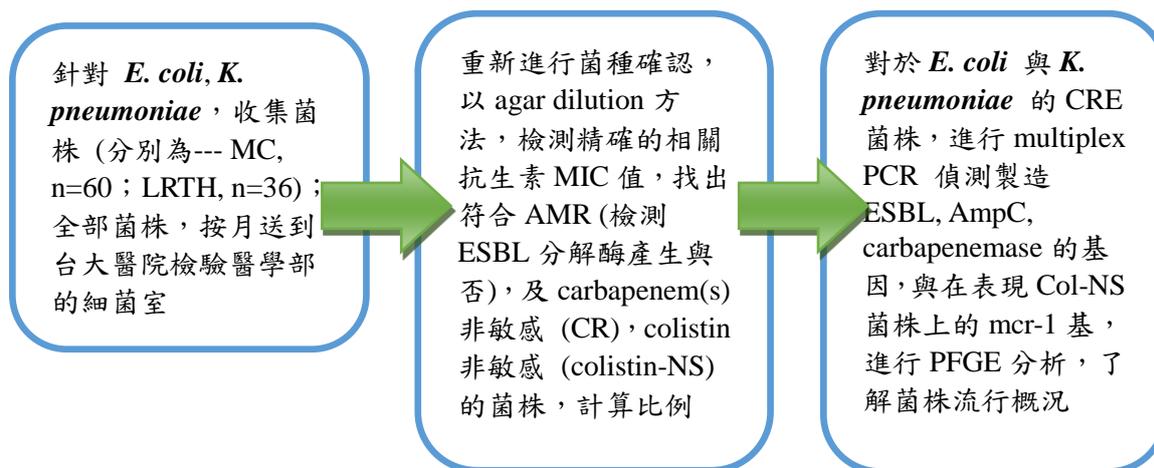
- (1) PFGE：針對全部的 CRE (*E. coli* 與 *K. pneumoniae*) 菌株，作 dendrograms 分析，以判斷這些 AMR 菌株在台灣各地，大型醫院的最重要菌株的流行狀況。
- (2) SCCmec 及 MLST：針對全部的 MRSA 菌株，做 SCCmec elements type I~V 的型別鑒定 (typing)，及：抽樣每一年的 30% (約 30 株，平均地選自各醫院)，進行 MLST 的分析，來調查這些 MRSA 抽樣菌株，在台灣地區的流行菌株型別。
- (3) Multiplex PCR, or other PCR assays：針對全部的 CRE (*E. coli* 與 *K. pneumoniae*) 菌株，做 ESBL alleles (含 *bla*_{CTX-M}, *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV}, *bla*_{VEB}, *bla*_{GES}, *bla*_{PER})，AmpC (含 *bla*_{CMY}, *bla*_{MOX}, *bla*_{DHA}, *bla*_{ACT}, *bla*_{MIR})，carbapenemase-encoding alleles (含 *bla*_{KPC}, *bla*_{VIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{OXA}) 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。

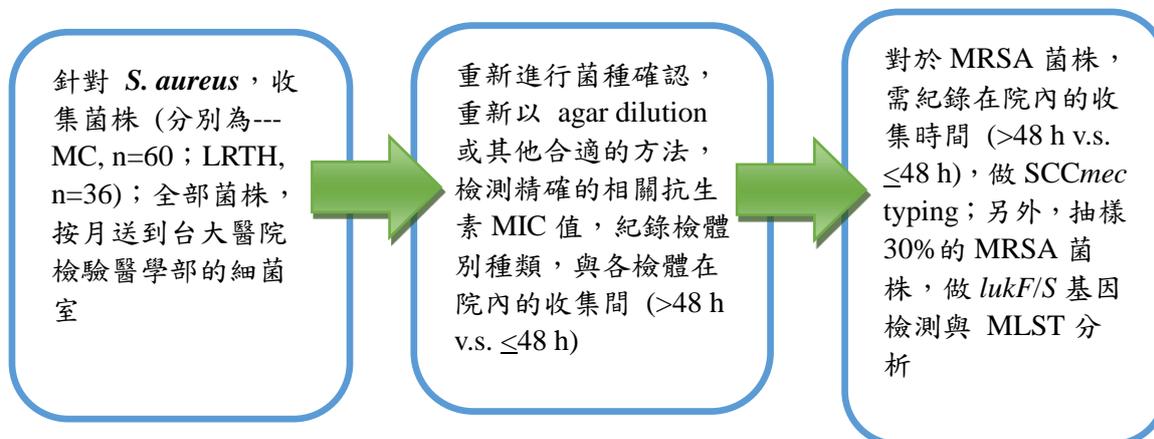
5. 為了解人類與非人類來源之微生物比對是否具有親緣性，視需要將與國內外相關單位合作，運用次世代基因定序 (Next Generation Sequencing, NGS)或其他技術，以了解抗藥性基因(如 *mcr-1*，KPC，NDM 等)之傳播機制。
6. 必要時亦將配合參加疾管署或農方召開之相關會議，共同交流分享人類與動物相關領域之研究成果。

■ **流程圖**：每一年，自參與本研究的國內 16 家大型醫院（含 10 家醫學中心 [medical centers, MC]，及 6 家大型區域教學醫院 [large regional teaching hospitals, LRTH]），進行 ----

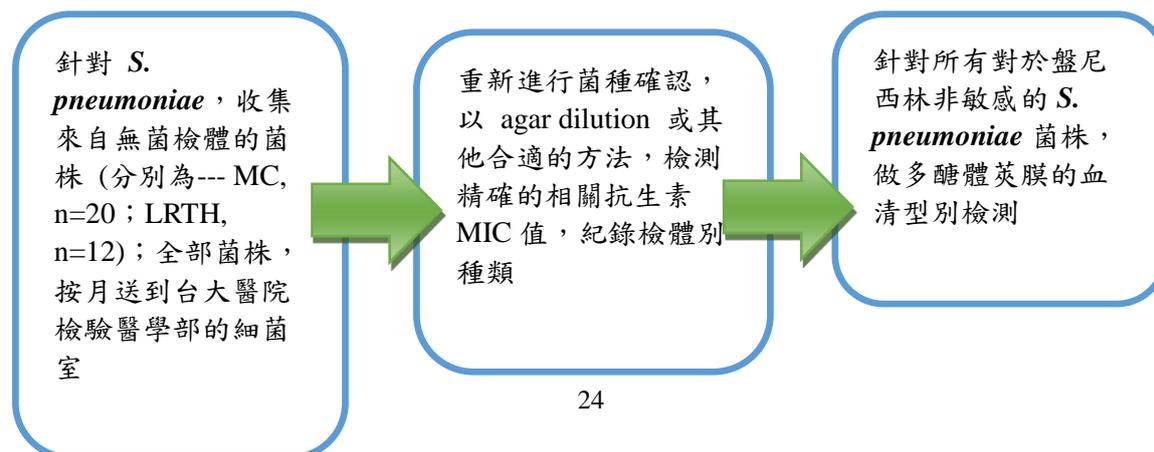
(1) **菌血症 *E. coli*, 與 *K. pneumoniae* 菌株**(次發性來源或是原發性菌血症，須清楚註記)：



(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，肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)**：



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® 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*_{KPC}，*bla*_{NDM}，*bla*_{VIM}，*bla*_{OXA-48}，*bla*_{OXA-181}，*bla*_{OXA-232}，*bla*_{IMP-1} 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(106 年)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 16 醫院【含 11 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 2 家：中國醫藥大學附設醫院、台中榮民總醫院；南部 3 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；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；雲嘉地區 2 家：國立台大醫院附設醫院雲林分院、嘉義基督教醫院)】，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. gonorrhoeae* 等七類細菌菌株。

收集類型為：(1) 自血液分離出的 *E. coli* 及 *K. pneumoniae* (2)無菌部位分離出的 *S. aureus* (MSSA 或 MRSA) 及 *S. pneumoniae* (3)不分檢體類別

的 non-typhoidal *Salmonella*、*Shigella* species 及 *Neisseria gonorrhoeae*。

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 1~8 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 2017 年 1~11 月菌株之菌屬鑑定並儲存，符合收菌標準之菌株共 2,500 株；各類菌株檢體類別及數目，分別為來自(1)血液檢體之 *E. coli*：686 株，*K. pneumoniae*：673 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 *S. aureus*：669 株，*S. pneumoniae*：101 株；(3)不分檢體類別的 Non-typhoid *Salmonella*：221 株，*Shigella* spp.：21 株，*N. gonorrhoeae*：129 株，如下表所示。

微生物	株數	比例(%)
北部	<u>1310</u>	<u>52.4</u>
中部	<u>388</u>	<u>16.4</u>
南部	<u>624</u>	<u>26.4</u>
東部	<u>178</u>	<u>7.5</u>
小計	<u>2500</u>	<u>100</u>

微生物	株數	比例(%)
<i>E. coli</i>	<u>686</u>	<u>27.4</u>
<i>K. pneumoniae</i>	<u>673</u>	<u>26.9</u>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<u>669</u>	<u>26.8</u>
<i>S. pneumoniae</i>	<u>101</u>	<u>4.0</u>
Non-typhoid <i>Salmonella</i>	<u>221</u>	<u>8.8</u>
<i>Shigella</i> spp.	<u>21</u>	<u>0.8</u>
<i>N. gonorrhoeae</i>	<u>129</u>	<u>5.2</u>
小計	<u>2500</u>	<u>100</u>

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)	<u>367</u>	<u>53.5</u>	北部 (8 家)	<u>355</u>	<u>52.7</u>
中部 (2 家)	<u>104</u>	<u>15.2</u>	中部 (2 家)	<u>105</u>	<u>15.6</u>
南部 (5 家)	<u>166</u>	<u>24.2</u>	南部 (5 家)	<u>165</u>	<u>24.5</u>
東部 (1 家)	<u>49</u>	<u>7.1</u>	東部 (1 家)	<u>48</u>	<u>7.1</u>
小計	<u>686</u>	<u>100.0</u>	小計	<u>673</u>	<u>100.0</u>

<i>S. aureus</i>	株數	比例(%)	<i>S. pneumoniae</i>	株數	比例(%)
北部 (8 家)	<u>350</u>	<u>52.3</u>	北部 (8 家)	<u>44</u>	<u>43.6</u>
中部 (2 家)	<u>103</u>	<u>15.4</u>	中部 (2 家)	<u>15</u>	<u>14.9</u>
南部 (5 家)	<u>167</u>	<u>25.0</u>	南部 (5 家)	<u>35</u>	<u>34.7</u>
東部 (1 家)	<u>49</u>	<u>7.3</u>	東部 (1 家)	<u>7</u>	<u>6.9</u>
小計	<u>669</u>	<u>100.0</u>	小計	<u>101</u>	<u>100.0</u>

Non-Typhoid <i>Salmonella</i>	株數	比例(%)	<i>Shigella spp.</i>	株數	比例(%)
北部 (8 家)	107	48.4	北部 (8 家)	<u>20</u>	<u>95.2</u>
中部 (2 家)	<u>42</u>	19.0	中部 (2 家)	<u>0</u>	<u>0.0</u>
南部 (5 家)	<u>60</u>	27.1	南部 (5 家)	<u>1</u>	<u>4.8</u>
東部 (1 家)	<u>12</u>	5.4	東部 (1 家)	<u>0</u>	<u>0.0</u>
小計	221	100.0	小計	<u>21</u>	<u>100.0</u>

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	累積株數	比例(%)
北部 (8 家)	<u>67</u>	<u>51.9</u>
中部 (2 家)	<u>19</u>	<u>14.7</u>
南部 (5 家)	<u>30</u>	<u>23.3</u>
東部 (1 家)	<u>13</u>	<u>10.1</u>
小計	<u>129</u>	<u>100.0</u>

有關病人之基本流行病學資料，目前僅收集有 2,274 筆。病人來源以「來自急診」的人數最多佔 80.7%。性別分布，男性佔 56.2%，女性佔 43.8% ($P < 0.0001$ ，有統計學上的顯著差異)。年齡介於 0~10 歲的佔 2.3%，檢出為 Non-typhoid *Salmonella* 居多；11~30 歲的佔 6.4%，檢出以 *N. gonorrhoeae* 居多，其次為 *S. aureus* 及 Non-Typhoid *Salmonella*、*E. coli*；年齡介於 31~60 歲的佔 32.5%，檢出菌種排行依序為 *K. pneumoniae*、*S. aureus*、*E. coli*、Non-Typhoid *Salmonella*；年齡介於 61~90 歲以上所佔的比例最高為 58.8%，檢出菌種以 *E. coli*、*S. aureus* 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。

■ 病人出院情況，以穩定出院為最多。

病人出院情況

住院中	<u>434</u>	<u>19.1%</u>
穩定出院	<u>1265</u>	<u>55.6%</u>
自動出院	<u>99</u>	<u>4.4%</u>
轉院	<u>49</u>	<u>2.2%</u>
死亡	<u>288</u>	<u>12.7%</u>
未知	<u>82</u>	<u>3.6%</u>

- 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=2,274)	百分比
性別		
男性	<u>1277</u>	<u>56.2</u>
女性	<u>997</u>	<u>43.8</u>
病人來源		
1.門診	<u>364</u>	<u>16.0</u>
2.急診	<u>1835</u>	<u>80.7</u>
3.其他,請說明	<u>19</u>	<u>0.8</u>
年齡層		
<1歲	<u>3</u>	<u>0.1</u>
1-5歲	<u>46</u>	<u>2.0</u>
6-10歲	<u>4</u>	<u>0.2</u>
11-20歲	<u>21</u>	<u>0.9</u>
21-30歲	<u>124</u>	<u>5.5</u>
31-40歲	<u>153</u>	<u>6.7</u>
41-50歲	<u>200</u>	<u>8.8</u>
51-60歲	<u>385</u>	<u>16.9</u>
61-70歲	<u>505</u>	<u>22.2</u>
71-80歲	<u>389</u>	<u>17.1</u>
81-90歲	<u>340</u>	<u>15.0</u>
91歲以上	<u>104</u>	<u>4.6</u>

- 檢體類別部份，以血液檢體居多，佔 85.3%，其次為尿液檢體佔 4.0% 及糞便檢體佔 3.3%。其他檢體類別，詳見下表。

檢體類別		
項目	個案數(n=2,274)	百分比
血液	<u>1938</u>	<u>85.3</u>
尿液	<u>92</u>	<u>4.0</u>
其他	<u>77</u>	<u>3.4</u>
糞便	<u>76</u>	<u>3.3</u>
膿	<u>23</u>	<u>1.0</u>
痰液	<u>20</u>	<u>0.9</u>
肋膜液	<u>11</u>	<u>0.5</u>
腦脊髓液	<u>8</u>	<u>0.4</u>
傷口分泌物	<u>8</u>	<u>0.4</u>
引流液(任何部位)	<u>5</u>	<u>0.2</u>
肛門拭子	<u>3</u>	<u>0.1</u>
膿瘍	<u>3</u>	<u>0.1</u>
腹水	<u>3</u>	<u>0.1</u>

子宮頸拭子	<u>2</u>	<u>0.1</u>
膽汁	<u>2</u>	<u>0.1</u>
支氣管肺泡刷洗檢查 (BAL)	<u>2</u>	<u>0.1</u>
咽喉拭子	<u>1</u>	<u>0.0</u>
輸尿管拭子	<u>0</u>	<u>0.0</u>

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 73.1%，醫療照護相關感染 (Healthcare-associated infection, HAI, 住院大於 48 小時) 的比例則為 24.0%，另有 2.9% 資料仍在蒐集中。

菌株類別(菌株數)	CAI ¹	%	HAI ²	%
<i>Escherichia coli</i> (599)	<u>491</u>	<u>82.0</u>	<u>108</u>	<u>18.0</u>
<i>Klebsiella pneumonia</i> (599)	<u>399</u>	<u>66.6</u>	<u>200</u>	<u>33.4</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (590)	<u>398</u>	<u>67.5</u>	<u>192</u>	<u>32.5</u>
<i>Streptococcus pneumonia</i> (98)	<u>84</u>	<u>85.7</u>	<u>14</u>	<u>14.3</u>
Non-typhoid <i>Salmonella</i> (182)	<u>152</u>	<u>83.5</u>	<u>30</u>	<u>16.5</u>
<i>Shigella</i> spp. (21)	<u>21</u>	<u>100.0</u>	<u>0</u>	<u>0.0</u>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (120)	<u>118</u>	<u>98.3</u>	<u>2</u>	<u>1.7</u>
總計	<u>1663</u>	<u>73.1</u>	<u>546</u>	<u>24.0</u>

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)

另外，我們每月收集參與醫院之 DID (daily doses per 1000 inhabitants per day)，並參考 WHO ATC/DDD Index 2017 (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)，計算抗生素量(Antibiotic Consumption)。

ATC code	Antibiotic group	Antibiotics
<u>J01CE</u>	β-lactamase sensitive penicillin	Penicillin
<u>J01CA</u>	Extended-spectrum penicillin	Ampicillin, amoxicillin, piperacillin
<u>J01CR</u>	Penicillin with inhibitors	Ampicillin, amoxicillin, or piperacillin with enzyme inhibitors
<u>J01DC</u>	2nd-generation cephalosporins	Cefuroxime, cefoxitin, cefmetazole
<u>J01DD, J01DE</u>	3rd and 4th-generation cephalosporins	Cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefoperazone, cefepime, cefpirome, flomoxef
<u>J01DH</u>	Carbapenems	Ertapenem, Imipenem, meropenem, doripenem
<u>J01FA</u>	Macrolides	Erythromycin, clarithromycin, azithromycin
<u>J01A</u>	Tetracyclines	Tetracycline, doxycycline, minocycline, tigecycline
<u>J01G</u>	Aminoglycosides	Gentamicin, amikacin, netilmicin, isepamicin, neomycin
<u>J01XD</u>	Polymyxin	Colistin
<u>J01MA</u>	Fluoroquinolones	Ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin
<u>J01XD</u>	Anti-anaerobes (specific)	Metronidazole
<u>heterogeneous</u>	Anti-MSSA agents	Oxacillin, dicloxacillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, clindamycin
<u>J01XA, J01XD</u>	Anti-MRSA agents	Vancomycin, teicoplanin, fusidic acid
<u>J01XX</u>	Anti-VISA, VRE agents	Fosfomycin, linezolid, daptomycin

1~10月資料分析結果發現，雖然大多數參與醫院的 DID 有些許波動，但截至目前為止，整體而言，碳青黴烯類、抗金黃色葡萄球菌類、抗抗藥性金黃色葡萄球菌類有明顯增加情形，其他類之抗生素尚未發現有明顯使用增加的狀況，如下列三表格所示。

ATC code	Antibiotic group	Linear correlation analysis --- P value (r)			
		Total	NTUH	Taipei VGH	Taipei MKMH
J01CA	Penicillin with extended spectrum	0.867 (0.061)	0.791 (0.091)	0.146 (0.495)	0.959 (0.017)
J01CR	Penicillin with inhibitors	0.139 (0.503)	0.624 (0.167)	0.278 (0.380)	0.080 (0.549)
J01DC	2nd-generation cephalosporins	0.000 (0.916)	0.303 (0.342)	0.422 (0.286)	0.047 (0.609)
J01DD, J01DE	3rd & 4th cephalosporins	0.628 (0.176)	0.310 (0.337)	0.169 (0.472)	0.791 (0.091)
J01DH	Carbapenem	0.101 (0.548)	0.184 (0.432)	0.714 (0.133)	0.983 (0.007)
J01FA	Macrolides	0.589 (0.195)	0.022 (0.678)	0.053 (0.626)	0.881 (0.051)
J01A	Tetracyclines	0.483 (0.252)	0.100 (0.522)	0.285 (0.376)	0.133 (0.482)
J01G	Aminoglycosides	0.620 (0.179)	0.994 (0.003)	0.119 (0.526)	0.458 (0.250)
J01XD	Polymyxin	0.274 (0.384)	0.719 (0.123)	0.236 (0.413)	0.521 (0.217)
J01MA	Fluoroquinolones	0.351 (0.331)	0.599 (0.179)	0.039 (0.656)	0.008 (0.746)
J01XD	Anti-anaerobes (specific)	0.701 (0.139)	0.097 (0.526)	0.029 (0.686)	0.923 (0.033)
heterogeneous	Anti-MSSA agents	0.867 (0.061)	0.791 (0.091)	0.146 (0.495)	0.959 (0.017)
J01XA, J01XD	Anti-MRSA agents	0.139 (0.503)	0.624 (0.167)	0.278 (0.380)	0.080 (0.549)
J01XX	Anti-VISA, VRE agents	0.000 (0.916)	0.303 (0.342)	0.422 (0.286)	0.047 (0.609)

ATC code	Antibiotic group	Linear correlation analysis --- P value (r)				
		WFH	Hualien TCGH	CGMH	China MUH	Taichung VGH
J01CA	Penicillin with extended spectrum	0.036 (0.665)	0.134 (0.481)	0.733 (0.124)	0.671 (0.145)	0.748 (0.110)
J01CR	Penicillin with inhibitors	0.210 (0.434)	0.065 (0.572)	0.593 (0.193)	0.627 (0.165)	0.958 (0.018)
J01DC	2nd-generation cephalosporins	0.004 (0.814)	0.729 (0.118)	0.210 (0.434)	0.987 (0.006)	0.004 (0.783)
J01DD, J01DE	3rd & 4th cephalosporins	0.014 (0.742)	0.254 (0.376)	0.965 (0.016)	0.022 (0.678)	0.045 (0.613)
J01DH	Carbapenem	0.139 (0.502)	0.039 (0.627)	0.422 (0.287)	0.033 (0.642)	0.394 (0.286)
J01FA	Macrolides	0.047 (0.638)	0.675 (0.143)	0.511 (0.236)	0.056 (0.589)	0.452 (0.254)
J01A	Tetracyclines	0.353 (0.329)	0.468 (0.245)	0.705 (0.137)	0.388 (0.289)	0.089 (0.536)
J01G	Aminoglycosides	0.119 (0.526)	0.143 (0.472)	0.446 (0.273)	0.044 (0.614)	0.209 (0.411)
J01XD	Polymyxin	0.184 (0.458)	0.979 (0.009)	0.368 (0.320)	0.715 (0.125)	0.693 (0.135)
J01MA	Fluoroquinolones	0.087 (0.568)	0.411 (0.276)	0.924 (0.035)	0.439 (0.261)	0.302 (0.343)
J01XD	Anti-anaerobes (specific)	0.037 (0.661)	0.379 (0.295)	0.470 (0.259)	0.617 (0.170)	0.409 (0.277)
heterogeneous	Anti-MSSA agents	0.036 (0.665)	0.134 (0.481)	0.733 (0.124)	0.671 (0.145)	0.748 (0.110)
J01XA, J01XD	Anti-MRSA agents	0.210 (0.434)	0.065 (0.572)	0.593 (0.193)	0.627 (0.165)	0.958 (0.018)
J01XX	Anti-VISA, VRE agents	0.004 (0.814)	0.729 (0.118)	0.210 (0.434)	0.987 (0.006)	0.004 (0.783)

ATC code	Antibiotic group	Linear correlation analysis --- P value (r)				
		Tainan CKUH	Kaoshiung MUH	Kaoshiung VGH	Hsinchu NTUBH	Taoyuan H
J01CA	Penicillin with extended spectrum	0.817 (0.079)	0.031 (0.649)	0.330 (0.344)	0.360 (0.306)	0.819 (0.083)
J01CR	Penicillin with inhibitors	0.374 (0.298)	0.960 (0.017)	0.174 (0.467)	0.016 (0.704)	0.361 (0.324)
J01DC	2nd-generation cephalosporins	0.180 (0.436)	0.224 (0.399)	0.606 (0.186)	0.101 (0.520)	0.001 (0.889)
J01DD, J01DE	3rd & 4th cephalosporins	0.596 (0.180)	0.615 (0.171)	0.808 (0.088)	0.185 (0.431)	0.576 (0.202)
J01DH	Carbapenem	0.223 (0.400)	0.977 (0.010)	0.111 (0.536)	0.109 (0.510)	0.420 (0.288)
J01FA	Macrolides	0.769 (0.100)	0.138 (0.477)	0.231 (0.417)	0.333 (0.323)	0.127 (0.516)
J01A	Tetracyclines	0.047 (0.609)	0.032 (0.645)	0.715 (0.133)	0.276 (0.360)	0.946 (0.025)
J01G	Aminoglycosides	0.984 (0.007)	0.996 (0.002)	0.672 (0.153)	0.904 (0.041)	0.284 (0.376)
J01XD	Polymyxin	0.580 (0.188)	0.647 (0.156)	0.385 (0.309)	0.817 (0.079)	0.000 (0.898)
J01MA	Fluoroquinolones	0.710 (0.127)	0.524 (0.216)	0.887 (0.052)	0.165 (0.450)	0.041 (0.652)
J01XD	Anti-anaerobes (specific)	0.759 (0.105)	0.840 (0.069)	0.998 (0.001)	0.014 (0.711)	0.053 (0.626)
heterogeneous	Anti-MSSA agents	0.817 (0.079)	0.792 (0.090)	0.330 (0.344)	0.360 (0.306)	0.819 (0.083)
J01XA, J01XD	Anti-MRSA agents	0.374 (0.298)	0.816 (0.079)	0.174 (0.467)	0.016 (0.704)	0.361 (0.324)
J01XX	Anti-VISA, VRE agents	0.180 (0.436)	0.190 (0.427)	0.606 (0.186)	0.101 (0.520)	0.001 (0.889)

一、菌屬鑑定與相關實驗驗證

截至 106.12.07 止，已完成 1~10 月儲存的 2,091 株菌株之菌屬鑑定及相關實驗。後續之菌株收集及實驗持續作業中。

根據我們所收集 1~10 月重要臨床致病原的體外藥物敏感性試驗 (in vitro susceptibility) 數據，如表 1 所示分析結果，來自血液檢體之 *E. coli* 分離菌株 (n = 579)，對台灣地區第三代頭孢子菌素 (third-generation cephalosporins) ceftazidime、cefoperazone、ceftriaxone 的敏感率約為 66.4~73.9%，與第四代頭孢子菌素 cefepime (77.0%) 差異不大。*Escherichia coli* 菌株對 piperacillin/tazobactam 或 ceftolozane/tazobactam 有高敏感率 (> 93%)，與兩種 anti-pseudomonal fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin，均為 65-70%) 明顯不同。另外，很重要的是，有 11 株(1.9%)對 carbapenem 不具感受性的 *E. coli*，其中 4 株(0.7%)

中度敏感 (intermediate)，7 株 (1.2%) 抗藥性 (Resistant)。另外，8 株 (1.4%) *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 MIC 值 > 8mg / L)。值得注意的是，有幾個菌株(分佈於中部，南部，花蓮，證實非特定單一菌株流行所致) 被證實有 *bla*_{mcr-1} 分解酶抗藥性基因，但並未檢出有對 carbapenem 具抗藥性的 *E. coli* 中攜帶有 KPC，NDM，或 OXA-48 分解酶之合成基因之菌株。

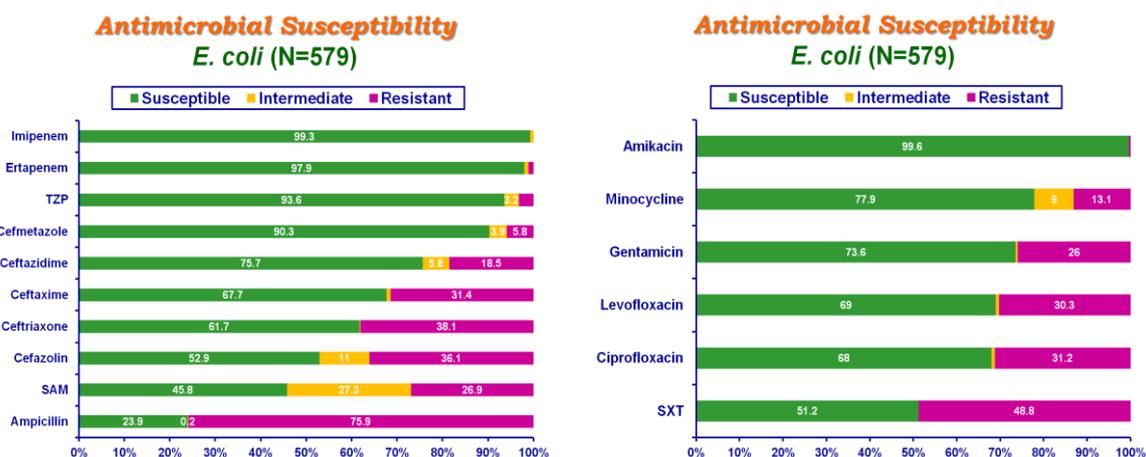
■ **Table 1** 579 株 *E. coli* 抗生素藥物敏感性試驗結果(2017)

Antibiotic	MIC range (mg/L)	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	S (%)	I (%)	R (%)
Penicillin	4->64	>64	>64	NA	NA	NA
Ampicillin	0.5->64	>64	>64	167 (28.9)	2 (0.3)	409 (70.8)
Amoxicillin-clavulanate	1->64	8	32	423 (73.2)	66 (11.4)	89 (15.4)
Piperacillin-tazobactam	0.5->128	2	8	541 (93.6)	15 (2.6)	22 (3.8)
Ceftolozane-tazobactam	0.12->64	0.25	1	544 (94.1)	13 (2.2)	21 (3.6)
Ceftazidime-avibactam	≤0.06 -8	0.12	0.25	NA	NA	NA
Cefoperazone-sulbactam	≤0.06 ->64	1	16	NA	NA	NA
Cefazolin	≤0.12->64	4	>64	251 (43.4)	92 (15.9)	235 (40.7)
Cefoxitin	≤0.12->64	8	>64	424 (73.4)	57 (9.9)	97 (16.8)
Cefixime	≤0.12->64	0.5	>64	384 (66.4)	12 (2.1)	182 (31.5)
Ceftriaxone	≤0.12 ->64	≤0.12	>64	398 (68.9)	2 (0.3)	178 (30.8)
Ceftazidime	≤0.12- >256	0.25	32	427 (73.9)	29 (5.0)	122 (21.1)
Cefepime	≤0.12 ->64	≤0.12	64	445 (77.0)	44 (7.6)	89 (15.4)
Ertapenem	≤0.06- 4	≤0.06	0.12	567 (98.1)	4 (0.7)	7 (1.2)

Imipenem	≤0.06- 1	0.12	0.25	578 (100)	0 (0)	0 (0)
Meropenem	≤0.06- 0.5	≤0.06	≤0.06	578 (100)	0 (0)	0 (0)
Doripenem	≤0.06- 0.25	≤0.06	≤0.06	578 (100)	0 (0)	0 (0)
Ciprofloxacin	≤0.06- >64	0.12	64	392 (67.8)	6 (1.0)	180 (31.1)
Levofloxacin	≤0.06- >64	0.25	16	396 (68.5)	4 (0.7)	178 (30.8)
Moxifloxacin	≤0.06- >64	0.25	32	NA	NA	NA
Gentamicin	0.25 ->64	1	64	434 (75.1)	7 (1.2)	137 (23.7)
Amikacin	0.5- >64	2	8	574 (99.3)	1 (0.2)	3 (0.5)
SXT	≤0.12- >32	1	>32	293 (50.7)	-	285 (49.3)
Spectinomycin	8->128	32	>128	NA	NA	NA
Azithromycin	1->64	8	64	NA	NA	NA
Tigecycline	≤0.12-8	0.25	0.25	NA	NA	NA
Colistin	≤0.12-8	0.25	0.25			

SXT= Trimethoprim-sulfamethoxazole

- 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 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), 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)



- 579 株血液檢體之 *E. coli* 分離株中，571 株 (98.6%) 是野生型 (wild type)，8 株 (1.4%) 是非野生型 (non-wild type)。

其次，就血液檢體之 *K. pneumoniae* 菌株 (n = 567) 而言，如表 2 所示，相較於 *E. coli*，對第三代和第四代頭芽孢子菌素類藥物的敏感率分別為 69.1~71.3% 和 79.7%。然而，約 6.0~12.3% 的 *K. pneumoniae* 分離菌株對 carbapenem 類藥物不具感受性，有統計學上顯著差異 (ertapenem 與其餘三種 carbapenem 類藥物，分別為 $P = 0.027$ 和 0.0018)。 *K. pneumoniae* 對 ciprofloxacin 和 levofloxacin 的敏感率 (75.4%，77.3%) 也高於 *E. coli* ($P = 0.01$)。另外，13 株 (3.1%) *K. pneumoniae* 被證實對 colistin 抗藥 (最高 MIC 為 64 mg / L; 與 *E. coli* 比例相比較， $P = 0.058$)。關於 carbapenemases，大多數 *K. pneumoniae* 對 carbapenem 不具感受性則是攜帶 *bla*_{KPC} 抗藥性分解酶基因。

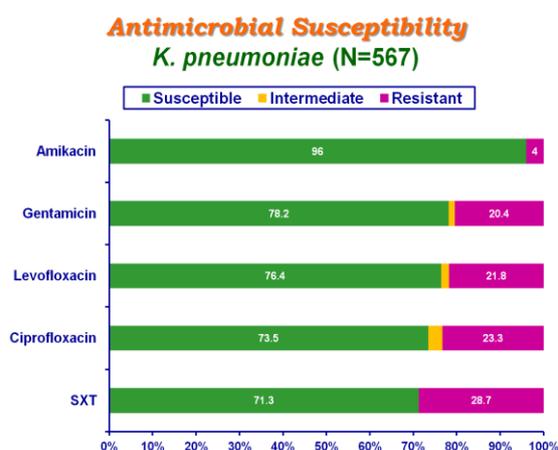
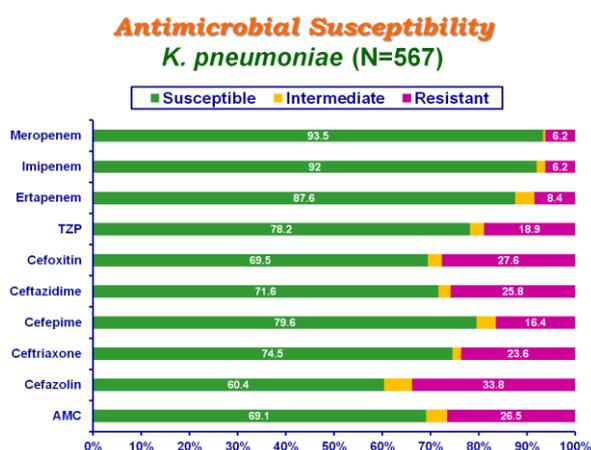
■ **Table 2** 567 株 *K. pneumoniae* 抗生素藥物敏感性試驗結果(2017)

Antibiotic	MIC range (mg/L)	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	S (%)	I (%)	R (%)
Penicillin	≤0.06- >64	64	>64	NA	NA	NA

Ampicillin	≤0.12- >64	64	>64	12 (2.2)	28 (4.8)	527 (93.0)
Amoxicillin-clavulanate	0.5- >64	2	64	395 (69.6)	24 (4.3)	148 (26.1)
Piperacillin-tazobactam	≤0.06- >128	4	>128	449 (79.2)	22 (3.9)	96 (16.9)
Ceftolozane-tazobactam	≤0.06- >64	0.5	64	462 (81.4)	9 (1.7)	96 (16.9)
Ceftazidime-avibactam	≤0.06- >64	0.12	1	NA	NA	NA
Cefoperazone-sulbactam	≤0.06- >64	0.5	64	NA	NA	NA
Cefazolin	1->64	2	>64	344 (60.6)	33 (5.8)	190 (33.6)
Cefoxitin	≤0.12- >64	4	>64	397 (70.0)	20 (3.6)	150 (26.3)
Cefixime	≤0.12- >64	≤0.12	>64	392 (69.1)	3 (0.5)	172 (30.4)
Ceftriaxone	≤0.12- >64	≤0.12	>64	416 (73.4)	11 (1.9)	140 (24.6)
Ceftazidime	≤0.12- >256	0.25	256	404 (71.3)	19 (3.4)	144 (25.4)
Cefepime	≤0.12- >64	≤0.12	64	452 (79.7)	18 (3.1)	97 (17.1)
Ertapenem	≤0.06- >64	≤0.06	1	497 (87.7)	25 (4.4)	42 (7.4)
Imipenem	≤0.06-64	0.25	1	522 (92.0)	12 (2.2)	33 (5.8)
Meropenem	≤0.06- >64	≤0.06	0.25	533 (94.0)	3 (0.5)	31 (5.6)
Doripenem	≤0.06->64	≤0.06	0.25	533 (94.0)	1 (0.2)	33 (5.8)
Ciprofloxacin	≤0.06- >64	≤0.06	>64	427 (75.4)	12 (2.2)	128 (22.5)
Levofloxacin	≤0.06- >64	≤0.06	32	438 (77.3)	12 (2.2)	117 (20.5)
Moxifloxacin	≤0.06- >64	0.12	64	NA	NA	NA
Gentamicin	≤0.12- >64	0.25	64	456 (80.4)	8 (1.4)	103 (18.1)
Amikacin	≤0.12- >64	1	2	545 (96.1)	0 (0)	22 (3.9)
SXT	≤0.12- >32	0.25	>32	393 (69.3)	-	174 (30.7)
Spectinomycin	>128	16	>128	NA	NA	NA

Azithromycin	2- >64	16	>64	NA	NA	NA
Tigecycline	≤0.12- 16	0.5	1	NA	NA	NA
Colistin	≤0.12- >64	0.25	0.5	556 (98.1)		11 (1.9)

- 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 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), 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)



- 567 株血液檢體之 *K. pneumoniae* 株中, 556 (98.1%) 是野生型(wild type), 11 (1.9%) 是非野生型(non-wild type)。

對於 non-typhoid *Salmonella* 菌株 (n = 154, 其中大部分檢體來源是血液或胃腸道 (佔 86.3%)), 大多數 β -內醯胺類 (β -lactam) 抗生素 (除 ampicillin, cefazolin, amoxicillin-clavulanate 外) 敏感性 > 85%。

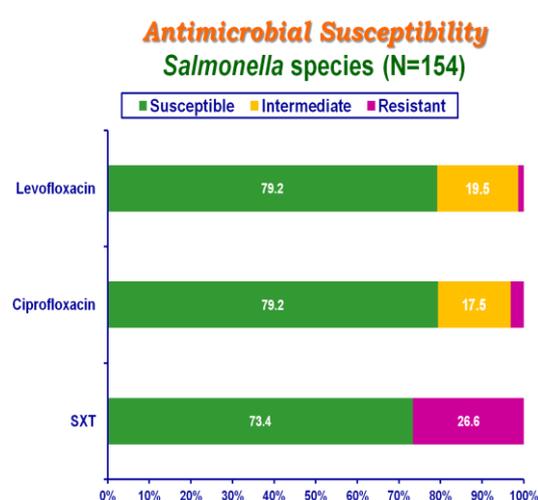
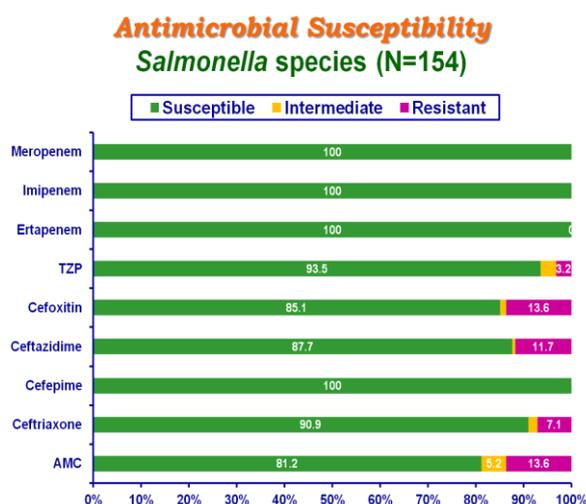
然而, 其他重要的抗沙門氏菌抗微生物製劑物, 包括兩種 anti-pseudomonal fluoroquinolones 類藥物 (ciprofloxacin, levofloxacin) 和 trimethoprim-sulfamethoxazole 在體外試驗活性表現比 β -內醯胺有輕微的下降 (分別為 79.2%, 79.2% 和 73.4%)。抗生素藥物敏感性試驗數據, 如表 3 所示。

■ **Table 3** 154 株 Non-Typhoid *Salmonella* 抗生素藥物敏感性試驗結果
(2017)

Antibiotic	MIC range (mg/L)	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	S (%)	I (%)	R (%)
Penicillin	4->64	16	>64	NA	NA	NA
Ampicillin	0.5->64	8	>64	77 (50.0)	4 (2.6)	73 (47.4)
Amoxicillin-clavulanate	0.5-64	2	64	125 (81.2)	8 (5.2)	21 (13.6)
Piperacillin-tazobactam	≤0.06- >128	4	4	144 (93.5)	5 (3.2)	5 (3.2)
Ceftolozane-tazobactam	0.25- >64	0.5	1	148 (96.1)	1 (0.6)	5 (3.2)
Ceftazidime-avibactam	≤0.06-1	0.25	0.25	NA	NA	NA
Cefoperazone-sulbactam	0.25-32	1	8	NA	NA	NA
Cefazolin	1->64	2	>64	81 (52.6)	45 (29.2)	28 (18.2)
Cefoxitin	2->64	4	>64	131 (85.1)	2 (1.3)	21 (13.6)
Cefixime	≤0.12- >64	≤0.12	>64	134 (87.0)	1 (0.6)	19 (12.3)
Ceftriaxone	≤0.12- 32	≤0.12	1	140 (90.9)	3 (1.9)	11 (7.1)
Ceftazidime	≤0.12- >256	0.25	32	135 (87.7)	1 (0.6)	18 (11.7)
Cefepime	≤0.12-2	≤0.12	≤0.12	154 (100.0)	0 (0.0)	0 (0)
Ertapenem	≤0.06- 0.25	≤0.06	≤0.06	154 (100.0)	0 (0.0)	0 (0)
Imipenem	0.12- 0.5	0.25	0.25	154 (100.0)	0 (0.0)	0 (0)
Meropenem	≤0.06	≤0.06	≤0.06	154 (100.0)	0 (0.0)	0 (0)
Doripenem	≤0.06- 0.25	≤0.06	≤0.06	154 (100.0)	0 (0.0)	0 (0)
Ciprofloxacin	≤0.06- 16	≤0.06	0.5	122 (79.2)	27 (17.5)	5 (3.2)
Levofloxacin	≤0.06- 16	≤0.06	1	122 (79.2)	30 (19.5)	2 (1.3)

Moxifloxacin	≤0.06- 16	0.12	2	NA	NA	NA
Gentamicin	0.25- >64	0.5	1	149 (96.8)	0 (0.0)	5 (3.2)
Amikacin	0.5-4	1	2	154 (100)	0 (0)	0 (0)
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	≤0.12- >32	≤0.12	>32	113 (73.4)	-	41 (26.6)
Spectinomycin	16- >128	32	>128	NA	NA	NA
Azithromycin	4- >64	8	8	NA	NA	NA
Tigecycline	0.25-1	0.25	0.5	NA	NA	NA
Colistin	0.25-16	2	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 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), 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)



關於臨床 *Shigella* 菌屬 (n = 16, 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 的體外活性為中等 (62.5%), azithromycin 對 *S. flexneri* 的活性 (n = 13; 84.6%) 高於 *S. sonnei* (n = 3; 66.7%), 但沒有顯著的統計學差異 (P = 0.47) 可能是收集得檢體量少的關係。此外, trimethoprim-sulfamethoxazole 保留了 75% 的敏感率,

大多數 β -內醯胺類 (β -lactam) 抗生素對 *Shigella* 菌株表現出優異的敏感性。

■ **Table 4** 16 株 *Shigella* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2017)

Antibiotic	MIC range (mg/L)	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	S (%)	I (%)	R (%)
Penicillin	16- >64	>64	>64	NA	NA	NA
Ampicillin	1- >64	>64	>64	6 (37.5)	0 (0)	10 (62.5)
Amoxicillin-clavulanate	2-16	16	16	6 (37.5)	10 (62.5)	0 (0)
Piperacillin-tazobactam	0.25-4	4	4	16 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ceftolozane-tazobactam	0.12- 0.25	0.12	0.25	16 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ceftazidime-avibactam	≤0.06- 0.25	≤0.06	0.12	NA	NA	NA
Cefoperazone-sulbactam	≤0.06-1	0.5	1	NA	NA	NA
Cefazolin	2-8	4	4	4 (25)	11 (68.8)	1 (6.3)
Cefoxitin	4-8	4	8	16 (100)	0 (0)	0 (0.0)
Cefixime	≤0.12-1	≤0.12	0.5	16 (100)	0 (0)	0 (0.0)
Ceftriaxone	≤0.12	≤0.12	≤0.12	16 (100)	0 (0)	0 (0.0)
Ceftazidime	≤0.12- 0.5	≤0.12	≤0.12	16 (100)	0 (0)	0 (0.0)
Cefepime	≤0.12- 0.5	0.25	0.5	16 (100)	0 (0)	0 (0.0)
Ertapenem	≤0.06	≤0.06	≤0.06	16 (100)	0 (0)	0 (0.0)
Imipenem	0.12- 0.5	0.25	0.25	16 (100)	0 (0)	0 (0.0)
Meropenem	≤0.06	≤0.06	≤0.06	16 (100)	0 (0)	0 (0.0)
Doripenem	≤0.06- 0.12	≤0.06	≤0.06	16 (100)	0 (0)	0 (0.0)

Ciprofloxacin	≤0.06-16	≤0.06	16	10 (62)	0 (0)	6 (37.5)
Levofloxacin	≤0.06-8	≤0.06	8	10 (62)	3 (18.8)	3 (18.8)
Moxifloxacin	≤0.06-8	≤0.06	8	NA	NA	NA
Gentamicin	0.5-2	1	2	16 (100)	0 (0)	0 (0.0)
Amikacin	2-8	2	4	16 (100)	0 (0)	0 (0)
Trimethoprim- Sulfamethoxazole	≤0.12- >32	≤0.12	>32	12 (75.0)	-	4 (25.0)
Spectinomycin	64- >128	>128	>128	NA	NA	NA
Azithromycin (for 13 <i>S. flexneri</i>)	1->64	4	>64	WT 11 (84.6)		NWT 2 (15.4)
Azithromycin (for 3 <i>S. sonnei</i>)	1->64			WT 2 (66.7)		NWT 1 (33.3)
Tigecycline	≤0.12- 0.25	≤0.12	≤0.12	NA	NA	NA
Colistin	≤0.12- 0.25	0.25	0.25	NA	NA	NA

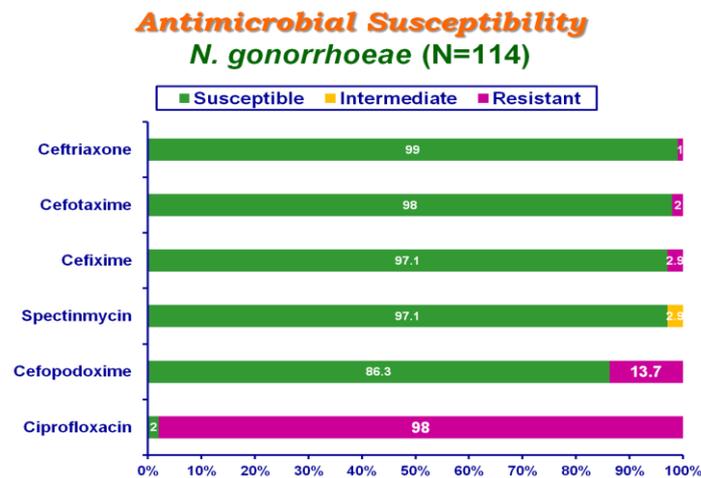
- MIC 單位 (最低抑菌濃度,含 50% 及 90% 菌落數被抑制的最低抗生素濃度, 即為 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), mg/L (毫克每公升). S, susceptible (敏感); I, intermediate (中度敏感); R: resistant (抗藥); susceptibility category (敏感性種類); NA, non-applicable (未計算)

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, 我們共收集了 114 株。如表 5 所示, 我們發現 ciprofloxacin 對臨床 *N. gonorrhoeae* 的體外活性差 (僅 2.0%)。常規使用的 β-內醯胺類 (β-lactam) 抗生素 (ceftriaxone, cefotaxime, cefixime, cefopodoxime), azithromycin 和 spectinomycin 則維持對該 STD 病原體的敏感性 (> 80%)。

■ **Table 5** 114 株 *N. gonorrhoeae* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2017)

Antibiotic	MIC range (mg/L)	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	S (%)	I (%)	R (%)
Ceftriaxone	≤0.015-1	0.03	0.06	113 (99.0)	-	-
Cefotaxime	≤0.03-4	0.12	0.25	113 (98.0)	-	-
Cefixime	≤0.03-0.5	0.06	0.12	111 (97.1)	-	-
Cefpodoxime	≤0.03-8	0.25	1	98 (86.3)	-	-
Ciprofloxacin	≤0.015-128	4	16	2 (2.0)	0 (0)	112 (98.0)
Gemifloxacin	≤0.015-32	2	4	NA	NA	NA
Nemonoxacin	≤0.03-16	1	2	NA	NA	NA
Gentamicin	4-32	8	16	NA	NA	NA
Spectinomycin	16-64	32	32	111 (97.1)	3 (2.9)	0 (0)
Doxycycline	0.25-32	8	16	NA	NA	NA
Tigecycline	0.06-0.5	0.25	0.5	NA	NA	NA
				WT	NWT	
Azithromycin	≤0.03->32	0.25	1	111 (97.1)	3 (2.9)	

- 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 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), 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)



如表 6 所示，對於侵入性 *S. pneumoniae* 菌株 (n = 58，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，只有 doripenem 和 ertapenem 表現出良好的抗生素敏感性體外活性(敏感率 94.8 %，79.3%)。如果與 doripenem 和兩種 respiratory fluoroquinolones 類藥物 (levofloxacin，moxifloxacin 的抗生素藥物敏感性體外活性 (> 90%) 相當於 doripenem)，penicillin，ceftriaxone 和 cefepime 相比較，無論判斷標準如何 (非腦膜炎與腦膜炎標準)，對這些肺炎鏈球菌株的感受性比較差。透過這些抗生素藥物敏感性體外試驗數據，大部分 (> 70%) 的侵入性 *S. pneumoniae* 菌株如預期地對 imipenem 和 meropenem 具高度抗藥性。同樣值得注意的是，azithromycin 目前對於台灣的侵入肺炎鏈球菌株的敏感性也較差。

■ **Table 6** 58 株 *S. pneumoniae* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2017)

Antibiotic	MIC range (mg/L)	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	S (%)	I (%)	R (%)
Ampicillin	≤0.06-16	4	16	NA	NA	NA
Penicillin (non-meningitis)	≤0.06-8	2	8	31 (53.4)	20 (34.5)	7 (12.1)
Penicillin (meningitis)				5 (8.6)	-	53 (91.4)

Amoxicillin-clavulanate	≤0.06-16	2	16	30 (51.7)	14 (24.1)	14 (24.1)
Oxacillin	≤1- >8	>8	>8	NA	NA	NA
Cefazolin	0.12-32	8	32	NA	NA	NA
Cefoxitin	≤2->8	>8	>8	NA	NA	NA
Ceftriaxone (non-meningitis)	≤0.06-8	1	2	29 (50)	25 (43.1)	4 (6.9)
Ceftriaxone (meningitis)				17 (29.3)	12 (20.7)	29 (50)
Cefepime (non-meningitis)	≤0.06-4	1	2	29 (50)	24 (41.4)	5 (8.6)
Cefepime (meningitis)				15 (25.9)	14 (24.1)	29 (50)
Ertapenem	≤0.06-2	1	2	46 (79.3)	12 (20.7)	0 (0)
Imipenem	≤0.06-2	0.25	1	16 (27.6)	31 (53.4)	11 (19)
Meropenem	≤0.06-2	0.5	1	17 (29.3)	22 (37.9)	19 (32.8)
Doripenem	≤0.06-2	0.5	1	55 (94.8)	-	-
Vancomycin	0.25-0.5	0.5	0.5	58 (100.0)	-	-
Teicoplanin	≤0.06- 0.12	≤0.06	≤0.06	NA	NA	NA
Azithromycin	≤0.06- >64	>64	>64	7 (12.1)	0 (0)	51 (87.9)
Minocycline	0.12- 32	8	16	NA	NA	NA
Tigecycline	≤0.06-1	0.12	0.5	NA	NA	NA
Levofloxacin	0.5- 16	1	2	56 (96.6)	0 (0)	2 (3.4)
Moxifloxacin	≤0.06- 4	0.12	0.25	56 (96.6)	1 (1.7)	1 (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 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), 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)

我們從無菌部位檢體所收集到的 *Staphylococcus aureus* 菌株 (n = 187, 血液檢體佔大部分), 其中對 oxacillin 抗藥的比率為 52.9%, 如表 7 所示。值得注意的是, 約有三分之一的 MRSA 菌株 (n=99) 對兩種 respiratory fluoroquinolones 類藥物有感受性, 僅少數 MRSA 對 azithromycin 有感受性 (只有 18.2%)。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 (表 8)。相較之下, methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) 菌株 (n = 88) 的抗生素藥敏結果, 對兩種 fluoroquinolone 抗微生物製劑感受性尚佳 (97.7%), 但是約三分之一的 MSSA 菌株對 azithromycin 有抗藥性 (表 9)。

■ **Table 7** 187 *S. aureus* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2017)

Antibiotic	MIC range (mg/L)	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	S (%)	I (%)	R (%)
Ampicillin	≤0.06->64	16	64			
Penicillin	≤0.06->64	16	64	17 (9.1)	-	170 (90.9)
Amoxicillin-clavulanate	0.12-64	2	32			
Oxacillin	≤1->8	4	>8	88 (47.1)	-	99 (52.9)
Cefazolin	0.25->64	2	>64			
Cefoxitin	≤2->8	>8	>8	86 (46.0)	-	101 (54.0)
Ceftriaxone	2->64	8	>64			
Cefepime	1->64	4	>64			
Ertapenem	0.12->32	0.5	>32			
Imipenem	≤0.06->32	≤0.06	16			

Meropenem	≤0.06->32	0.25	16			
Doripenem	≤0.06-32	0.12	16			
Teicoplanin	≤0.06-2	0.5	1	187 (100)	0 (0)	0 (0)
Azithromycin	0.5->64	>64	>64	77 (41.2)	0 (0)	110 (58.8)
Minocycline	≤0.06-16	0.25	8			
Tigecycline	≤0.06-0.5	0.12	0.25			
Levofloxacin	≤0.06->64	0.25	16	118 (63.1)	0 (0)	69 (36.9)
Moxifloxacin	≤0.06-16	≤0.06	4	118 (63.1)	11 (5.9)	58 (31.0)

- 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 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), 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** 99 株 MRSA 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2017)

Antibiotic	MIC range (mg/L)	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	S (%)	I (%)	R (%)
Ampicillin	1->64	64	64			
Penicillin	0.5- >64	64	64	0 (0)	-	99 (100)
Amoxicillin-clavulanate	1-64	8	32			
Oxacillin	4- >8	>8	>8	0 (0)	-	99 (100)
Cefazolin	0.5->64	8	>64			
Cefoxitin	4- >8	>8	>8	1 (1.0)	-	98 (99.0)
Ceftriaxone	4->64	32	>64			
Cefepime	2->64	16	>64			
Ertapenem	0.12- >32	2	>32			
Imipenem	≤0.06- >32	0.12	32			
Meropenem	≤0.06- >32	1	32			

Doripenem	≤0.06-32	0.5	16			
Vancomycin	0.5-2	1	2	99 (100)	0 (0)	0 (0)
Teicoplanin	0.12-2	0.5	1	99 (100)	0 (0)	0 (0)
Azithromycin	1->64	>64	>64	18 (18.2)	0 (0)	81 (81.8)
Minocycline	≤0.06-16	0.25	8			
Tigecycline	≤0.06- 0.5	0.12	0.25			
Levofloxacin	0.12- >64	4	16	32 (32.3)	0 (0)	67 (67.7)
Moxifloxacin	≤0.06-16	2	4	32 (32.3)	10 (10.1)	57 (57.6)

- 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 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), 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** 88 株 MSSA 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2017)

MSSA (n=88)	MIC Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S (%)	I (%)	R (%)
Ampicillin	≤0.06-32	8	16			
Penicillin	≤0.06-64	8	32	17 (19.3)	-	71 (80.7)
Amoxicillin-clavulanate	0.12-2	1	1			
Oxacillin	≤1-2	≤1	≤1	88 (100)	-	0 (0)
Cefazolin	0.25-2	0.5	1			
Cefoxitin	≤2->8	4	4	85 (96.6)	-	3 (3.4)
Ceftriaxone	2-8	4	4			
Cefepime	1-8	2	4			
Ertapenem	0.12-1	0.12	0.25			

Imipenem	≤0.06-1	≤0.06	≤0.06			
Meropenem	≤0.06-1	≤0.06	0.12			
Doripenem	≤0.06-0.12	≤0.06	≤0.06			
Vancomycin	0.5- 2	1	1	88 (100)	0 (0)	0 (0)
Teicoplanin	≤0.06-1	0.25	0.5	88 (100)	0 (0)	0 (0)
Azithromycin	0.5->64	1	>64	59 (67.0)	0 (0)	29 (33.0)
Minocycline	≤0.06-1	0.25	0.25			
Tigecycline	≤0.06- 0.25	0.12	0.25			
Levofloxacin	≤0.06-4	0.25	0.25	86 (97.7)	-	2 (2.3)
Moxifloxacin	≤0.06-2	≤0.06	≤0.06	86 (97.7)	1 (1.1)	1 (1.1)

- 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 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), 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)

四、討論

與過去十年間進行的抗微生物製劑之抗藥性數據相比較 [2, 33] 根據 cefoxitin, ceftriaxone 以及 piperacillin-tazobactam 的藥敏性結果，我們估計自血液檢出之 *E. coli* (含 ESBL) 對抗生素感受性約為 7~25%，這個數值明顯高於 2005 年 [33]。但是，血液檢出之 *K. pneumoniae* (cefepime 和 meropenem 的抗生素感受性約為 10~14%) 似乎沒有出現類似的 ESBL 合成比率升高的趨勢。儘管如此，事實上大多數帶有 carbapenemase 的菌株可能會攜帶製造 ESBL 分解酶的基因 [18]。因此，2017 年自血液分離出 *K. pneumoniae* 產生 ESBL 機率可能為 14~20%。此外，藉由 PCR 檢測結果發現少數 *E. coli* (0.7%) 被證實攜帶有質體 *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]。雖然四株 colistin-resistant *E. coli* 菌株分別自台灣不同區域的醫院所培養出來，但由於具有潛在性的高傳播力，所以，未來應定期監測攜帶有 *mcr-1* 抗藥基因之 invasive *E. coli* 菌株的年度發生率。

另一個值得注意的抗藥問題是 *K. pneumoniae* 菌株上的碳青黴烯分解酶 (carbapenemases)。除了高度對 carbapenem 不具感受性 (11.8%) 外，在本年度 (2017) 全國調查資料顯示，分別有 20 株 *K. pneumoniae* 攜帶 *bla*_{KPC}，5 株攜帶 *bla*_{OXA-48} 分解酶基因。之前 Chiu 等人研究發現，產生 KPC-2 分解酶的抗藥性 *K. pneumoniae* 的序列 11 型菌株，已於 2012 年在台灣各地醫院有傳播現象 [46]。然而，先前的台灣調查報告中沒有提到檢出含有 *bla*_{OXA-48} 抗藥性基因的臨床 Enterobacteriaceae 菌株。此類型細菌以居住在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中經常被檢測出來 [18]。由於 imipenem 對於 OXA-48 carbapenemase 具有高效水解效率，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，因此建議也

應該密切監測攜帶有 *bla*_{OXA-48} 抗藥性基因之臨床 Enterobacteriaceae 細菌（特別是 *K. pneumoniae*）的全國菌株數量。

另一個令人擔憂的問題是 ciprofloxacin 對 *N. gonorrhoeae* 和 *Shigella* 菌株的抗藥性問題，此研究結果與先前的台灣體外試驗抗生素敏感性數據相似 [4]。因此，第三代頭孢子菌素類抗微生物製劑（如 ceftriaxone）仍是治療 *N. gonorrhoeae*，及由 *Shigella*, *Salmonella* 等細菌引起的感染性腹瀉的合適選擇。此外，即使以非腦膜炎標準（non-meningitis criteria）做判讀，以 2017 年所收集的侵入性肺炎鏈球菌菌株對於 ceftriaxone 和 cefepime 之抗生素感受性結果相較於 2005 年的數據，具有顯著比較低的感受性，也令人印象深刻 [2]。此外，也與 2005 年的數據 [2] 形成鮮明對比的是，azithromycin 目前對侵入性肺炎鏈球菌菌株的抗生素敏感性似乎變得比較差。因此，根據台灣目前的體外抗生素敏感性數據，除中樞神經系統感染外，具抗藥性的肺炎鏈球菌株所引起的侵襲性感染，doripenem（或者是 ertapenem），respiratory fluoroquinolones 類和 glycopeptides 類的抗生素似乎才是目前治療之首選藥物。

最後，根據 2017 年自無菌部位所收集的金黃色葡萄球菌菌株（無菌部位，來自社區的檢體佔大部分）中，令人驚訝 oxacillin 抗藥比率高達 53%。因此，一旦將來治療侵入性金黃色葡萄球菌感染時，oxacillin 可能不再被推薦列為第一線藥物。儘管本次研究調查中，respiratory fluoroquinolones 類藥物對整個金黃色葡萄球菌菌株的抗生素敏感性仍有中等比例呈現敏感，但 levofloxacin 對金黃色葡萄球菌治療活性，仍然明顯低於 glycopeptide 類抗生素。

五、結論與建議

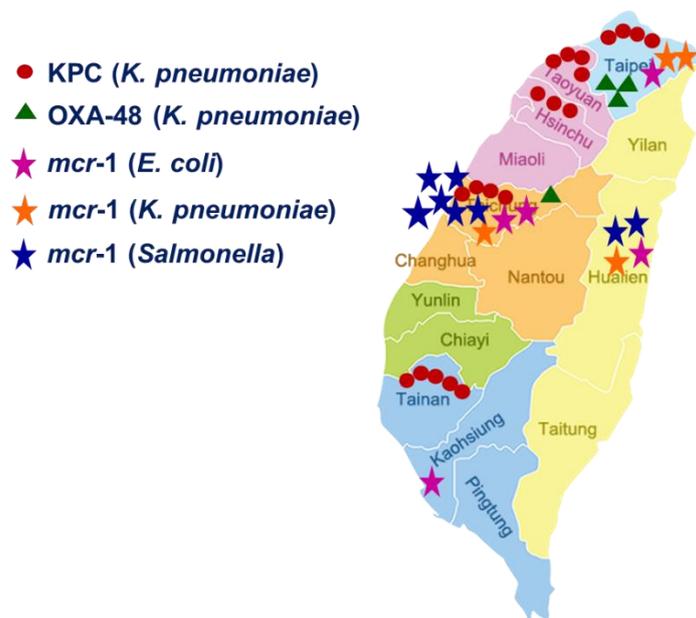
不管是革蘭氏陽性，還是革蘭氏陰性細菌，持續監測臨床上重要致病原的抗微生物之抗藥性趨勢，對於遏止抗藥情況繼續惡化是非常重要的。透過這些體外抗生素感受性試驗數據，讓我們對具高度擴散潛力的質體攜帶的抗藥性基因能夠進行下一步更深入的分子生物學調查，進而啟動及時的感染管制措施，來控制多種抗藥致病原的擴散。在今年 (2017) 研究中，我們觀察到 *invasive S. pneumoniae* 和 *Shigella* 菌株比以前更難以收集到。因此，將考慮調整下年度目標菌株數，如此更貼近於現況。另外，由於世界衛生組織也根據最新的抗藥性狀況，新增一些建議需要追蹤抗藥性趨勢演變的細菌 (包括 *Campylobacter species*，*Helicobacter pylori*，*Haemophilus influenzae*，*Acinetobacter baumannii*，*Pseudomonas aeruginosa*，*vancomycin-resistant enterococci* ….. 等)。在此，我們也準備進一步調整今年原本種類細菌所收集的菌株數量，並加入新的種類做抗藥性比例的研究分析。

六、重要實驗成果及具體建議

(一) 抗藥性基因之菌株數：CRE and Colistin Non-WT

Agent	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Salmonella</i> spp.
Carbapenem-R	4	67	0
<i>bla</i> _{KPC}	0	20	-
<i>bla</i> _{NDM}	0	0	-
<i>bla</i> _{OXA-48}	0	4	-
Colistin (MICs ≥4 mg/L)	<u>11</u>	<u>14</u>	<u>91</u>
<i>mcr-1</i>	<u>5</u>	<u>4</u>	<u>8</u>
<i>mcr-2-5</i>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>

(二) 具抗藥性基因之菌株主要的地理分數：



(三) 與人類相關主要抗藥性議題：

Species	Antibiotic	Resistant (I+R) %
<i>S. aureus</i>	Oxacillin (MRSA)	52.9
<i>S. pneumoniae</i>	3 rd gen. cephalosporins (meningitis)	70-75
	Azithromycin	88
	Fluoroquinolones	4-5

<i>E. coli</i>	3 rd gen. cephalosporins	30-40
	Fluoroquinolones	20-30
	Carbapenem	1-2
	Colistin (non-WT)	1.5
<i>K. pneumoniae</i>	3 rd gen. cephalosporins	30-35
	Carbapenem	7-12
	Colistin (non-WT)	3
<i>Salmonella</i> spp.	3 rd gen. cephalosporins	10-12
	Fluoroquinolones	20
<i>S. flexneri</i>	Fluoroquinolones	38
	Azithromycin (Non-WT)	15
<i>N. gonorrhoeae</i>	3 rd gen. cephalosporins	1

- 綜合研判結果：*bla*_{OXA-48} (*K. pneumoniae*) and *mcr-1* (*E. coli*) 的出現，雖然並非單一菌株流行所致，及適時感染管制措施的介入仍然是值得關注的問題。

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 meticillin-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 Intradissemiation 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 WS2, 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 β -lactamases, AmpC β -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.