

計畫編號：DOH101-DC-1204

計畫編號：DOH102-DC-1508

計畫編號：MOHW103-CDC-C-114-134504

計畫編號：MOHW104-CDC-C-114-144406

衛生福利部疾病管制署 101~104 年委託科技研究計畫

計畫名稱：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

年 度/全 程 研 究 報 告

執行機構：奇美醫療財團法人奇美醫院

計畫主持人：莊銀清

研究人員：盧柏樑、蕭樑基、林永崇、王振泰、吳竹蘭、
馮長風、林尚儀、馬 靈、邱勝康、葉國明、
陳宜君、盤松青、盧章智、郭安靜、湯宏仁、
陳郁慧、林邑璉、詹宇鈞、黃鈴茹、王立信、
王任賢、黃景泰、李細祥、李禎祥、黃琮興、
張 科、班仁知、商仕達、郭正邦、陳昕白、
柯文謙、盧敏吉、蘇迎士、甘麗平、李聰明、
劉昌邦、施智源、蔡昱果、李美鳳

執行期間：101 年 1 月 10 日至 104 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

封面

目錄

計畫中文摘要

計畫英文摘要

本文

(1) 前言：包括研究問題之背景與現況及研究目的等	(1)
(2) 材料與方法	(7)
(3) 結果	(20)
(4) 討論	(62)
(5) 結論與建議	(75)
(6) 計畫重要研究成果及具體建議	(81)
(7) 參考文獻	(94)
(8) 圖、表	(104)

計畫中文摘要

本計畫之研究目標為：(1) 瞭解臺灣目前重要多重抗藥細菌的流行病學之現況；(2) 找出臺灣感染抗 carbapenem 腸內菌（CRE）的病人之危險因子，以提出對 CRE 從抗藥機轉到臨床治療的完整防疫策略；(3) 建置一套合適的抗藥性細菌監測系統提供疾管署作為提昇院內感控措施與效能之參考，以防治 CRE 並減緩其對國人健康之不良影響。為達成以上的目標，本計畫整合了 7 個子計畫團隊來進行，計畫內容探討分析台灣重要多重抗藥細菌，包含 CRE、萬古黴素不敏感或具抗性的金黃色葡萄球菌(VISA/VRSA) 及萬古黴素抗藥腸球菌(VRE)的抗藥現況、表現型與基因型間之關聯性及其抗藥機轉，並針對 CRE 研究其感染病人的危險因子、評估合宜的感控措施與抗生素使用量的調查。本研究將可建立一個最新的本土重要多重抗藥細菌之資料庫，並結合 CRE 感染的病人之臨床資料與感控措施之調查，提供疾病管制署作為台灣防治多重抗藥細菌的重要參考資料。

由於本計畫 2012 年度計畫合作醫院所處區域之分配與疾管署公告之全省行政劃分區有異，為避免計畫成果發生醫院所在區域與疾管署及其他醫療院所之認知有差距，故 2013 年起調整醫院歸屬區域與疾管署相同，並重新計算菌株相關統計，所有資料均溯及 2012 年。

本計畫自 2012 年 1 月 10 日開始執行至 2015 年 9 月 30 日止，已由台

灣共計 21 家醫院（層級包括醫學中心和區域醫院），收集包含 CRE 2088 株（*K. pneumoniae* 1706 株及 *E. coli* 382 株）、MRSA 1580 株、VRE 712 株菌株，與 CRE 感染病人的臨床資料與感控措施。來自各院的 CRE、MRSA 及 VRE 菌株的鑑定資料與抗藥性調查、抗藥機制和分子流行病學分析實驗結果及 CRE 感染病人的病歷相關資料及感控資料都被建檔並加以分析。

本報告為 4 年期整合型計畫 4 年的成果，全年度共有 21 家醫院，收集包含 CRE 2088 株（*K. pneumoniae* 1706 株及 *E. coli* 382 株）、MRSA 1580 株、VRE 712 株菌株； 7 個子計畫的重要研究成果為：

子計畫 1-3：台灣 CRE 的 carbapenem 抗藥機轉多樣化。帶有 KPC carbapenemase 的菌株已於台灣出現，且其數目在醫學中心有增加之勢，並發現 OXA-48 carbapenemase 出現於台灣中部，依分子流行病學資料，兩者都可能有 clonal spread，值得特別注意。而分子定型的研究顯示在 CRE 的 *K. pneumoniae* 中，最盛行的 clone 為 ST11，*E. coli* 則為 ST43(ST131)。

子計畫 4：ST5、ST59 及 ST239 在台灣 MRSA 血液分離株是最盛行的 clone，而部份菌株對 vancomycin、linezolid 及 daptomycin 已經有抗藥性的產生。對 linezolid 與 daptomycin 等新一代的抗 MRSA 抗生素，已有抗藥性菌株出現；2015 年 VISA 的檢出率為 0.6%，daptomycin 抗藥之 MRSA 菌株比率為 1.5%，與前幾年相比，有減緩趨勢。

子計畫 5：VRE 盛行率以北台灣居高(51.3%)，全部都是 *E. faecium* (VRE-fm) (100%)，及大多屬於高抗藥型的 *vanA* 基因型-*vanA* 表現型，其分子分型都屬於 CC17，而對 tigecycline, daptomycin and linezolid 大多仍具有感受性(96-100%)。

子計畫 6：各醫院臨床實驗室均具備有「微生物抗藥性」的檢測能力（如鑑定、藥敏試驗），但是否具備有『抗藥性基因』的檢測能力，則受限於各醫院類型及其臨床實驗室的任務與檢測能力。收集歷年各參與醫院「多重抗藥性微生物感染管制措施」之實務現況並透過此計畫之抗藥性菌株檢出資訊回饋給參與醫院，由抗藥性基因檢出趨勢反應出各院間感染管制措施處置介入之差異。另由醫院回饋之 KPC 病人流病調查資料顯示醫院間(含長照機構)病人轉移及感控資訊的交流普遍上仍較缺乏。

子計畫 7：分析碳青霉烯非敏感性腸桿菌(*Carbapenem non-susceptible Enterobacteriaceae*)菌血症病例結果發現，病人的疾病嚴重度(APACHE II Score)是 14 天死亡率的獨立危險因子，而適當的抗生素使用則是獨立的保護因子，在接受適當治療的抗生素病人中，合併的抗生素治療在單變項的分析，具有較低死亡率的趨勢。

總結來說，本計畫前 3 年的研究發現 porin 缺失結合 AmpC beta-lactamase 為造成台灣菌株 carbapenem 抗性的主因，並觀察到具有相同

ST11 type 與 pulsotype 的 KPC-2-CRKP 疑似有 outbreak 發生，而於 2014 年持續出現且造成流行，故繼續監測 CRE 有其重要及必要性。

今年為本四年連續型計畫之實行年度的第 4 年，將持續監測 carbapenemase 包含 KPC、NDM 及 OXA-48，IMP，VIM 與其對 tigecycline、colistin 與 fosfomycin 的抗性，和繼續收集感控及病人的資料分析。相信透過本計畫多年期的施行，將累積足量具有代表性的研究成果，能建立全國性的多重抗藥菌防疫資料庫，特別是在 CRE 方面，可提供即時且充足的資訊給防疫主管機關，訂定最合適的感染控制計畫以預防疫情爆發。

關鍵詞：多重抗藥細菌、台灣、感染控制、carbapenem 抗藥腸內桿菌 (CRE)、萬古黴素抗藥金黃色葡萄球菌 (VISA/VRSA)、萬古黴素抗藥腸球菌 (VRE)

計畫英文摘要

The objectives of this four-year project are to: (1) investigate the present situation of multidrug-resistant bacteria in Taiwan; (2) to find out the risk factor associated with the emerging of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE); and (3) to set up the appropriate control strategy of this type of resistance. To achieve the above investigation, the proposal contained 7 integrated sub-projects including: a complete analysis of the mechanisms causing the resistance; prospective analysis of patients risk for resistant bacterial infection; and determines the appropriate infection control strategy and antibiotic usage. Throughout the investigations, a complete database of resistant bacteria and patients' information will be set up simultaneously and those data will be available for all investigators in this program and Taiwan CDC to do any future analysis. These data will also become the first baseline data of carbapenem resistance in Taiwan as well as the data for VISA/VRSA and VRE results.

To avoid the inconsistency due to the allocation of hospitals into four different regions leading to the difference on rate of resistance between the database from CDC and our project, we will re-distribute our hospitals' allocation in according to CDC system and re-organize our data in 2012-3.

In this study, 21 hospitals (either medical centers or regional hospitals) were participated in this program. We collected 2088 CRE (including 1706 *K. pneumoniae* and 382 *E. coli*), 1580 MRSA, and 712 VRE isolates since Jan. 10th, 2012. Clinical isolates and clinical medical records of CRE infected patients from each hospital were obtained and will be stocked in laboratory and

centralized in our data system. For laboratory base analysis, molecular epidemiology and mechanism of CRE, VISA / VRSA, and VRE were investigated by different laboratories.

In this study, 21 hospitals were participated in this program. We collected 2088 CRE (including 1706 *K. pneumoniae* and 382 *E. coli*), 1580 MRSA, and 712 VRE isolates. The report presents the third year progress of our four-year integrated project. Important findings for 7 different sub-projects of this study were included:

Sub-project 1-3: KPC carbapenemase is emerging in Taiwan and spread rapidly in medical centers. Our data also showed that the recent pandemic clone ST11 in *K. pneumoniae* and ST43 (ST131) in *E. coli* were the dominant clones in Taiwan.

Sub-project 4: ST5, ST59, and ST239 were dominant clones in Taiwan MRSA blood isolates and shown their non-susceptibility to vancomycin, linezolid and daptomycin. Increasing incidence of linezolid and daptomycin resistant-MRSA was observed especially in daptomycin resistance. In Year 2015, the prevalence of VISA was 0.6%, and which the prevalence daptomycin-resistant MRSA was 1.5%. The prevalence rates did not increase compared with those in previous study years.

Sub-project 5: VRE were largely identified in North Taiwan, and all isolates belonged to *E. faecium* (VRE-fm). VRE-fm isolates were all belonging to *vanA* genotype and affiliated with clonal complexes CC17, and shown susceptible to tigecycline, daptomycin and linezolid (96-100%).

Sub-project 6: CRE surveillance activities were limited by the hospital laboratory capabilities. Different recommendations of enhanced infection

control measures for patients with CRE infections were observed in our participated hospitals. The information exchange between hospitals and long-term care facilities of patients colonized with CRE is lacking.

Sub-project Cases with carbapenem non-susceptible *K. pneumoniae* and *E. coli* bacteremia were identified during the study period. In the multivariate analysis, 14-day mortality was independently associated with high APACHE II scores. Appropriate antimicrobials treatment was independently associated with survival. Among patients who received appropriate antibiotics, combination therapy was associated with lower 14-day mortality in the univariate analysis.

In conclusion, porin loss combined with AmpC beta-lactamases are major carbapenem resistance in Taiwan. Outbreak of KPC-2-CRKP with same ST11 and PFGE type were observed in the past two years. The increasing isolation of KPC-2-CRKP in 2014 became an endemic problem in Taiwan. This is the last year of the four year project. It is important and necessary to survey the carbapenemases including KPC, NDM, OXA-48, IMP, VIM and the resistance to tigecycline, colistin and fosfomycin. We will perform the above investigations in following years and the results obtained in this proposal will be the first national data and reference for control and prevention as well as the patients' management for multidrug-resistant bacterial infections, especially for CRE infections.

Keywords : Multidrug-resistant bacteria, Taiwan, infection control,

CRE, VISA/VRSA, VRE

(1)前言：包括研究問題之背景與現況及研究目的等

病原菌對抗生素抗藥性的日益提升已引起全球廣泛的關注。抗生素是現代醫學的基石，當它的療效越來越降低的時候勢必造成整體醫療照護水準的降低。而細菌抗藥性之產生及防範其擴散等議題係全球各國一直關注的醫療及公共衛生議題，2006 年 *Clinical Infectious Diseases*¹ 發表帶有抗藥性細菌的病人，將延長住院天數、增加醫療成本支出及病人的死亡率，因此預防抗藥性細菌感染及擴散是醫護過程不可忽視的問題，避免造成醫療成本負擔，影響醫療照護品質，使得世界衛生組織(WHO)特別呼籲各國，應加強抗藥性細菌監測與防治工作，甚至在 2011 年 4 月 7 日世界衛生日的主題即是「抗微生物製劑抗藥性及其全球傳播」，明白揭示各國需加強微生物抗藥性監測體系，了解各國細菌抗藥之現況。故需有效監測抗藥性細菌之流行現況與變遷，及早偵測新興和盛行的抗藥機制。服膺世界衛生組織對抗藥性細菌防疫策略，國內相關研究需求迫切，特別是針對台灣重要多重抗藥細菌（包含 carbapenem 抗藥的腸內菌(CRE)、萬古黴素不敏感或具抗性的金黃色葡萄球菌(VISA/VRSA)及萬古黴素抗藥腸球菌(VRE)）。

2010 年 *The Lancet Infectious Diseases* 期刊²發表帶有 NDM-1 基因之腸道菌感染症案例後，引起各國臨床醫療及公共衛生之關注。據歐盟官方 (www.esac.ua.ac.be) 顯示，多重抗藥腸內菌所造成的嚴重感染有持續成長的趨勢，醫師據為嚴重病人使用最後一線 carbapenem 藥物增加。衛生福利部疾病管制署為加強監測 NDM-1 腸道菌感染症 (New Delhi metallo- β -lactamase 1 *Enterobacteriaceae*) 造成的感染事件之發生，並進行必要之防治，於 2010 年 9 月 9 日正式公告，將「NDM-1 腸道菌感染症」列入第四類法定傳染病，因此各醫療院所和醫師一旦發現疑似病例，必須在 24 小時內通報，同時將菌株送到疾病管制署進行確認。

Carbapenem 類的抗生素(ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem)在對 *Enterobacteriaceae* 引起的感染一貫以來都保持有相當好的療效。它優於第三及第四代的 cephalosporins 抗生素之處是它不會被細菌產生的 AmpC 或 ESBL 酵素水解。儘管 imipenem 已經上市 20 年，對它的抗藥性仍屬少數。但是由於近年來 ESBL 在全球的廣泛又快速的傳播，使 carbapenem 類的用量直線上升。隨著 CRE 的出現，特別是近年來被稱為超級細菌的帶有 KPC，OXA-48 和 NDM-1³⁻⁵ 酵素之腸內菌在世界各地爆發疫情，對健康照護政策形成重大挑戰。CRE 通常對所有的 β -lactam 類藥物以及其他類的藥物都抗藥，使得感染 CRE 的病人在治療上的選擇變得非常有限。在感控上感染 CRE 的病人通常被認為是一個傳播源，正確診斷出 CRE 的患者並採取及時隔離措施是預防擴散的一個重要步驟。CRE 發生機制主要是菌株得到 carbapenemase 或菌株產生 extended-spectrum cephalosporinase (ESBL)，或 AmpC 型的 β -lactamase 合併細菌外膜的缺失⁶。在這些抗藥機制中最重要的是 carbapenemase，因為它不同與其他的 CRE 抗藥機制，它是可以傳播的 (transferable)。當前 CRE 在全球的快速增加已引起了國內外相當大的關注。在臺灣的腸內菌中曾經有 IMP-8 和 VIM-2 爆發的報導⁷，2011 年臺灣有了 KPC-2 爆發的報導⁸以及在克雷白氏肺炎桿菌中有 NDM-1 colonized 的報導⁴。但並沒有全國性的 CRE 之抗藥情形與機制的流行病學調查來提供有效防治具有 carbapenem 抗藥性的腸內菌的感染控制政策的重要資訊，故我們將依循著上述的研究目標，整合菌株流行病學及抗藥機轉、感染病人用藥及感控措施三大面向，共分為五個子計畫建立臺灣 CRE 監測資料庫供防疫所需，子計畫分工的研究內容及目標為：子計畫 1 為國內 CRE 之抗藥現況與分子流行病學分析；子計畫 2 為國內 CR-*Klebsiella* spp.之抗藥性機轉研究；子計畫 3 為國內 CR-*E. coli* 與其他 CRE 之抗藥性機轉研究；子計畫 6 為院

感措施介入對防治 CRE 之成效評估；子計畫 7 為國內 CRE 感染病人的抗生素使用及其他相關醫療處置之流行病學資料分析。整合這些子計畫的研究結果將建立全國第一個 CRE 防疫資料庫，有利於政府相關部門運用這個資料庫為將來制定適當的感染控制政策及預防超級細菌基因的入侵，也可對多重抗藥性細菌研究與防治提供全面且重要的資訊。

在國內抗藥性菌株基因型變異現況與表現型之關聯性與抗藥性機轉上，我們亦整合了對萬古黴素不敏感或具抗性的金黃色葡萄球菌 (VISA/VRSA) 及萬古黴素抗藥腸球菌 (VRE) 進行研究，以提供政府對重要多重抗藥性菌株防疫最即時的流行病學資訊。

甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 是臨床上重要的致病菌之一，它同時也是高度抗藥的細菌之一。想要成功的治療 MRSA 所造成的感染，及時投予有效的治療藥物是十分關鍵的。因此，長時間追蹤、監測臨床 MRSA 分離菌株（特別是自血液中分離出的菌株）的分子流行病學，包括各種藥物的感受性，是十分重要的。根據衛生署疾病管制署所負責之「台灣院內感染監測系統」的報告所顯示，MRSA 歷年來一直是十大院內感染致病菌株之一⁹。MRSA 可引起各種不同的臨床感染症，其中又以血流感染 (bloodstream infection, BSI) 因能導致嚴重的併發症與死亡率，特別受到重視¹⁰⁻¹²。

相較於 methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA)，MRSA 因自其它細菌（目前懷疑是 coagulase-negative staphylococci）獲得了一段基因，SCCmec element，因而能合成盤尼西林結合蛋白 2a，產生對所有乙內醯胺類 (β -lactams) 抗生素之抗藥性，根據 SCCmec element 的結構，目前已知在 MRSA 上主要有五種不同 type 的 SCCmec element¹³。許多的非 β -lactams 抗生素，MRSA 也都有各種不同的抗藥機轉而對之產生抗藥性，而造成治療

MRSA 感染症的一大挑戰，因僅有有限的抗生素可供使用。自 1960 年代以來，醫界一直仰賴 glycopeptide 類抗生素，特別是 vancomycin，作為治療 MRSA 感染的主要抗生素。然而，使用 vancomycin 來治療 MRSA 感染，存在著某些問題，其一，vancomycin 在組織中的濃度不高，特別是肺部、感染性心內膜炎的贅生物（vegetation）、與骨頭中，造成治療的效果不佳。其二，vancomycin 的殺菌速度並不快，使得臨床治療收效較慢。其三，vancomycin 有一定程度的腎毒性，使得其劑量無法拉高；一般而言，其血液中波谷濃度應控制在 15 – 20 μ g/mL 的範圍內，可以收到最佳的療效；而一旦波谷濃度高於 20 μ g/mL，其腎毒性就會明顯增加，並且沒有額外的治療效果。其四，近年來許多國家均發現其臨床的 MRSA 分離菌株，對 vancomycin 的 MIC 有緩慢爬升的現象（MIC creeping）；而近來的研究也發現，當 MRSA 對 vancomycin 的 MIC 值大於 1 μ g/mL 時，就算仍落在具有感受性的範圍內，也會使得臨床上利用 vancomycin 來治療時有較高的失敗率。其五，目前已發現部分 MRSA 菌株對 vancomycin 有所謂的耐受性（tolerance）存在。其六，目前已有分離出 vancomycin-intermediate *S. aureus*（VISA）與 vancomycin-resistant *S. aureus*（VRSA）即無法使用 vancomycin 來治療¹⁴。幸而近年來有一些新的抗生素研發上市，如 linezolid、daptomycin、與 tigecycline 等；然而，這些新一代的抗生素，台灣地區分離出的 MRSA 菌株對其感受性到底如何，則比較缺乏大規模、長時間的追蹤監測；對於台灣地區 MRSA 菌株中，有多少比率是 vancomycin MIC $\geq$ 2 μ g/mL、多少是 VISA、多少是 VRSA，也一樣缺乏大規模、長時間的追蹤監測，是故分工以子計劃 4 進行國內 MRSA 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析。

腸球菌(*Enterococci*)是重要的院內感染病原菌，臨床相關感染以

Enterococcus faecalis 及 *Enterococcus faecium* 為主；由於腸球菌對 glycopeptide 類抗生素，如 vancomycin 與 teicoplanin 抗藥性的浮現，使得腸球菌抗藥性菌株的篩檢、菌種的鑑定及瞭解其流行病學上的特性益形重要。第一株抗萬古黴素的腸球菌(vancomycin-resistant *Enterococci*, VRE)的臨床菌株首度在 1988 年於歐洲發現後^{15,16}，已快速的在世界各地的醫院擴散，根據美國 National Nosocomial Infections Surveillance 的報告，VRE 菌株由 1989 年 0.3% 上升至 2003 年 30%，已成為院內感染的主要菌種¹⁷；另一全球性的監控計劃也發現，有三分之一以上的 *E. faecium* 對萬古黴菌呈抗藥性，並且有 80% 以上帶有 *vanA* 基因¹⁸；同樣的在台灣院內感染監視資訊系統 (TNIS) 歷年的調查的資料顯示，醫學中心加護病房 *E. faecium* 院內感染個案對 vancomycin 類抗生素具抗藥性之比例(VRE)由 2005 年的 4.8% 增加至 2014 年第 2 季的 32.7%，區域醫院則由 3.9% 增加至 27.9%，並且台灣北部的盛行率 36-42% 遠高於台灣中南部 18-20%¹⁹，同時在台灣不同的醫院也有類似的報告²⁰⁻²²。另外，VRE 的血流感染的也隨着 VRE 的流行有明顯增加，在林口長庚醫院的統計資料顯示[未發表之資料]，在 2003 年以前，每年只有小於 10 件的 VRE 血流感染個案，但在 2010 年 VRE 造成的血流感染已高達 58 件。VRE 血流感染症造成的問題很多，有文獻報告指出，VRE 會造成治療期間延長，死亡率上昇及治療費用增加^{23,24}。所以對 VRE 的抗藥機制及抗藥性的監控是非常必要的，這樣才可以採取適當的措施來減少病原體或有某些抗藥機制的進一步擴散或轉移。

造成萬古黴素的抗藥與 *van* 基因的存在有關，目前在 VRE 中發現 *van* 抗藥基因，包括 *vanA*、*vanB*、*vanC*、*vanD*、*vanE*、*vanG*、*vanL*、*vanM* 及 *vanN* 九種²⁵⁻²⁸。*vanA* 及 *vanB* 是 VRE 主要帶有的抗藥基因^{17,29}。在台灣，首株 VRE-AH803 菌株在 1996 年由團隊中的盧章智醫師所發表³⁰，研究證

實其帶有對萬古黴素有高度抗藥性 (MIC=512 µg/mL) 的 *vanA* 基因。目前在台灣 VRE 菌株的抗藥性研究結果，也是以帶 *vanA* 及 *vanB* 抗藥基因為主³¹，同時也有 *vanB2* 基因的發現³²。根據 TNIS 的統計結果¹⁹，VRE 菌株在各醫療院所陽性比率居高不下，一直持續在加護病房之病人身上移生，甚至發生 VRE 菌血症，在這種狀況之下，如何控制 VRE 菌株傳遞變成非常重要的話題。故分工以子計畫 5 研究國內 VRE 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析。

綜言之，本 4 年期整合型計畫的研究目的為提出對國內多重抗藥細菌由抗藥機轉到臨床治療的完整防治策略，藉完整分析台灣多重抗藥菌株的多重抗藥機轉、感染病人臨床資料、感染控制及抗生素用量，並縱向貫連 2011 年度的研究結果，以提供足量樣本的研究結果，建立完整的資料庫，分析出具備足夠質量之本土研究結果，以進一步提出對國內抗多重抗藥菌株的防治建言。

(2) 材料與方法

菌株與資料庫

本計畫為一結合基礎、臨床與感控的四年期整合型研究，目前為第四年，4 年度共收集來自 21 家醫院的菌株，分別為分布於台灣北、中、南、東等部之 13 家醫學中心(ntuh, 代號 A)、(tpevgh, 代號 B)、(tsgh, 代號 C)、(cgmlhk, 代號 D)、(csh, 代號 S)、(cmuh, 代號 G)、(vghtc, 代號 U)、(chimei, 代號 J)、(nckuh, 代號 T)、(kmuh, 代號 K)、(cgmhks, 代號 L)、(tzuchi, 代號 O)、(mmhtpe, 代號 R) 及 8 家區域醫院(cgmhkl, 代號 E)、(h804ty, 代號 F)、(cgmhcy, 代號 I)、(kmuhsk, 代號 M)、(h805hl, 代號 P)、(ymh, 代號 Q)、(h803tc, 代號 H)、(h802ks, 代號 N) 之病人檢體中具多重抗藥細菌的菌株。菌株送驗流程，由計畫合作醫院每月固定時間將符合收菌標準之菌株匯送至子計畫二國家衛生研究院，再由其處理分讓轉送至子計畫實驗執行單位。所收集的菌株有 3 類，收菌標準定義為(1) CRE：腸內菌屬 (*Enterobacteriaceae*)具有 carbapenem 類不敏感性 (non-susceptible) 之菌株，限 *E. coli* 和 *K. pneumoniae*，不限檢體部位且 Imipenem 或 Meropenem ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$ 之菌株；另，針對沒有作 Imipenem 或 Meropenem，只作 Ertapenem 藥敏性試驗之醫院，則只送對 Ertapenem 具抗藥性之 CRE 菌株；(2)MRSA：無菌部位且 Vancomycin > 1 $\mu\text{g/mL}$ 之 SA 菌株。(3)VRE：血液檢體。計畫執行期間，每個病人只收一株菌株，以採檢之第一株為主(不重複)。自 2012 年 01 月 10 日截至 2015 年 9 月 30 日止 (1-8 月菌株)，初步由參與醫院以計畫收菌標準收集 CRE 共 2088 株(*K. pneumoniae* 1706 株及 *E. coli* 382 株)、MRSA 1580 株、VRE 712 株；而後再將菌株送達子計畫二國家衛生研究院進行菌種鑑定和第二次的 MIC 確認。

本研究也同時建立了一個完善的雲端資料庫包含菌株的實驗室分析結

果與病歷資料，而各醫院參與計畫的人員可以用設定的帳號及密碼登入網路資料庫，依權限下載及更新資料，再上傳資料共享；雲端管理有助於各計畫主持人及時掌握進度及資料的準確性，發現問題及時聯絡溝通。

研究的材料與方法

子計畫 1 國內 CRE 之抗藥現況與分子流行病學分析

1. 菌屬的鑑定及儲存

使用由 bioMérieux 所生產的 VITEK II system 進行腸內菌屬的鑑定，臨床菌株如經鑑定為腸內菌屬則重新培養並保留在 -70 °C 含 10% glycerol 的 Luria-Bertani (LB) 培養液裏。

2. 抗生素敏感性試驗

本研究所納入的菌株將利用 Clinical and Laboratory Standards Institute 所建議 broth microdilution method 來檢測下列各抗生素的最小抑菌濃度 (Minimal inhibitory concentrations, MICs)³³：ampicillin, ampicillin-sulbactam, cefazolin, cefuroxime, ceftazidime, ceftriaxone, aztreonam, ertapenem, imipenem, meropenem, gentamicin, amikacin, tetracycline, tigecycline, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfonamides, chloramphenicol, fosfomycin 及 colistin，而 tigecycline 的敏感性試驗將利用 E-test 的方式來取得，本研究的抗生素敏感性試驗將用 *P. aeruginosa* ATCC 27853 和 *E. coli* ATCC 25922 兩株菌株當作標準對照菌株，tigecycline 的判讀標準將以 FDA 所建議的為主³⁴，而其他抗生素的判讀標準則以 CLSI 為標準³⁵。

3. 脈衝式電場膠體電泳分析

依過去所述之方式製備細菌的基因體 DNA 並進行脈衝式電場膠體電泳分析³⁶。依據製造廠所建議之方法使用限制酶 *Xba*I 將 DNA 切為片段，再

利用脈衝式電場，以 0.5 倍 TBE 溶液作為脈衝液，在 1% 洋菜膠體進行電泳分離這些片段，電泳時間 20 小時，電壓 200V，設定溫度為 14°C，電場轉換時間為 7 至 45 秒，所使用之儀器為 Bio-Rad CHEF MAPPER apparatus。電泳結束後以 ethidium bromide 進行膠體的染色，在紫外光下照相，所得之基因體 DNA 染色條帶將根據 Tenover 等人所述之方法進行判讀³⁷。

4. 多重基因分析比對 (multilocus sequences typing)

當分離菌株具有相同的 pulsotype 時，這些菌株將進一步進行多重基因分析比對，以利和國際 CRE 菌株進行流行病學分析。本研究使用七個基因 (*gapA*, *infB*, *mdh*, *pgi*, *phoE*, *rpoB* 及 *tonB*) 來做比對，所有的實驗步驟將如之前的參考文獻³⁸。Primers 的基因序列如附表 1，PCR 反應的條件為 94°C 3 分鐘，35 循環 94°C 30 秒，50-64°C 30 秒，72°C 30 秒，然後再 72°C 5 分鐘。利用 PCR 純化 kit 純化所合成的產物，使用 ABI 3700 DNA sequencer 進行定序。

5. 總結當年度實驗資料並加以分析

將分析抗菌譜與分子分型之相關性，以及各醫院間及各醫院內的 CRE 的分子流行病學，配合子計畫七可再進行更詳細之分析，以協助判定 CRE 在醫院內之傳播情形。

子計畫 2 國內 CRnS-*Klebsiella* spp. 之抗藥性機轉研究

1. CRnS-*Klebsiella* spp. 抗 carbapenem 相關基因的偵測及定序

對 carbapenem 具有抗藥性的克雷白氏肺炎桿菌臨床菌株進行已知 carbapenem 抗藥性相關基因的偵測，主要針對 carbapenem 類抗生素抗性相關基因，包括 carbapenemase、cephalosporinase (AmpC 及 ESBL) 及外膜孔蛋白基因，如：*bla*_{SHV}, *bla*_{TEM}, *bla*_{CTX-M}, *bla*_{IMI}, *bla*_{SME}, *bla*_{GES}, *bla*_{NMC}, *bla*_{KPC},

*bla*_{OXA}, *bla*_{CMY}, *bla*_{DHA}, *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM}, *bla*_{NDM} 等，及外膜孔蛋白（OmpK35 及 OmpK36）基因（引子序列詳如附表 1），進行聚合酶鏈合反應增幅偵測菌株抗藥性基因的有無，並將增幅產物進行定序分析得知其基因內容及種類。

2. 細胞外膜孔蛋白分析

以 Mueller-Hinton 液體培養基培養至對數期的菌液以超音波震碎菌體後超高速離心，加入鹽基肌氨酸鈉洗滌產物後進行丙烯醯胺膠體電泳，為 Limanskey 等學者所使用的方法³⁹。比較對 carbapenem 具有感受性的標準菌株與本研究中具有 carbapenem 抗藥性卻不帶有 carbapenemase 基因的菌株兩者的細胞外膜蛋白。菌株先於 37°C LB 培養液中隔夜培養，利用離心取得細菌，用 ice-cold PBS 清洗後，重新懸浮於 PBS 液體以及 1 mM dithiothreitol，利用超音波打破細菌的細胞膜，低溫離心收集上清液，加入 N-Lauroyl sarcosinate (sodium salt)，最終濃度為 2.2% (wt/vol)，此產物將保存於 20°C 三十分鐘，於 4°C 下 100,000g 離心取得外膜碎片，再次用 2.2% (wt/vol) sodium N-lauroyl sarcosinate 沖洗一次，最後重新懸浮於 20 mM Tris-HCl (pH 8.0)–0.1 mM EDTA–1% SDS。上述產物將用 SDS- PAGE 分析，polyacrylamide gels 的濃度為 12.5%，使用 Coomassie blue staining 染色，所有的產物在執行電泳前須煮沸 5 分鐘。

3. 總結當年度實驗資料並加以分析

子計畫 3 國內 CRnS-*E. coli* 與其他 CRE 之抗藥性機轉研究

1. CRnS-*E. coli* 抗 carbapenem 相關基因的偵測及定序

對 carbapenem 具有抗藥性的大腸桿菌臨床菌株進行已知 carbapenem 抗藥性相關基因的偵測，主要針對 carbapenem 類抗生素抗性相關基因，包括 carbapenemase、cephalosporinase (AmpC 及 ESBL) 及外膜孔蛋白基因，如：

*bla*_{SHV}, *bla*_{TEM}, *bla*_{CTX-M}, *bla*_{IMI}, *bla*_{SME}, *bla*_{GES}, *bla*_{NMC}, *bla*_{KPC}, *bla*_{OXA}, *bla*_{CMY}, *bla*_{DHA}, *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM}, *bla*_{NDM} 等、及外膜孔蛋白 (OmpF 及 OmpC) 基因 (引子序列詳如附表 1)，進行聚合酶鏈合反應增幅偵測菌株抗藥性基因的有無，並將增幅產物進行定序分析得知其基因內容及種類。

2. 細胞外膜孔蛋白分析

以 Mueller-Hinton 液體培養基培養至對數期的菌液以超音波震碎菌體後超高速離心，加入鹽基肌氨酸鈉洗滌產物後進行丙烯醯胺膠體電泳，為 Limanskey 等學者所使用的方法³⁹。比較對 carbapenem 具有感受性的標準菌株與本研究中具有 carbapenem 抗藥性卻不帶有 carbapenemase 基因的菌株兩者的細胞外膜蛋白。菌株先於 37°C LB 培養液中隔夜培養，利用離心取得細菌，用 ice-cold PBS 清洗後，重新懸浮於 PBS 液體以及 1 mM dithiothreitol，利用超音波打破細菌的細胞膜，低溫離心收集上清液，加入 N-Lauroyl sarcosinate (sodium salt)，最終濃度為 2.2% (wt/vol)，此產物將保存於 20°C 三十分鐘，於 4°C 下 100,000g 離心取得外膜碎片，再次用 2.2% (wt/vol) sodium N-lauroyl sarcosinate 沖洗一次，最後重新懸浮於 20 mM Tris-HCl (pH 8.0)–0.1 mM EDTA–1% SDS。上述產物將用 SDS-PAGE 分析，polyacrylamide gels 的濃度為 12.5%，使用 Coomassie blue staining 染色，所有的產物在執行電泳前須煮沸 5 分鐘。

3. 總結當年度實驗資料並加以分析

子計畫 4 國內 MRSA 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

1. 抗生素感受性測試：

利用 Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) 所提出的 broth-dilution 方法，對所分離出的 MRSA 菌株，測試 clindamycin,

erythromycin, tetracycline, trimethoprim/sulfamethoxazole, ciprofloxacin, gentamicin, vancomycin, teicoplanin, linezolid, daptomycin, tigecycline 與 daptomycin 等抗生素的最低抑菌濃度³³。而感受性的判讀標準，也按照 CLSI 所建議的條件加以判讀³⁵。

2. 分子分型研究：

(1) 利用脈場膠電泳分析法來對分離出的 MRSA 進行分子分型研究。其作法簡述如下^{40,41}：從隔夜培養之羊血平板上挑取單一菌落，以 1mL PIV 溶液（1 mol/L, NaCl, 0.01 mol/L Tris pH 8.0）清洗一次後，接種到 0.5 的 PIV 溶液中，測波長 620 nm，並調整菌液濃度至 OD 值在 3.0 之間，取等體積 1.6% 低熔點的洋菜膠與菌液均勻混合，分裝入填充模型（plug mold），靜置 10 分鐘使其凝固，取出填充物（plug）將之在 37°C 4 小時使用 lysostaphin (50 g/mL) 分解，置入 1mL 之 EC buffer（6 mmol/L, Tris, pH 8.0, 1 mol/L NaCl, 0.1 mol/L EDTA, pH 8.0, 0.2%, sodium deoxycholate, 0.5% Sarkosyl），溶解之溶液用 1 mL ESP buffer（0.5 mmol/L EDTA, pH 9.0, 0.1% Sarkosyl, 1 mg/mL proteinase K）代替後，50°C 隔夜振盪，洋菜膠填充物（plug）以 10 mL TE buffer 清洗 3 次，每次於室溫下靜置 30 分鐘；再移到含 TE 溶液之試管，切下 1.0 到 1.5 mm 厚的薄片（slice of plug），置入含 250 ul 之限制酶溶液內含 20 單位 Sma I 之限制酵素之反應溶液，25 度下；經 DNA 分解 agarose plugs 放入 1 mL of TE buffer 37°C 1 小時，plug 插入 1% agarose gels，切斷的片段以電泳槽 CHEF-DR III（Bio-Rad）跑膠質，以 *S. aureus* NCTC 8325 當作分子量指標。PFGE 分型圖譜相似性比較，主要根據 D 係數（Dice coefficients）計算公式，即兩分離株彼此相對位置相同之帶狀片斷數目乘於 2 再除以二者片斷數目總和，為 D 係數。當這些菌株 D 係數 ≥ 0.8 時，即被認為來自相關菌源；菌株間僅少數片斷相對位置不同之移位，可能是經由

簡單之基因插入或刪除或限制酵素辨認位置之產生或喪失⁴²。

(2) 利用 MLST 對分離出之 MRSA 進行分子分型研究：按照 Enright et al 等人提出的方法以及引子來進行 MLST 的分型⁴³（引子序列詳如附表 1），細菌染色體 DNA 的抽取，按照我們先前所使用的方法加以進行⁴⁴。使用 Gene Amp PCR system 9600 進行 PCR，對於 PCR 的產物，則使用 377 automated fluorescent DNA sequencing system 進行基因序列分析。再將所得之結果，與 website:www.mlst.net 之資料庫進行比對，對每一 MRSA 菌株，給定一組 7 個數字的序列，而後比對其 MLST 之 sequence type。

(3) SCCmec elements 之型別判定：MRSA 所攜帶的 SCCmec element 之型別判定，乃依照 Zhang et al 等人所提出的聚合酶鏈鎖反應（PCR），來加以判定¹³。PCR 進行的條件為：94°C 5 分鐘，接著 10 個循環的 94°C 45 秒鐘，65°C 45 秒鐘，72°C 1.5 分鐘；接著再 25 個循環的 94°C 45 秒鐘，55°C 45 秒鐘，72°C 1.5 分鐘；最後 72°C 10 分鐘。進行 PCR 所需的引子詳如附表 1。

(4) PVL gene 的偵測：依照 Lina et al 等人提出的方法來偵測 PVL gene⁴⁵。PCR 的條件則為 94°C 30 秒，55°C 30 秒，72°C 1 分鐘，共進行 30 個循環。進行 PCR 所需的引子詳如附表 1。

3. 資料分析：

分析每一分年血液分離出之 MRSA 菌株，對各種抗生素，包含 teicoplanin, vancomycin, linezolid, tigecycline, daptomycin, fusidic acid, clindamycin, erythromycin, ciprofloxacin, minocycline, gentamicin, 以及 trimethoprim/sulfamethoxazole 等，的 MIC 分佈；MRSA 菌株中有多少是對 vancomycin 具感受性但 MIC 值偏高（2mg/L）、多少是 vancomycin intermediate（MIC=4mg/L）、多少是 vancomycin resistant（MIC≥16mg/L）；

MRSA 菌株 PFGE 分子分型的分佈、PVL 基因的盛行率、SCCmec element typing 之分佈、MLST 之分佈。並利用 MLST 與 pulsotype 加以分層，考慮不同的 MLST 分型、pulsotype 下，各種抗生素感受性、vancomycin 抗藥性、PVL 基因之有無、與 SCCmec element typing 之分佈；也利用地域來源加以分層，考慮不同的地域來源下，各種抗生素感受性、vancomycin 抗藥性、PVL 基因之有無、pulsotype、MLST typing、與 SCCmec element typing 之分佈。

子計畫 5 國內 VRE 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

1. 菌屬的鑑定及儲存

使用 MALDI-TOF 進行腸球菌菌種的鑑定，改用此系統的準確度與分生的鑑定相同，但效率和正確性會更好。臨床血液培養的菌株如經鑑定為腸球菌屬則重新培養並保留在-70 °C 含 10% glycerol 的 Luria-Bertani (LB) 培養液裏。

2. 抗生素敏感性試驗

本研究所納入的菌株將利用 E-test 操作 vancomycin, tigecycline, teicoplanin, daptomycin、及 linezolid，另外 vancomycin 的敏感性試驗將另外使用 CLSI 所建議的 broth microdilution method 來檢測最小抑菌濃度 (MICs)³³，本研究的抗生素敏感性試驗將用 *S. aureus* ATCC 29213 和 *E. faecalis* ATCC 29212 兩株菌株當作對照菌株，tigecycline 的判讀標準將以 FDA 所建議的為主³⁴，而其他抗生素的判讀標準則以 CLSI 為標準³⁵。

3. 萬古黴素抗藥 van 基因偵測

對萬古黴素具有抗藥性的腸球菌臨床菌株進行已知 vancomycin 抗藥性 7 種 van 基因的偵測，包括 *vanA*、*vanB*、*vanC*、*vanD*、*vanE*、*vanG* 基因分

型^{46,47} (引子序列詳如表 1)，進行聚合酶鏈合反應增幅偵測菌株抗藥性基因的有無，作用條件為 94°C 5 分鐘，35 循環 94°C 60 秒，依不同引子設定 58~60°C 60 秒，72°C 60 秒，然後再 72°C 10 分鐘。產物以 1.5% agarose gel 進行電泳分析，以 *E. faecalis* ATCC 29212 作為陰性對照組。

4. 脈衝式電場膠體電泳分析(PFGE analysis)

依過去所述之方式製備細菌的基因體 DNA 並進行脈衝式電場膠體電泳分析³⁶。依據製造廠所建議之方法使用限制酶 *Sma*I 將 DNA 切為片段，再利用脈衝式電場，以 0.5 倍 TBE 溶液作為脈衝液，在 1% 洋菜膠體進行電泳分離這些片段，電泳時間 22 小時，電壓 200V，設定溫度為 14°C，電場轉換時間為 2 至 40 秒，所使用之儀器為 Bio-Rad CHEF MAPPER apparatus。電泳結束後以 ethidium bromide 進行膠體的染色，在紫外光下照相，所得之基因體 DNA 染色條帶將根據 Tenover 等人所述之方法進行判讀³⁷。

5. 多重基因分析比對(multilocus sequences typing)

本研究使用七個管家基因(housekeeping gene)，包括 *adk* (adenylate kinase), *atpA* (ATP synthase, alpha subunit), *ddl* (D-alanine:D-alanine ligase), *gyd* (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase), *gdh*(glucose-6-phosphate dehydrogenase), *purK* (phosphoribosylaminoimidazol carboxylase ATPase subunit), and *pstS* (phosphate ATP-binding cassette transporter) 做比對，所有的實驗步驟將如之前的參考文獻⁴⁸。Primers 的基因序列如附表 1。而 7 組管家基因定序的結果，會上網比對 MLST 資料庫(<http://efaecium.mlst.net>)，以得到 ST 分型的結果。

子計畫 6 院感措施介入對防治 CRE 之成效評估

1. 抗藥性基因檢測回饋機制：

執行方式為實驗室端檢出抗藥性基因（如 KPC-、NDM-、OXA-..）的同時，（a）除立即直接通知該發生醫院外，（b）並同步通知子計畫六聯絡窗口，以便立即轉知疾病管制署感染管制及生物安全組。透過與衛生主管機關合作，迅速蒐集發生個案之基本資料，包含有個案來源、年齡、入院日至出院日天數、住院科別、入院日至採檢日天數、採檢部位、侵入性裝置使用狀況、預後（動態）等。另，建置有各醫院之抗藥性基因分析資料庫，據此持續監測當月各抗藥性基因檢出率，同時利用「統計流程管制」的方法檢視抗藥性基因變化趨勢，藉此瞭解有多少家出現在管制範圍內，及有多少家處於特殊變異的現象；並分兩階段來檢視存在於醫院內及院際間（外論同儕參考）之流行與變異情況，除可快速偵測出偏移的發生，同時亦可呈現醫院內部感染管制流程(措施)執行的穩定性，主要是幫助機構了解及管理變異，如有異常並能即時回饋資訊給該發生醫院，以利該院能儘早介入進行調查並實施感控處置或檢討現行感控措施或標準作業流程。

2. 「對 carbapenem 具抗藥性腸道菌(CRE)感染管制措施(含 KPC&NDM-1)」各醫院臨床實務執行及有效介入之差異性分析：

資料提供之流程，以歷年所有之參與計畫合作的醫院為對象，透過電子郵件提供該院現有之感控措施等相關文件檔案至子計畫六執行單位(奇美醫院)。資料提供之單位分別為感染控制委員會/感染控制中心（室）/感染科。另，為了探討不同醫療機構執行遏阻多重抗藥性細菌傳播發生之風險所採取之感染管制措施，及所面臨之實際問題。於第三年起（2014），另採線上調查表填寫方式，進行「醫院執行多重抗藥性微生物感染管制措施之實務現況（Clinical Online Network Practice Questionnaire）」調查。主要目

的是藉以瞭解機構內特別是針對 CRE（含 NDM-1& KPC）實務執行感管措施（含採取之隔離防護措施、處置及隔離條件）的狀況。第四年（2015）依據歷年各參與醫院「多重抗藥性微生物感染管制措施」之實務現況進行分析，並透過此計畫之抗藥性菌株檢出資訊回饋給參與醫院，藉此反應出各院間對於 CRE(含抗藥性基因)之感染管制措施介入處置之差異。

3. 運用世界衛生組織（World Health Organization, WHO）WHONET Software（<http://www.who.int/drugresistance/whonetsoftware/en/>）及美國疾病管制中心（Centers for Disease Control and Prevention, CDC）Epi Info（<http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/>）等統計軟體，比較兩者之於醫院內部及院際間常規監測下菌株消長趨勢或群突發警訊之適切性。

操作方式為彙整各計劃合作醫院端各自登錄於雲端資料庫的 CRE 個案資料後，再依據該軟體格式內容逐筆輸入各項資料，如相關代碼設定(醫院名稱及菌株類型)、實驗室相關數據，警戒值設定等；資料輸出可依據監測指標進行相關數據分析，並可依據不同需求而產生不同圖表。

子計畫 7 國內 CRE 感染病人的抗生素使用及其他相關醫療處置之流行病學資料分析

1.研究設計及分析的資料

2015 年 1 月至 2015 年 6 月共收案 23 例碳青黴烯非敏感性腸桿菌 (Carbapenem non-susceptible *Enterobacteriaceae*)菌血症病例，刪除一些不適合分析的案例後，一共留下 20 份資料，包含 18 例克雷伯氏肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)及 2 例大腸桿菌(*Escherichia coli*)的案例。

分析的資料包括了病人的潛在性疾病，病人感染前的抗生素使用，以及在醫院中接受的各項醫療措施以及感染後的抗生素治療等。我們以 14 天

死亡率作為我們分析的目標。由於臨床上抗生素治療很容易更換，因此適當的定義是很重要的。過去的文獻中，適當的抗生素使用定義採用 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)或是 the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)的抗敏性判讀標準(Clinical breakpoint)，而 Tigecycline 則大多採用美國 Food and Drug Administration (FDA)的標準，如果體外測試表現出敏感性則視為適當的抗生素。然而，CLSI 和 EUCAST 對於碳青黴烯類抗生素(carbapenem)的抗敏性判讀標準都有定義中間性 (CLSI: 敏感性, $MIC \leq 1 \text{ mg/L}$; 中間性, 2 mg/L ; 抗藥性, $MIC > 2 \text{ mg/L}$; EUCAST: Imipenem, meropenem: 敏感性, $MIC \leq 2 \text{ mg/L}$; 中間性, $4-8 \text{ mg/L}$; 抗藥性, $MIC > 8 \text{ mg/L}$; Doripenem: 敏感性, $MIC \leq 1 \text{ mg/L}$; 中間性, 2 mg/L ; 抗藥性, $MIC > 2 \text{ mg/L}$)。如果菌株在體外測試表現中間性是否為適當的抗生素使用，過去的文獻並沒有說明。而且 CLSI 不同年代的判讀標準也有修改，這些原因都會造成解讀結果上的困難。此外，文獻指出 Tigecycline 在標準劑量下(負荷劑量 100mg ，維持劑量 50mg Q12H)的穩定血清尖峰濃度為 0.6mg/L ，遠低於美國 Food and Drug Administration (FDA)的判讀標準($\leq 2\text{mg/L}$ 視為敏感性， > 4 視為抗藥性)，tigecycline 在治療菌血症也因為血中濃度偏低而有爭議。以上這些原因皆讓我們選擇抗生素上有許多疑問，因此清楚定義何謂適當抗生素的治療是很重要的，這樣也讓臨床醫師有所依循。

2. 資料的收集與統計分析

首先我們定義適當的抗生素治療的前提為在菌株分離日起 7 天內開始使用，並至少使用持續超過 48 小時。對於碳青黴烯類抗生素，Imipenem、Doripenem、Meropenem 最小抑菌濃度 $\leq 2\text{mg/L}$ ，且在標準劑量下(Imipenem: 500mg Q6H ; Meropenem: 1000mg Q8H ; Doripenem: 500mg Q8H) 就視為適

當抗生素使用，而在本計劃中收案的病人 Carbapenem 的皆是使用標準劑量。Tigecycline 在標準劑量下穩定血清尖峰濃度為 0.6mg/L，所以我們定義最小抑菌濃度 $\leq 0.5\text{mg/L}$ 的情形下才是適當抗生素使用。Colistin 則是採用 EUCAST 的 Clinical breakpoint，即最小抑菌濃度 $\leq 2\text{mg/L}$ 視為適當的抗生素使用。其他抗生素則直接採用 CLSI 的定義，體外測試最小抑菌濃度為敏感性為適當的抗生素使用。而如果有只有一種適當的抗生素使用，視為單一療法。有兩種以上的適當抗生素使用則視為合併療法。

(3)結果

I. 菌株基因型變異現況與表現型之關聯性及抗藥性機轉

(I) CRE

在 2088 株 CRE 中，有 387 株因為不符收菌標準(同一病人不同部位重複收菌，菌種鑑定有誤或 MIC 不符收菌標準)而被剔除，因為有些醫院只有用 ertapenem 的 disc 篩選，所以就只能收 ertapenem resistant 的菌株，而很多 ertapenem resistant 的菌株對於 imipenem 或 meropenem 是敏感的，所以最終被剔除而導致數目上有減少。

子計畫 1 國內 CRE 之抗藥現況與分子流行病學分析

1. 菌株和藥物敏感試驗性試驗結果

在被剔除後餘下的 1701 株 CRE (*K.pneumoniae* 1461 株及 *E.coli* 240 株)，這一批菌對各類藥物的 MIC₅₀，MIC₉₀ 和抗藥性比率見表 2 和表 3。而 1461 CRKP 菌株對於第一代、第二代及第三代的頭孢菌素抗生素 (cefazolin、cefotaxime、cefoxitin、ceftazidime) 的抗藥性平均大於 95% (表 2)；及對於恩韋類抗生素(ciprofloxacin)的抗藥性為近 90%；對於第四代的頭孢菌素抗生素(cefepime)抗藥性看似有升高超過 85%，其實如上所述是因為 breakpoint 調降所致，事實上還維持上兩年的水準，但是也都近 90%；所以綜合 4 年的 MIC 數據顯示收集的 CRnSKP 菌株對第一到第四代 cephalosporin 的藥物均具有相當高的抗藥性。對於 imipenem、meropenem 及 doripenem 的抗藥性都超過 70%。2015 年 1-8 月的資料顯示有上升的趨勢均在 75%以上。這些菌株都是符合多重抗藥性細菌(MDR，multidrug-resistant)的定義。對於 tigecycline 抗藥性在 2012 至 2015 年的菌株中分別是 7.2%，4.0%，4.2%及 4.4%；對於 colistin 的抗藥性，在 2012

至 2014 年的菌株中分別是 11.7%，15.4%，15.3% 及 15.4% (表 2)。由此結果看到菌肺炎克雷白氏桿菌對老虎黴素(tigecycline)及粘桿菌素(colistin)的抗藥性已經出現，對於 tigecycline 的抗藥性問題雖未逐年上升，但是對於 colistin 的抗藥性在後三年都維持在 15%以上，是一個需要警惕的數據。如何控制和減少 colistin 的用量及減緩 colistin 抗藥性的菌株擴散是另一個需要注意的問題。對氨基糖苷類(aminoglycoside)類的抗藥性與 KP 對其他藥物的抗藥性相比相對略低，但是比 *E.coli* 的抗藥性高很多。對 gentamicin 的抗藥性於 2012 至 2015 年的菌株分別是約 53.4%，48.9%，59.7%及 62.4%。對於 amikacin 的抗藥性比例分別是約 30.7%，23.4%，24.5%及 29.7%。顯示氨基糖苷類藥物對於碳青黴烯抗藥性的肺炎克雷白氏菌仍有相當的療效，在治療時可參考細菌敏感度報告選擇此類藥物作為合併治療的一種抗生素。此結果也顯示，以此類藥的基本結構做變化的相似產物應該可以做為治療抗碳青黴烯肺炎克雷白氏菌的新藥物的研發方向。

在 240 株 imipenem 或 meropenem 不敏感 *E.coli* (CREC)菌株 MIC 結果來看，對第一代的 beta-lactam 類藥物 cefazolin，ampicillin，有百分百的抗藥，對第二代的 cefuroxime，對第三代 cephalosporin 中的 ceftazidime，cefotaxime，對 monobactam 中的 aztreonam，對 cephamycin 類中的 cefoxitin，及 carbapenem 中的 ertapenem 的抗藥性都在 95%以上。對 quinolone 類的 ciprofloxacin 的抗藥性平均也達 75%以上，以上數據也證明瞭一些抗藥基因的普遍存在 (表 3)。對 cefepime(第四代 cephalosporin)的抗藥性看似有顯著提高 (從前兩年的 48%，57.1% 至後兩年度的 85.8%及 80%)，其實是因為本年度的 CLSI 的 guideline 對本藥的抗藥的 breakpoint 有所調整，由原本的 $\geq 32\mu\text{g/mL}$ ，降至今年的 $\geq 16\mu\text{g/mL}$ ，所以並沒有顯著增加。對氨基糖苷類(aminoglycoside)類的抗藥性沒有那麼高，對 gentamicin 的抗藥性於 2012

至 2015 年的菌株分別是約 42%，55.6%，48.1% 及 40%。對於 amikacin 的抗藥性比例分別是約 0%，4.8% 8.6%，及 6.7%。對粘桿菌素（colistin）的抗藥菌株的抗藥性比率分別為 2.0%，1.6%，4.9%，6.7%，有上升的趨勢。對老虎黴素（tigecycline）抗藥的菌株第一年有發現，但之後的兩年都沒有，但是最後一年又開始出現，需要密切注意。

2. 脈衝式電場膠體電泳分析和多重基因分析比對

CR-*K. pneumoniae* 共計 1461 株，經由 PFGE 分型後，株菌根據 Tenover 等人判讀標準，以基因變異度 70% 為區分依據，大約可分為 5 個大 cluster 及小部分的 cluster，這 5 大 cluster 中皆包含了北中南的醫院，顯示在台灣流行菌株沒有地區性的流行，而是在本地區共通性的散播(圖 1)。

本年度收菌中目前共收有 346 株 KPC-*K. pneumoniae* 之菌株，分年各為 2012 年 52 株、2013 年 89 株、2014 年 114 株以及 2015 年 91 株，以基因變異度 70% 為區分依據，在北區的 B 醫院(B-88、B-151)及 C 醫院(C-19、C-25、C-50、C-64、C-68)，有不同於台灣流行 clone。其餘大部分 KPC 菌株為同一 clone，主要在北區醫院有 216 株(A, n=46；B, n=77；C, n=18；D, n=64；F, n=9；R, n=2)，中區醫院有 92 株(G, n=4；S, n=48；U, n=40)，南區有 38 株(I, n=21；J, n=5；K, n=1；L, n=1；T, n=10)，指出在台灣有群聚的現象，我們的結果也指出 KPC 之菌株在 PFGE 分型有相似的 pattern (圖 2) 主要分部於 cluster 3。

且本次收菌中共計有 41 株 OXA-48，幾乎出現在中區醫院(S, n=15；U, n=20)，且 U 醫院除了 U-173、U-178、U-179 以及 S 醫院除了 S-82 為不同 clone，其餘皆為台灣流行 clone，指出中部醫院之 OXA-48 可能有群聚感染的問題存在。而在北區醫院有 5 株(A, n=3；C, n=1；D, n=1)，其中 A-272、C-35、D-323 為不同 clone。此外有 1 株 OAX-48 來自於東部 O 醫院，也為東部首次發現 OXA-48，且此菌株非台灣流行性的 clone，其餘大部分 OXA-48 的 PFGE

pattern (圖 3)主要分部於圖一之cluster 4。

本次收菌1461株的*K. pneumoniae*中共計有4株NDM-1(圖4A)，皆出現在北部D醫院(D-75、D-355)以及F醫院(F-76、F-77)，其中F醫院兩株NDM來自於同一個clone。

而在*E. coli*共計240株，分年各為2012年51株約有7種clone、2013年63株約有14種clone、2014年81株約有13種clone以及2015年45株約有11種clone(圖 5)，以基因變異度70%為區分依據，經由PFGE分型後，除了有12株菌株沒有辦法切出圖譜，其餘228株約有同質性不高。其中有部分不同年度的cluster有群聚一起的現象，有連續三年出現的clone有8個cluster(藍框)，亦有新一cluster在2014年及2015年度出現(紅框)(圖 6)

其餘有2株菌株有兩個高抗藥性基因的存在，有KPC-2以及OXA-48的菌株(S-92以及S-93)。

在240株*E. coli*共有7株NDM，除了南區J-30為NDM-5以外，其他6株NDM-1皆來自北部醫院，其中B-231及B-281為同一clone。(圖4B)，而北部有一株同時擁有NDM-1以及OXA-181的菌株B-231。

根據 pulsotype 70% 相似度為做區分同源性依據，不同 pulsotype 進而做 MLST 分型，同一 pulsotype 也選用一株菌株做 MLST，在 *K. pneumoniae* 中共計有 234 種 pulsotype，共進行了 270 株 MLST，除了部分為 New type (61/270,22.59%) 以外，其餘 pulsotype 以 ST-11 (36/270, 13.33%) 為主，其次為 ST-15、ST-37 (17/270, 6.3%) ；ST-661 (7/270, 2.59%) ；ST-1、ST-23、ST-307、ST-378 (5/270, 1.85%)；ST-17 (4/270, 1.48%)；ST-20、ST-48、ST-709 (3/270, 1.11%)；ST-4、ST-6、ST-12、ST-14、ST-29、ST-34、ST-35、ST-36、ST-45、ST-107、ST-116、ST-147、ST-152、ST-225、ST-258、ST-268、ST-273、

ST-309、ST-391、ST-421、ST-656、ST-741(2/270, 0.74%)，其餘為不同 ST，分別為 ST-22、ST-65、ST-76、ST-111、ST-133、ST-138、ST-168、ST-231、ST-235、ST-278、ST-313、ST-321、ST-327、ST-367、ST-392、ST-412、ST-449、ST-461、ST-475、ST-479、ST-495、ST-515、ST-526、ST-534、ST-556、ST-557、ST-571、ST-580、ST-626、ST-681、ST-691、ST-711、ST-742、ST-747、ST-784、ST-828、ST-950、ST-1037、ST-1040、ST-1193、ST-1198、ST-1224、ST-1229、ST-1253、ST-1373、ST-1411、ST-1447、ST-1544、ST-1618、ST-1665、ST-1697、ST-1834、ST-1905、ST-1916、ST-2015(1/270, 0.37%)，如表 4。而在不同醫院收到的 KPC 菌株，利用 MLST 分型後大多皆為 ST-11，除了 B-151 為 ST-258、C-64 為 ST-1229 以及 C-19,25,50,68 為 ST-15 (圖 2)，顯示有某一 ST-11 clone 特別易帶有 KPC 抗藥基因。而 OXA-48 亦皆為 ST11，除了 A-272、D-323 為 New Type；A-214 為 ST-116；O-33 為 ST391 以及 S-82 為 ST-709。

而 *E. coli* 共計有 233 株進行 MLST，除了部分為 New type (10/233, 4.29%) 以外，其餘菌株以 ST-131 (68/233, 29.18%) 為主，其次為 ST-410、ST-457(13/233,5.58%)；ST-405 (11/233,4.72%)；ST-2003 (10/233,4.29%)；ST-38(9/233,3.86%)；ST-68(8/233,3.43%)；ST-354(6/233,2.58%)；ST-10、ST-46、ST-224 (5/233,2.15%)；ST-1193(4/233,1.72%)；ST-58、ST-69、ST-88、ST-156、ST-648 (3/233,1.29%)；ST-23、ST-117、ST-167、ST-349、ST-359、ST-617、ST-744、ST-1011、ST-2161(2/233,0.86%)，其餘皆為不同 ST，分別為 ST-2171、ST-44、ST-67、ST-77、ST-95、ST-101、ST-162、ST-200、ST-216、ST-345、ST-361、ST-448、ST-453、ST-542、ST-963、ST-1072、ST-1177、ST-1196、ST-1291、ST-1340、ST-1410、ST-1485、ST-2115、ST-2179、ST-2245、ST-2773、ST-3033、ST-3161、ST-3329、ST-3472、

ST-3672、ST-4261、ST-5273 (1/233, 0.43%)如表 5。而擁有 KPC 抗藥基因的 *E. coli* 共計有 3 株，兩株為 ST-131(A-204、K-13)，一株為 ST-410(G-20)。而擁有 OXA48 抗藥基因的 *E. coli* 共計有 2 株，為 ST-68(S-118)以及 ST-405 (K-42)。而擁有 NDM 抗藥基因的 *E. coli* 共計有 8 株，1 株 NDM-5 為 ST-117(J-30)，其餘皆為 NDM-1 其中包括 ST-10 (D-137、D-187)；ST-410 (B-281)；ST-224 (C-65)；ST-345 (D-78)以及 ST-4261 (D-136)。同時擁有 NDM-1 以及 OXA-181 的菌株 B-231 為 ST-410。

子計畫 2 國內 CRnS-*Klebsiella* spp.之抗藥性機轉研究

在 2012 年的 290 株抗碳青黴烯肺炎克雷白氏菌(CRKP)中有 69 株帶有碳青黴烯水解酶(carbapenemase)基因(表 6)，其中 52 株帶有 KPC-2 基因、1 株帶有 NDM-1 基因、7 株帶有 IMP-8 基因、9 株帶有 VIM-1 基因。在 2013 年的 350 株 CRKP 中有 94 株帶有 carbapenemase 基因，其中 89 株帶有 KPC-2，3，17 基因、8 株帶有 IMP-8 基因、13 株帶有 VIM-1 基因、4 株帶有 OXA-48 基因。在 2014 年總共收到有效菌株 457 株，其中 116 株帶有 KPC-基因，8 株 IMP-8 基因，5 株 VIM 基因，9 株帶有 OXA-48 基因。(計算采單一計算，一株菌株如果同時帶有兩個 carbapenemase 基因，只計算一次)。帶有 *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC)基因此抗藥機轉的菌株佔所有抗碳青黴烯肺炎克雷白氏菌的比例逐年分別 17.9%、25.4%，25.4% 及 25%。帶有 OXA-48 基因的數目分別由 2012 年的零例，2013 年 4 例，2014 年 11 例，2015 年 1-8 月計 28 例。比例逐年分別為 0%，1.1%，2.4%，7.7% 呈明顯上升趨勢。因為本計畫至今年已經結束，OXA-48 以此趨勢發展未來大規模爆發不能否定。

台灣第一例 KPC-2-producing *K. pneumoniae* 感染個案是一位由中國浙江省回台灣接受後續治療的台商，他得到的是 KPC-2-producing *K.*

pneumoniae 造成的呼吸機相關肺炎、外耳炎及菌血症，此案例於 2011 年發表。於 2011 年之前，KPC-producing *K. pneumoniae* 的菌株在台灣是尚未被發現的。由本研究的結果可以監測並發現 KPC 的台灣地區的流行狀況，從 2011 年的第一個 KPC 案例，到近三年 KPC 所佔的比例已在 2 成左右，所幸 KPC 流行的狀況並未持續上升。細胞外膜孔蛋白分析的結果顯示超過 95% 的菌株合併有外膜 OmpK35、OmpK36 的個別缺失或兩者都缺失。外膜孔蛋白缺失合併 AmpC beta-lactamase 基因(包括 CMY 和 DHA)或廣效性乙內醯胺酶基因(extended-spectrum β -lactamases, ESBLs, 包括 CTX-M、TEM 及 SHV)的此類抗藥機轉仍佔所有抗碳青黴烯肺炎克雷白氏菌的大部分比例。

Carbapenemase producer 的傳播是目前革蘭氏陰性細菌抗藥性最重要的臨床議題，在公共衛生的觀點必須被嚴格的控制。以常規的抗生素敏感性試驗是不容易檢測出這些 carbapenemase producer 的，需要仰賴分子生物的方式偵測帶有 KPC 基因或其他 carbapenemase 基因。瞭解抗藥性細菌的抗藥機轉，不但有助於臨床治療病人的用藥選擇，擬定合適的感控策略，更可以為治療抗碳青黴烯肺炎克雷白氏菌的新藥物研發指出可能的方向。

子計畫 3 國內 CRnS-*E. coli* 與其他 CRE 之抗藥性機轉研究

三年半有效收集的 240 *E.coli* 中總共發現 3 株 KPC-2 和 8 株 NDM-1(或 NDM-5)，2 株 IMP-8, VIM-1 共發現 3 株，OXA-48 (或 OXA-181) 共 3 株。在 *E.coli* 中 carbapenemase 的出現是零星的，並不是構成 carbapenem 抗藥的主要機制。在 240 株 *E.coli* 中，有 201 株帶有 CMY-2 基因，在 CMY 檢出陰性的菌株中有 4 株帶有 DHA-1 基因。99% 以上的菌株都有一個或兩個外膜通道的缺失。所以臺灣大腸桿菌對 carbapenem 抗藥的主要機制是由 AmpC beta-lactamase 合併外膜的缺失造成 (表 7)。

三年半的流行病學調查結果顯示 KPC-2 在前兩年的結果中 *E.coli* 中只有發現 3 株，在後兩年並沒有 KPC-的發現。兩株一株屬 ST131，一株屬 ST410。由於 KPC 在 *E.coli* 中本來就較少見，而主要的 ST 類型就是 ST131（在法國，美國和愛爾蘭被發現）和 ST410（在希臘和以色列被發現），所以這兩種 ST 類型是否會成為全球流行的產生 KPC-的大腸桿菌的流行株是日後關切的問題，就 *E.coli* 菌株中第一次發現 KPC 基因和 NDM 基因。此外在兩年半之後的一個月我們首次在 *E.coli* 菌株中發現了 OXA-48。目前在 *E.coli* 中發現 OXA-48 2 株，分別在中部和南部的醫院出現，另發現一株 OXA-48 的變異株 OXA-181，在北部的醫院發現。這三株的 ST 類型均不一樣，分別是 ST405，ST410 和 ST68。

NDM- 基因從 2012 年調查開始就有被發現，之後每年都有出現，共發現 NDM-1 7 株和 NDM-5 1 株。北部共 6 株，南部 1 株，中部沒有發現。它們的 ST 類型大都不一，只有一株是常見的 ST410，並有發現 ST131，所以推測它們的出現是散發的，並沒有流行株。

IMP 基因在 2014 和 2015 年分別發現 2 株均在南部的同一家醫院被發現，其中一株的 ST 類型是 ST410。VIM 基因也是在 2014 和 2015 年共發現 3 株，均在北部的醫院出現。且三株的 ST 類型均不是 *E.coli* 中的流行株。綜合以上觀察，carbapenemase 基因在 *E.coli* 中的發現呈個位數，並沒有爆發的情形，推測它們的出現是散發的。此外，carbapenem 抗藥的 *E.coli* 菌株呈現多樣性，並未發現 clonal 的傳播。但 carbapenem 抗藥的菌株主要的 ST 類型是 ST131，是國際間高抗藥性的流行株且常與 CTX-M 基因連動一起傳播，需要我們的關注。

(II) MRSA

子計畫 4 國內 MRSA 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

自 2012 年 1 月至 2015 年 8 月止共收集 1580 株自血液中分離出來的 MRSA 菌株，列入真正符合收案標準的為 1377 株。

在藥物的感受性分析上，對 ciprofloxacin 具感受性的為 64.8%，對 clindamycin 為 28%，對 erythromycin 為 11.9%，對 gentamicin 為 22.9%，對 rifampin 為 79.5%，對 tetracycline 為 34.6%，對 trimethoprim/sulfamethoxazole 為 51%，對 linezolid 為 99.3%，對 daptomycin 為 95.6%，對 teicoplanin 為 96.2%，對 vancomycin 為 98.0%（23 株 MIC 為 4mg/L，4 株 MIC 為 8mg/L）。圖 7 為逐年之感受性分布，逐年間並無差異。

對於 vancomycin 的 MIC 分布，分析如下：MIC 為 0.5 mg/L 的佔 1.6%，MIC 為 1 mg/L 的佔 57.9%，MIC 為 2 mg/L 的佔 38.3%，MIC 為 4 mg/L 的為 1.7%，MIC 為 8 mg/L 的為 0.3%。

主要的 MLST 型態為 ST239（計 594 株），ST59（計 263 株），ST45（計 113 株），ST5（計 130 株），ST30（計 48 株），ST8（計 51 株），ST900（計 20 株），和 ST573（計 11 株）；其餘包含 ST6，7，15，22，72，81，97，188，241，338，508，672，770，834，1054，1448，1598 與 2483 等計 49 株，另有 98 株為 untypable。MLST 之逐年分布，如圖 8 所示，顯示年度間的差異並不大；但 ST45 菌株，在 2013 年有短暫增加的趨勢，而 ST59 則有緩慢增加、但 ST239 則有緩慢減少的趨勢。PFGE 分子分型的結果如圖 9。

在 SCCmec element 的分型分析上，type II 有 126 株，type III 有 623 株，type IV 有 280 株，type V 有 246 株，untypable 的有 102 株。在 PVL 基因有無的偵測上，總計有 165 株 MRSA 被測得帶有 PVL 基因。

考慮地域分布與 MRSA 菌株對各種抗生素感受性的關係，由於來自台灣

東部的菌株只有 36 株，故摒除臺灣東部不予分析（圖 10）。由圖 10 可知，在後線抗生素的感受性上，來自於南北臺灣的菌株並沒有明顯的差異；而對於 ciprofloxacin、clindamycin、erythromycin、和 trimethoprim/sulfamethoxazole 感受性，則以南台灣較好；對 tetracycline 之感受性，則以中台灣、南台灣優於北台灣；對於 rifampin 之感受性，則以中台灣較差。對 vancomycin 不具感受性的 27 隻菌株（散佈於 11 家醫院），16 株來自於北臺灣（編號 A 醫院 4 株，編號 D 醫院 9 株，編號 B 醫院 1 株，編號 C 醫院 2 株），3 株來自中台灣（編號 S 醫院 2 株，編號 U 醫院 1 株），7 株來自於南台灣（編號 L 醫院 3 株，編號 K 醫院 1 株，編號 J 醫院 2 株，編號 T 醫院 1 株），1 株來自東台灣（編號 O 醫院）。對 linezolid 不具感受性的 7 隻菌株中，3 株來自北臺灣（編號 A 醫院、編號 D 醫院、編號 C 醫院）、1 株來自中台灣（編號 S 醫院）、3 株來自南台灣（2 株來自編號 J 醫院，1 株來自編號 T 醫院）；對 daptomycin 不具感受性的 61 隻菌株當中，來自北臺灣的有 40 株（編號 A 醫院 8 株，編號 D 醫院 18 株，編號 C 醫院 5 株，編號 B 醫院 5 株，編號 E 醫院 1 株，編號 F 醫院 3 株），來自中台灣的有 5 株（編號 G 醫院 3 株，編號 S 醫院 2 株），南台灣有 16 株（編號 L 醫院 7 株，編號 K 醫院 5 株，編號 J 醫院 3 株，編號 T 醫院 1 株）。

依 MLST types 來考慮藥物的感受性，詳見圖 11（僅分析主要的 MLST types，ST239，ST59，ST45，ST5）。相較於 239 菌株，ST5、ST45、ST59 菌株明顯的對非 beta-lactams 類抗生素較具感受性；而 ST45 更明顯對 clindamycin 的感受性超過 80%；ST5 則對 rifampin 的感受性較其他三者來的低。至於在後線抗生素方面，27 株 VISA 菌株中，屬於 ST239 的有 21 株，屬於 ST5 的有 1 株，屬於 ST59 的有 2 株，其餘 3 株為 untypable；而對 daptomycin 不具感受性的 61 菌株中，9 株屬於 ST5，2 株屬於 ST45，11 株屬於 ST59，31 株屬於 ST239，

而 ST30, 81, 508, 573, 900 則各有 1 株，另外有 3 株為 untypable；而對 linezolid 不具感受性的 7 株菌株中，1 株屬於 ST5，3 株屬於 ST59，2 株屬於 ST239，1 株為 untypable。

考慮北、中、南、東台灣之分離菌株主要 MLST 分布，ST239、ST59、ST45、及 ST5 分別佔 65.3%、47.1.2%、57.5%、60.4%，13.2%、13.3%、6.1%、10.0%，23.0%、38.4%、37.1%、29.4%，與 15.1%、1.1%、0%、0%；可見北台灣相較於南台灣，有較多的 ST239，較少的 ST59。

在不同 MLST types 的 SCCmec 分型之分布中，594 株 ST239 的菌株中，4 株帶著 type II SCCmec element，1 株帶著 type IV SCCmec element，其餘均帶著 type III 的 SCCmec element；而 ST59 的菌株，則有 52 株帶著 type IV 的 SCCmec element，另外 211 株帶著 type V 的 SCCmec element；ST5 的 129 株菌株，則 119 株帶著 type II 的 SCCmec element；另外 7 株帶著 type III SCCmec element，1 株帶有 type IV 的 SCCmec element，2 株 untypable；ST45 的菌株 113 株中，有 82 株帶著 type IV 的 SCCmec element，有 31 株帶著 type V 的 SCCmec element；ST30 帶著 type IV 的 SCCmec element 48 株。在不同 MLST types 的 PVL 基因有無之分布中，帶有 PVL 基因的菌株，分別屬於 ST5 (1/129)，ST8 (41/51)，ST30 (15/48)，ST45 (SCCmec type IV, 2/82; SCCmec type V, 2/31)，ST59 (87/263，81 株屬於 SCCmec type V，6 株屬於 SCCmec type IV)，ST239 (6/594)，ST508 (1/9)，ST900 (1/22)，ST1149 (1/3)，與 ST1598 (1/1)；帶有 PVL 基因的菌株，絕大多數攜帶著 type IV 或 V 的 SCCmec element，僅有 8 株帶著 type II 或 III。

有關 vancomycin 和 teicoplanin 這兩個同屬於 glycopeptides 類的抗生素，MRSA 菌株對其最低抑菌株對其最低是否一致，本研究計畫亦深入分析（表 8）。由表 8 可知，部分菌株對 vancomycin 和 teicoplanin 的最低抑菌濃度並不

一致；特別是那些對 vancomycin 之 MIC 為 1 - 4 mg/L 的菌株，其 teicoplanin 之 MICs 可由 0.25 - >16 mg/L 不等，差異頗大。

另外，daptomycin 是臨床上用來治療對 vancomycin 之 MIC 偏高(> 1mg/L) 的 MRSA 菌株的重要用藥。當 MRSA 對 vancomycin 的 MIC 值為 2 mg/L (528 株) 時，有 184 株對 daptomycin 的 MIC 為小於或等於 0.5 mg/L，有 298 株為 1 mg/L，有 46 株為大於或等於 2 mg/L (抗藥性)；當 MRSA 對 vancomycin 的 MIC 值為 4 或 8 時 (即為 VISA，計 27 株)，有 14 株對 daptomycin 的 MIC 為 1 mg/L，而另外 13 株對 daptomycin 的 MIC 均為大於或等於 2 mg/L (抗藥性)。就 daptomycin 的 MIC 逐年分布來說，MICs $\geq$ 1 mg/L 之比率，2012 年為 25.5%，2013 年為 25.9%，2014 年為 37.4%，2015 年為 11.2%；抗藥的 61 菌株之逐年分布，2012 年為 23 株 (4.6%)，2013 年為 15 株 (3.0%)，2014 年為 18 株 (3.6%)，2015 年為 5 株 (1.5%) 並無逐年增加之趨勢。

27株VISA菌株的藥物感受性如圖12所示，顯見最有效之藥物為linezolid，而daptomycin僅有51.9%感受性。由圖13的PFGE banding patterns可知，VISA菌株目前並無明顯的clonal spread之現象；但daptomycin-resistant MRSA則有。在四年的研究期間，VISA之盛行率沒有增加(未達統計學上意義)的趨勢(2012年為1.6%，2013年為2.3%，2014年為2.7%，2015年為0.6%)。

(III) VRE

子計畫 5 國內 VRE 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

1. 菌株分析

在 2012~2015 年期間，血液培養的 VRE 總共 712 株，其中有 30 株經再次檢測後 vancomycin 藥敏結果確認為感受性或其他不符合送菌標準，因此納入研究共 682 株，2012 年~2015 年每年菌株數分別為 136 株、145 株、165 株及 236 株。經鑑定確認 *E. faecium* 占 677 株(99.3%)，其他 *E. faecalis* 占 2 株，*E. avium*/*E. casseliflavus*/*E. gallinarum* 各占 1 株菌株收集來自 17 家醫院，每年醫院菌株分佈的比較詳見【圖 14】。北部 7 家醫院收集 399 株(58.5%)最多，南區 6 家院收集 177 株(26%)次之，以及中區 3 家醫院收集 76 株(11.1%)及東區 1 家醫院 30 株(4.4%)。但 2012-2013 年與 2014-2015 年的結果四區的分佈有些不同(53.1%、66.2% vs 6.2%、18.1% vs 35.9%、11.7% vs 4.7%、3.9%)，

2. 藥物敏感試驗性試驗與抗藥基因檢測結果分析

2012~2015 年 6 月 VRE 菌株目前共分析 616 株，扣除 2 株 *E. faecium* 為 vanB 基因型與 1 株 *E. casseliflavus* 為 vanC2/C3 基因型和 1 株 *E. gallinarum* 為 vanC1 基因型外，612 株 VRE 菌株皆為 vanA 基因型，占 99.4%。2012~2015 年 6 月 vanA 基因型 VRE 的最低抑菌濃度(MIC)檢測的比較結果如【表 9】。VRE 對 vancomycin 的抗藥性為 100%，對 teicoplanin 的抗藥性在 2012 年~2015 年間分別為 97.7%、97.2%、94.5%及 97.1%。對 tigecycline 的抗藥性在 2012 年~2015 年分別為 6%、9%、4.2%及 4.1%。對 daptomycin 的抗藥性在 2012 年~2015 年分別為 0%、0.7%、2.4%及 1.2%。對 linezolid 的抗藥性皆為 0%。對於後線的抗 VRE 藥物 linezolid、

tigecycline、daptomycin 的 MIC₉₀ 依然在感受性範圍，但對 tigecycline、daptomycin 二種抗生素已有抗藥菌株，分別有 36 株及 7 株。*vanA* 基因型對 vancomycin 的 MIC 皆超過 >32 µg/mL，但對 teicoplanin 藥敏有 16 株為感受性 (≤8 µg/mL)，即 VanB 表現型，占 3.4%，分佈於 7 家北部醫院(cgmhkl、cgmhlk、ntuh、tpevgh、tsgh、mmhtpe)、及中南東部醫院各一家醫院(vghc、cgmhcy、tzuchi)。

3. 多重基因分析(MLST)比對

在 MLST 分型方面，納入研究 611 株 VRE-fm 菌株，經 eBURST program 分析結果如【圖 15】。VRE-fm 菌株 MLST 分型結果，包括 16 型新的 ST，共可分 35 型，皆屬於 clonal complex 17(CC17)。其中以 ST17 占 235 株(38.5%) 分佈最廣，在所有 17 家醫院中皆出現、其次為 ST78 占 179 株(29.3%)，在 16 家醫院出現、接著依序 ST341 占 65 株(10.3%)、及 ST414 型占 39 株(5.9%)，其他各型占 1-19 株。新型的 16 型 ST 共有 19 株 VRE-fm，其中 4 型包含已向 eBURST 註冊為命名為 ST766、ST767、ST793、ST1003。在研究的四年間，菌株 ST 型的每年流行的趨勢比較有些不同【圖 16】，研究發現在 2012 年主要流行前三名分別為 ST17、ST414、ST78，占 64.2%；2013 年為 ST17、ST78、ST341 占 80.0%；2014 年~2015 年為 ST78、ST17、ST341，分別占 82.4%及 89.4%。

各種 ST 型在醫院的分佈如【圖 17】，研究發現北部地區四家主要醫院包括 cgmhlk、ntuh、tpevgh、tsgh 在 2012~2013 年主要流行為 ST17 型和 ST414 型，而 2014~2015 年流行 ST17 型和 ST78 型；中部地區 cmuh 以 ST17、ST341、ST78 為主；南部地三家主要醫院在 kmuh、chimei、nckuh 在 2012~2013 年以 ST17 為主，但到 2014-2015 年 ST78 出現並成為主要的流行 ST 型；東部地區 tzuchi 以 ST78 為主。

4. 脈衝式電場膠體電泳(PFGE)分析

VRE-fm 的脈衝式電場膠體電泳分析結果與 ST 的比較分析如【表 10】。如果以菌株 PFGE 相似 80%有 5 株以上，設定為流行的 pulsotype，以年度分析，2012 年有 6 個流行的 pulsotype(占當年菌株的 54%)、2013 年 5 個流行的 pulsotype (44%)、2014 年 3 個流行的 pusotype(17.0%)及 2015 年 2 個流行的 pulsotype(18.2%)。再以 MLST 型作分析，ST17 共有 7 個流行的 pulsotype【圖 18-1】~【圖 18-4】，占 75 株(占 ST17 型菌株 31.9%)，A 型 15 株(6.4%)出現在 2012~2013 年，分布在北中南東 6 家醫院，其中 cmuh 在佔 8 株(53.3%)，表示此 pulsotype 在 cmuh 有集中的現象；B 型 22 株(9.4%)在 2012~2015 年皆有發現，分布在北部 6 家醫院，其中 cgmhik 在此型佔 12 株(54.5%)；H 型 12 株(5.1%)為 2013~2015 年分布在北部 3 家醫院，其中 tpevgh 在此型佔 6 株(50%)，其他 4 型較小的流行的 pulsotype，數量為 5~7 株，分別為 C 型(2.1%)、K 型(3%)、M 型(3%)、N 型(3%)。ST78 有 6 個主要的 pulsotype【圖 19-1】~【圖 19-3】，占 95 株(53.1%)，其中 J 型 42 株(23.5%)，2012~2015 年分布在全台 13 家醫院，2012 年 2 株開始，2013 年~2015 年間每年有 12-15 株，且 2013 年 cmuh 就有 12 株；P 型 30 株(16.8%)在 2013~2015 年分布在北部 4 家與南部醫院 5 家醫院，2013 年只有 1 株，2014 年 10 株，2015 年 19 株，有逐年上升的趨勢，chimei 醫院在此型中佔了 8 株；其他 4 較小的 pulsotype，數量為 5~8 株，分別為 R 型(4.5%)、Q 型(2.8%)、S 型(2.8%)、T 型(2.8%)。ST341 有 3 個主要的 pulsotype【圖 20】，占 32 株(49.2%)，I 型 2012~2014 年分布北中南地區有 14 株(21.5%)，D 型 2012 年分布北、中部地區有 9 株(13.8%)，及 O 型 2012~2015 年分布北中南地區有 8 株(13.8%)，其中 D 型與 I 型大部份都是來自 cmuh。ST414 有 3 個主要的 pulsotype【圖 21】，占 25 株(64.1%)，分布以北部醫院為主，中部及南部醫院較少，E 型

2012~2013 年有 11 株(28.2%)，F 型 2012~2013 年有 8 株(20.5%)，L 型 2013~2014 年有 6 株(15.4%)。

VRE-fm 的脈衝式電場膠體電泳分析結果依醫院別分析，當收集菌株 >10 株的醫院則納入分析，共分析 15 家醫院，其中北部地區 cgmhlk 有 3 型主要的 pulsotype 【圖 22】，占 27 株(24.1%)，分別是 2012~2015 年 ST17 之 B 型 12 株(占 cgmhlk 菌株 10.7%)、2012~2015 年 ST78 之 J 型 10 株(8.9%) 與 2014~2015 年 ST78 之 P 型 5 株(4.5%)；ntuh 有 2 型主要的 pulsotype 【圖 23-1、圖 23-2】，占 14 株(9.9%)，分別是 2012~2013 年 ST17 之 B 型 5 株(3.5%)，及 2014~2015 年 ST78 之 J 型 9 株(6.3%)；tpevgh 有 1 型主要的 pulsotype，2012~2014 年 ST17 之 H 型 10 株(19.6%) 【圖 24】，其他北部醫院，如 tsgh、cgmhkl、mmhtpe 皆無群聚現象，如【圖 25~27】。

中部地區 cmuh 有 4 型主要的 pulsotype 【圖 28】，占 33 株(73.3%)，2012~2013 年 ST78 之 J 型 13 株(28.9%)、2012 年 ST17 之 A 型 8 株(17.8%)，2012 年~2013 年 ST341 之 D 型與 I 型各 6 株(13.3%)；csh 與 vghc 則無群聚現象，如【圖 29~30】。

南部地區 kmuh 有 1 型主要的 pulsotype，2015 年 ST78 之 P 型 6 株(16.2%) 【圖 31】；cgmhcy 有 1 型主要的 pulsotype，2014~2015 年 ST78 之 P 型 5 株(31.3%) 【圖 32】；chimei 有 1 型主要的 pulsotype，2014~2015 年 ST78 之 P 型 14 株(46.7%) 【圖 33】；nckuh 有 2 型主要的 pulsotype 【圖 34】，占 13 株(29.5%)，2014~2015 年 ST78 之 J 型 8 株(18.2%)及 2014~2015 年 ST17 之 K 型 5 株(11.4%)；而 cgmhkh 無群聚現象 【圖 35】。

東部地區 tzuci 有 1 型主要的 pulsotype，2013~2015 年 ST78 之 R 型 6 株(20.7%)，如【圖 36】。

II. 院感措施介入對防治國內多重抗藥性細菌 (CRE) 之成效

子計畫 6 院感措施介入對防治 CRE 之成效評估

2012.01~2015.08 月份菌株共收集有 CRE 2088 株 (CR/*K. pneumoniae* 1706 株 & CR/*E. coli* 382 株；北部 1267 株，中部 361 株、南部 426 株、東部 34 株) 經菌株鑑定及 MIC 測試後 (排除 387 株)，符合收菌標準的有 1701 株 (CR/*K. pneumoniae* 1641 株 & CR/*E. coli* 240 株)。

這些菌株於北、中、南、東等各部之地理分佈概況為北部 8 家醫院有 1045 株 (CR/*K. pneumoniae* 922 株 & CR/*E. coli* 123 株)，中部 3 家醫院有 290 株 (CR/*K. pneumoniae* 246 株 & CR/*E. coli* 44 株)、南部 7 家醫院有 337 株 (CR/*K. pneumoniae* 274 株 & CR/*E. coli* 63 株)、東部 2 家醫院有 29 株 (CR/*K. pneumoniae* 19 株 & CR/*E. coli* 10 株)。

檢體類別前三名為尿液 (599 株)、痰液 (459 株)、血液 (157 株)，其次為傷口分泌物 (86 株)、膿 (72 株)、膽汁 (57 株)、腹水 (42 株) 以及其他 (229 株)；但 2015 年痰跟血液之檢出量則高於歷年。

由 CRE 菌株之抗藥性基因檢測結果及歷年檢出趨勢顯示，三年半 (2012~2015.08) 共篩檢出極易基因轉移且具高度傳播擴散風險的 349 株 KPC、11 株 NDM、43 株 OXA-48 及 2 株 KPC-2&OXA-48、1 株 NDM-1&OXA-181 等抗藥性基因。CRE 中具有 KPC 抗藥性基因的 *K. pneumoniae* 高於 *E. coli* (CR/*K. pneumoniae* : CR/*E. coli*, 346 : 3)，具有 NDM 抗藥性基因的 CRE 卻以 *E. coli* 均多 (CR/*K. pneumoniae* : CR/*E. coli*, 4 : 7)，而值得關注的是自 2013 年首度出現具有 OXA-48 抗藥性基因的 CRE，2014 年也累增有 9 株，2015 年更倍數成長，延續總共檢出 (CR/*K. pneumoniae* : CR/*E. coli*, 41 : 2)，同時 2014 年 3 月亦出現有第一株 NDM-5 (CR/*E. coli*)，爾後無再檢出，詳見表 11。各類抗藥性基因的檢出數逐年增加，特別是 2015

年 OXA-48 跟 NDM 檢出量高於歷年。

CRE 菌株之 KPC 抗藥性基因總檢出率 20.5% (349/1701)，各年度分別為 2012 年 15.8% (54/341)、2013 年 21.8% (90/413)，2014 年 21.2% (114/538) 及 2015 年(1-8 月) 22.2% (91/409)，抗藥性基因檢出率有逐年升高趨勢，特別是 2015 年(1-8 月)已凌駕超越歷年；另，各部 KPC 抗藥性基因檢出率之地理分佈趨勢顯示，北部 20.8% (217/1045)、中部 32.1% (93/290)、南部 11.6% (39/337) 及東部 0% (0/29)；2012 年度以北部居高，2013 年度、2014 年度、2015 年則以中部居高。自 CR/*K. pneumoniae* 檢出 KPC 抗藥性基因之總檢出率為 23.7% (346/1461)，其分佈狀況為北部 23.4% (216/922)、中部 37.4% (92/246)、南部 23.7% (38/274)、東部 0% (0/19)；各醫院 CR/*K. pneumoniae* 檢出 KPC 抗藥性基因之比例，詳見表 12。自 CR/*E. coli* 檢出 KPC 抗藥性基因之總檢出率為 1.3% (3/240)，其分佈狀況為北部 0.8% (1/123)、中部 2.3% (1/44)、南部 1.6% (1/63)、東部 0% (0/10)；各醫院 CR/*E. coli* 檢出 KPC 抗藥性基因之比例，詳見表 13。

以地理分佈檢視，349 株具 KPC 抗藥性基因之菌株(KPC-2、KPC-3、KPC-17)分佈於北部 217 株、中部 93 株、南部 39 株及東部 0 株；其中 KPC-2 無論是 CR/*K. pneumoniae* 或 CR/*E. coli* 均以北部分醫院居多，其次為中部及南部，而 KPC-3 繼 2013 年北部出現第一株後，2015 年又再度出現。KPC-17 則相繼出現於北部、中部及南部的醫院。11 株具 NDM 抗藥性基因之菌株 (NDM-1、NDM-5) 分佈於北部 10 株、中部 0 株、南部 1 株、東部 0 株；其中 NDM-1 無論是 CR/*K. pneumoniae* 或 CR/*E. coli* 仍以北部分醫院居多，NDM-5 僅出現於南部某一家醫院。43 株具 OXA-48 抗藥性基因之菌株分佈於北部 5 株、中部 36 株、南部 1 株、東部 1 株；以中部醫院檢出居多，其

次為北部，均為 CR/K. *pneumoniae*。

整體而言，CRE 具抗藥性基因菌株之地理分佈，KPC-2 及 NDM-1 普遍聚集於北部醫院，KPC-3 亦同，KPC-17 除了東部未檢出外，大多聚集於南部醫院，OXA-48 則聚集於中部醫院。

具 KPC 抗藥性基因菌株之 CRE 檢體類別，以尿液（146 株）最多，其次為痰液（92 株）、血液（28 株）、膿（19 株）、傷口分泌物（14 株）、糞便（10 株）、膽汁（7 株）、導管末端（6 株）、肛門拭子（5 株）、胸水（3 株）、中心靜脈導管（3 株）、腹水（3 株）、支氣管肺泡洗液（1 株）、氣管內插管（1 株）、關節液（1 株）、支氣管灌洗液（1 株）及其他（9 株）。具 NDM 抗藥性基因菌株之 CRE 檢體類別，以尿液（4 株）、痰液（4 株）最多，其次為血液、中心靜脈導管、其他（各 1 株）。具 OXA-48 抗藥性基因菌株之 CRE 檢體類別，以尿液（17 株）最多，其次為痰液（12 株）、糞便（4 株）、血液（4 株）、膿（3 株）、傷口分泌物（2 株）、引流管（1 株）。是故，無論是 KPC、NDM 或 OXA 等抗藥性基因菌株之檢體類別均是以尿液檢體最多，痰液檢體次之。

透過抗藥性基因檢出之回饋機制之三大步驟：(1)本研究實驗室一檢出【抗藥性基因】的同時，均立即通報給疾管署及發生醫院；(2)同時依據各醫院『檢出趨勢分析圖』，針對異常警訊資訊回饋給該發生醫院，提醒儘早進行調查並即時介入感染管制措施；(3)收集 KPC 個案流病分析，藉以瞭解概況。

1. 抗藥性基因檢測回饋機制：採雙向回饋〔圖 37〕。

2. 『檢出趨勢分析圖』：

由本計畫所建置之各醫院抗藥性基因分析資料庫的資料顯示，三年半（2012~2015.08）共篩檢出極易基因轉移且具高度傳播擴散風險的 KPC、NDM

及 OXA-48 等抗藥性基因中，發現 CR/ *K. pneumoniae* 持續不斷感染 KPC 菌株的個案增加，NDM 及 OXA-48 也有類似傾向。NDM 則為 CR/ *E. coli*。

計劃期間逐月回饋“當月 KPC 檢出率跟去年同期比之 KPC 變化趨勢”給醫院，同時以「統計流程管制」的方法偵測各醫院抗藥性基因變化趨勢，並分兩階段來檢視存在於醫院內及院際間（外論同儕參考）之流行與變異情況。階段 I（醫院內部）結果顯示：20 家計劃合作醫院共有 10 家管制圖出現異常點（8 家醫學中心及 2 家區域醫院），比例達 50.0%，這些具特殊變異的醫院分別是編號 A、B、C、D、F、I、J、S、T、U（如圖 38）。階段 II（院際間）結果顯示：20 家計劃合作醫院共有 7 家出現特殊變異，比例達 35.0%（6 家醫學中心及 1 家區域醫院），這些具特殊變異的醫院分別是編號 B、C、D、F、J、S、U。

依據本計畫之回饋通知機制，均立即通知該院提醒儘早介入進行調查並實施感控處置或轉知相關單位處理，藉以釐清是否有關連或為單一事件，或檢討現行感控措施或標準作業流程。各醫院 KPC 檢出率趨勢分析結果，分述如下：

編號 A 醫院：2012 年度 1~12 月共檢出 11 例 KPC，檢出率為 10.7%（11/103）。2013 年度 1~12 月共檢出 9 例 KPC，檢出率為 18.8%（9/48），同年 12 月檢出 1 例 OXA-48 個案。2014 年度 1~12 月共檢出 14 例 KPC，檢出率為 20.0%（14/70），同年 9 月檢出 1 例 OXA-48 個案。以 2015 年 1~8 月份跟去年（2014 年）同期比，2015 年檢出率為 17.1%（13/76）相較於 2014 年的 14.9%（7/47），增加了 2.2%。（如圖 39），依據趨勢圖顯示，繼 2014 年 12 月份檢出 2 例陽性個案後（檢出率 100.0%），延續至今年（2015）1~4 月份平均檢出 2 例(含)以上陽性個案，且送驗菌株數也逐月增加趨勢。5~7 月新增 1~3 例，檢出率介於 14.3 %~20.0%，8 月份無新增個案，值得關注的是除了 2 例 KPC-2

外，2014年5月檢出首例KPC-17個案後，2015年4及6月均各檢出1例，目前7、8月份無新增個案。該院目前所出現的CRE抗藥性基因檢出型態有KPC-2、KPC-17及OXA-48。

編號B醫院：2012年度1~12月共檢出5例KPC，檢出率為13.5% (5/37)，個案散發零星出現於不同月份。2013年度1~12月共檢出34例KPC，檢出率為33.7% (34/101)，但自2013年從1月到4月連續檢出每個月至少3株(含)以上KPC，最高單月達6株，依據趨勢圖顯示疑似有KPC群聚發生，經由醫院內部疫調並進行感染控制措施後，5月以後KPC檢出率逐月有趨緩，但每月仍持續有新增個案且至少為2例(含以上)，至9月份檢出率又竄升達66.7% (2/3)，10、12月KPC個案更高達4例，檢出率介於22.2~ 66.7%，疑似第二波KPC群聚，院方持續關注並挹注感控措施後，直到2014年2月檢出率趨緩下降，自3月後延續去年雖有減少之趨勢，但目前每月仍至少有1例新增個案（大部分個案均為KPC-2，唯獨2013年10月份檢出1例為該院且是本計畫首例之KPC-3個案）。2014年度1~12月共檢出24例KPC，檢出率為32.9% (24/73)，同年9月檢出同時具有兩種抗藥性基因（NDM-1&OXA-181）的個案，此為本計畫首例NDM-1&OXA-181之發生醫院。以2015年1~8月份跟去年(2014年)同期比，2015年檢出率為41.2%(14/34)相較於2014年的20.4% (11/54)，增加了23.3%（如圖40）。但依據趨勢圖顯示，2014年1~ 12月，每月均連續檢出陽性個案（平均介於1~2個間，含2例以上），檢出率介於12.5%~100.0%，延續至今年除了4、7月無檢出個案外，其他月份均有檢出，其中5、6月份高達3例(含)以上（檢出率分別為50.0%及80.0%），8月新增1例。整體而言，2015年無論是菌株數(個案數)或檢出率均較往年(2012~2014年)增加，且有逐月上升的趨勢。該院目前所出現的CRE抗藥性基因檢出型態有KPC-2、KPC-3、NDM-1、NDM-1&OXA-181。

編號C醫院：2012年度1~12月共檢出0例KPC，檢出率為0%（0/16）。2013年度1~12月共檢出4例KPC，檢出率為19.0%（4/21），同年11月首次檢出1例OXA-48個案。2014年度1~12月共檢出8例KPC，檢出率為61.5%（8/13）。以2015年1~8月份跟去年（2014年）同期比，2015年檢出率為54.5%（6/11）相較於2014年的60.0%（6/10），減少了5.5%。依據趨勢圖顯示，2014年自2月至11月間，每月至少有檢出一個案，檢出率介於33.3%~100%之間。2015年，1、2、5月無個案，3、4、6、7、8月，每月至少有檢出一個案，檢出率介於50.0%~100%之間，如圖 41。整體而言，2015年無論是菌株數(個案數)或檢出率雖較往年(2014年)有改善，仍請持續關注監測。該院目前抗藥性基因檢出型態有KPC-2、OXA-48及NDM-1。

編號D醫院：2012年度1~12月共檢出32例KPC，檢出率為35.2%（32/91），該院自2012年度2月初檢出一例KPC個案後，由趨勢圖顯示個案數及檢出率逐月增加，高峰期自4、5月起延續到10月，而以10月份檢出率為最高達62.5%（5/8），疑似有KPC群聚發生；經由醫院內部疫調並進行感染控制措施後，2013年度1~12月共檢出15例KPC，檢出率為17.6%（15/85），無論是送驗菌株數或檢出率均有下降趨緩。2014年度1~12月共檢出8例KPC，檢出率為11.0%（8/73），整體而言，無論是送驗菌株數（KPC個案）或檢出率均有下降趨緩，但每月幾乎均有單一發生個案。以2015年1~8月份跟去年（2014）同期比，2015年檢出率為12.2%（9/74）相較於2014年的11.8%（6/51），增加了0.4%。整體而言，無論是KPC陽性個案或檢出率，均有下降趨勢。但除KPC-2外，2015年6月份檢出2例KPC個案(檢出率為18.2%)，其中1株為KPC-3為該院之首例，目前7月份新增檢出2例KPC個案(檢出率為22.2%)，8月無新增個案，如圖 42。另於2012年9月及2013年5月各發生2例NDM-1個案，2015年8月1例。另於2015年6月份檢出首例OXA-48的菌株。該院目前

抗藥性基因檢出型態有KPC-2、KPC-3、OXA-48及NDM-1。

編號 F 醫院：2012 年度 1~12 月共檢出 1 例，檢出率為 20.0% (1/5)。2013 年度 1~12 月共檢出 5 例，檢出率為 33.3% (5/15)。2014 年度 1~12 月共檢出 3 例，檢出率為 12.0% (3/25)。以 2015 年 1~8 月份跟去年 (2014 年) 同期比，2015 年檢出率為 0% (0/9) 相較於 2014 年的 12.5% (2/16)，減少了 12.5%，如圖 43。整體而言，相較於去年同期，個案零星散發於不同月份，無論是送驗菌株數或 KPC 檢出率均有減少趨勢。2015 年 2 月份檢出首例 NDM-1 的菌株後，3 月份 1 例，檢出率為 22.2% (2/9)，請持續關注。該院目前抗藥性基因檢出型態為 KPC-2、NDM-1。

編號 I 醫院：2012 年度 1~12 月共檢出 0 例 KPC，檢出率為 0% (0/11)。2013 年度 1~12 月共檢出 7 例 KPC，檢出率為 31.8% (7/22)，相較於去年 (2012 年) 有明顯增加之趨勢 (增加了 31.8%)；依據趨勢圖顯示，2013 年自 1 月及 2 月有 KPC 檢出後，除 3、4 月的檢出率為 0% 外，5、6、7 月份又逐月有新增個案，檢出率分別為 100.0%、66.7%、100.0%，疑似有散發群聚現象，經由醫院內部疫調並進行感染控制措施後，KPC 檢出率有逐月減少趨於零，偶發 1 例。2014 年度 1~12 月共檢出 8 例，檢出率為 17.8% (8/45)，整體而言，無論是送驗菌株數 (KPC 個案) 或檢出率均有增加之趨勢；但僅 4、5 月各檢出一例 KPC-2 個案外，8 月首次檢出 KPC-17 (3 例)，9、10 月又各連續新增 1 例 KPC-17，共檢出 5 例 KPC-17。以 2015 年 1~8 月份跟去年 (2014) 同期比，2015 年檢出率為 16.7% (6/36)，相較於 2014 年的 19.2% (5/26)，減少了 2.6%。依據趨勢圖顯示，2014 年無論是送驗菌株數 (KPC 個案) 或檢出率均有下降趨勢，但 2015 年除 4、6 月無新增個案外，共累增 6 例個案，檢出率介於 16.7%~25.0%，目前 7、8 月無新增個案有稍緩降低的趨勢。除 KPC-2 外，自 2014 年 8 月該院首次檢

出 KPC-17 (3 例) 後，9、10 月又各檢出 1 例後，2015 年 1、2 月又再度各檢出 1 例，目前 3~8 月無新增個案，如圖 44。該院目前抗藥性基因檢出型態為 KPC-2、KPC-17。

編號 J 醫院：2012 年度 1~12 月共檢出 2 例，檢出率為 25.0% (2/8)，2013 年度 1~12 月共檢出 0 例，檢出率為 0% (0/9)，2014 年度 1~12 月共檢出 2 例，檢出率為 8.7% (2/23)。2012、2014 年於不同月份各檢出 2 例 KPC 個案(KPC-2、KPC-17)；2013 年則無陽性個案。以 2015 年 1~8 月份跟去年 (2014 年) 同期比，2015 年檢出率 11.1% (1/9) 相較於 2014 年 KPC 檢出率 10.0% (2/20)，增加了 1.1%，如圖 45。2012、2014 年於不同月份各檢出 2 例 KPC 個案(KPC-2、KPC-17)；2013 年則無陽性個案。2015 年 1~7 月份均無新增個案，8 月份新增 1 例(KPC-17)，檢出率 50.0% (1/2)。另於 2014 年 3 月份檢出 1 例為該院且是本計畫首例之 NDM-5 個案，該院目前抗藥性基因檢出型態為 KPC-2、KPC-17 及 NDM-5。

編號 S 醫院：為 2013 年新加入本計畫之醫院，2013 年度 1~12 月共檢出 10 例 KPC，檢出率為 41.7% (10/24)，依據趨勢圖顯示，該院自 2013 年 8 月份檢出首例後，每月均有檢出 2 例(含)以上之個案，檢出率介於 66.7%~ 100%，疑似有 KPC 群聚發生，而同年度的 10、12 月份別檢出 2 例 OXA-48 個案，此為本計畫首例 OXA-48 之發生醫院，經醫院高度關注且進行流病調查，同時加強執行環境清潔消毒、隔離，同時針對外院轉入或入 ICU/ RCC /RCW 的病人實施主動篩檢與預隔離措施等感染控制措施。2014 年度 1~12 月共檢出 24 例，檢出率為 36.9% (24/65)，同年 11 月檢出 2 例同時具有兩種抗藥性基因 (KPC-2 & OXA-48) 的個案，依據趨勢圖顯示，繼 2014 年連續每月均有檢出 2 例(含)以上之個案後，延續至 2015 年 1~3 月每個月均檢出 2 例(含)以上，檢出率介於 66.7~ 75.0%，有升高趨勢，以 2015

年 1~8 月份跟去年（2014 年）同期比，2015 年檢出率為 40.0%（14/35）相較於 2014 年的 35.3%（15/45），增加了 6.7%。如圖 46。依據趨勢圖顯示，繼 2013 年 8 月出現第一例 KPC 個案後，連續每月均有檢出 2 例(含)以上之個案後，延續至 2015 年 1~5 月(除了 4 月 1 例外)每個月仍持續檢出 2 例(含)以上，檢出率介於 33.3~75.0%，目前 6 月份新增 1 例個案，7 月新增 2 例個案，8 月無新增個案。該院目前抗藥性基因檢出型態有 KPC-2、OXA-48 及 KPC-2 & OXA-48。

編號 T 醫院：繼 2013 年參與計畫以來，於 2014 年 8 月份首次檢出 KPC 個案，2014 年度 1~12 月共檢出 7 例，檢出率為 15.6%（7/45），依據趨勢圖顯示，繼 2014 年 8 月份檢出該院之首例 KPC-17 個案後，9、10、11 月又連續新增檢出且均為 KPC-17（共檢出 6 例）；2014 年僅有 1 例 KPC-2 個案（10 月），檢出率平均介於 25.0%~100.0%之間。以 2015 年 1~8 月份跟去年（2014 年）同期比，2015 年檢出率為 18.8%（3/16）相較於 2014 年的 6.9%（2/29），增加了 11.9%，如圖 47，依據趨勢圖顯示，繼 2014 年 8 月份檢出該院之首例 KPC-17 個案後，9、10、11 月又連續新增檢出且均為 KPC-17（共檢出 6 例）；2014 年僅有 1 例 KPC-2 個案（10 月），自 2014 年 12 月~2015 年 5 月無新增個案，6 月檢出 1 例 KPC-17 後，目前 7 月新增檢出 1 例 KPC-2，8 月新增檢出 1 例 KPC-17，檢出率分別為 100.0%、50.0%。該院目前抗藥性基因檢出型態有 KPC-2、KPC-17。

編號 U 醫院：為 2014 年新加入本計畫之醫院，2014 年度 1~12 月共檢出 16 例 KPC，檢出率為 24.6%（16/65），整體而言，繼 2014 年自 3 月起，每個月連續均有檢出至少 1 株(含)以上之 KPC，且 KPC 檢出率有顯見增加。延續至 2015 年 1~3 月每個月均檢出 2 例(含)以上(2 月更高達 4 例)，檢出率介於 33.3~50.0%，有逐月升高的趨勢疑似高峰初期。以 2015 年 1~9 月份

跟去年（2014）同期比，2015 年檢出率為 36.9%（24/65）相較於 2014 年的 21.7%（10/46），增加了 15.2%，如圖 48。整體而言，繼 2014 年自 3 月起，每個月連續均有檢出至少 1 株(含)以上之 KPC，且 KPC 檢出率有顯見增加。延續至 2015 年 1~5 月，除了 1 跟 4 月各 1 例外，其他每個月均檢出至少 3 例(含)以上(檢出率介於 50.0~57.1%)，6 月新增 7 例(檢出率 43.8%)，疑似高峰，7 月、8 月各新增 1 例，建議介入調查，藉以釐清是否有關連或為群突發事件為宜。OXA-48 繼 2014 年 6 月檢出首例後，今年(2015)1 月新增 1 例，2~4 月無個案，但自 5 月起每月均有連續檢出多個案至少 4 例(含以上)，有逐月增加趨勢，雖 9 月只檢出 1 例，檢出率平均為 29.2%（19/65），仍需高度關切，建議介入調查，藉以釐清是否有關連或為群突發事件為宜。該院目前抗藥性基因檢出型態有 KPC-2、KPC-17 及 OXA-48。

3. KPC 個案流病基本資料分析

透過抗藥性基因檢出之回饋機制之步驟：收集 KPC 陽性個案流病分析，藉以瞭解概況。此資料分析報告為本計劃衍生的後續研究成果，因此只收集 2012~2015 年 1-6 月的個案資料進行分析。三年半共所檢出有 349 個 KPC 陽性個案（2012 年共 54 例、2013 年共 90 例、2014 年共 114 例、2015 年共 91 例）；透過本計畫抗藥性基因檢測回饋機制與衛生主管機關合作，收集個案資料，應收 349 筆，實收 326 筆（回收率 93.4%）；326 筆個案資料統計分析結果顯示：

個案來源以醫院本身的病人居多，佔 54.3%（177/326），由其他醫院（醫院、醫院附設護理之家或呼吸照護病房）轉入的佔 31.3%（102/326），來自人口密集機構〔長期照護機構、護理之家、呼吸照護病房、安養院〕佔 14.4%（47/326）。

男女性別比分別是 57.7% (188 例)： 42.3% (138 例)。個案平均年齡為

74±14 歲（28~100 歲），年齡層介於 70-90 歲(含以上)居多，有 221 例佔 67.8%，其中 90 歲以上佔 10.7% (35 例)，80-89 歲佔 33.1% (108 例)，70-79 歲則為 23.9% (78 例)，年齡層介於 50-69 歲也有 80 例佔 24.5%，50 歲以下佔 7.7% (25 例)。詳見表 14。

疾病史部份，280 例具有疾病史佔 98.2%，其中有 3 個（含）以上疾病診斷的病人佔 71.2% (203 例)，有 2 個疾病診斷的病人佔 15.4% (44 例)，有 1 個疾病診斷的病人佔 11.6% (33 例)，疾病類型詳見表 15 說明。

這 326 個病人當中，住院的有 285 個。這 285 個病人當中於此次住院之前三個月曾經住院的有 144 例佔 50.5%，不曾住院的有 141 例佔 49.5%。這些個案住院超過 30 天以上的有 166 例佔 58.2%，小於(含)30 天的有 119 例佔 41.8%。平均住院天數為 57.8 ± 102.8 天(0-1254)。住院超過 30 天(含)以上才採檢並檢出 KPC 抗藥性基因的 CRE 菌株有 83 例佔 29.1%。其中住院小於 30 天(含)檢出 KPC 抗藥性基因的 CRE 菌株有 202 例佔 70.9%，31-60 天為 18.9% (54 例)、61-90 天為 6.0% (17 例)、91 天以上為 4.2% (12 例)，入院後平均檢出 KPC 天數為 28.4 ± 80.5 天(0-1062)。

而檢出 KPC 後仍繼續住院治療到出院的天數，小於(含)30 天的有 195 例佔 68.4%，31-60 天為 21.1% (60 例)、61-90 天為 6.7% (19 例)、91 天以上為 3.9% (11 例)。病人預後部分，仍住院 0 例，已出院 177 例（其中轉到人口密集機構的有 47 例，16.5%），病危出院 41 例，往生 67 例，其他詳見表 16。

接受侵入性導管裝置的部份，285 例個案中，252 個病人接受侵入性導管裝置，其中使用三種（含）以上侵入性裝置佔 59.9%（151/252），使用兩種侵入性裝置佔 25.0%（63/252），使用一種侵入性裝置佔 15.1%（38/252）。導管類型有尿管、鼻胃管、中心靜脈導管、呼吸器及其他裝

置，侵入性導管類型部分，以鼻胃管使用比例最高達 82.9% (209/252)，依序為尿管佔 74.2% (187/252)，呼吸器佔 50.0% (126/252)，中央靜脈導管佔 44.8% (113/252)，其它裝置 26.6% (67/252)。

抗生素使用方面，這 285 個 KPC 個案在感染前一個月(CRE 檢出之前)未曾使用過抗生素的佔 31.9% (91 例)，曾使用 3 天以上抗生素的佔 68.1% (194 例)；在使用種類的部份，同時使用三種(含)以上抗生素佔 53.1% (103/194)，同時使用二種抗生素佔 28.4% (55/194)，使用一種抗生素佔 18.6%(36/194)。而 KPC 個案感染後使用抗生素未超過 3 天以上者有 18.2% (52/285)，感染後使用抗生素超過 3 天以上的則有 81.8% (233/285)。同時使用三種(含)以上抗生素佔 46.0% (131/285)，同時使用二種抗生素佔 18.9% (54/285)，使用一種抗生素佔 16.8% (48/285)。

4. 對 carbapenem 具抗藥性腸道菌(CRE)感染管制措施 (含 NDM-1& KPC)」感染管制措施之臨床實務現況分析

以歷年所有參與計畫合作醫院為對象(20 家)，收集該院多重抗藥性微生物或 CRE 之感控措施等相關文件檔案，及採用網路調查表填寫方式，進行「醫院執行多重抗藥性微生物感染管制措施之實務現況 (Clinical Online Network Practice Questionnaire)」調查。書面文件資料提供率 100%，網路調查表填寫回傳有 19 家醫院，1 家醫院未填，回覆率為 95% (19/20*100%)，相關差異性分析分述如下：

4.1 書面文件資料彙整分析結果顯示，目前各家醫院對於此類抗藥性細菌的臨床照護，相同點是均採用標準措施(standard precaution)以及接觸隔離的防護措施，相異點是各家醫院的對於病人病室的隔離安置有所不同及解除隔離條件亦不一。病室的隔離安置部分，採就地隔離的有一家，大部分醫院均先以單人房或一般隔離病室為原則，或將有相同抗藥性菌株移生或

感染之病人集中於同一房間 (cohort)。解除隔離條件部分，大多數醫院均以連續採集 3 次培養陰性才解除隔離 (肛門拭子或原感染部位)，但間隔時間不一，有些是一週後複驗且採檢間隔有一天、三天或一週等條件，有些是不同日即可，少部分醫院則以一次肛門拭子陰性結果為解除隔離條件。

整體而言，醫院皆訂定有「多重抗藥性微生物感染管制措施」之政策，其中 CRE (含 NDM-1 或 KPC) 亦包含於其中，只有一家醫學中心因為該院曾經有疑似 KPC 群聚，故特別訂定有「CRE 的感染管制措施」。在醫護人員的教育與訓練之執行面，皆有定期舉辦相關研討會，並與病人、家屬進行相關衛教。在審慎的使用抗微生物製劑部分，均有感染科醫師進行抗生素管理，但在此份文件上並無清楚載明該類病人使用抗生素的規範。在環境措施部分，大部分醫院文件內容並未特別闡述清楚，且消毒劑類別跟使用濃度不一。

4.2 「醫院執行多重抗藥性感染管制措施之實務現況」網路調查表 (附件一)，內容共分為六大部分，第一部份：基本資料(6 題)，第二部份：實驗室檢驗(15 題)，第三部份：臨床監測(23 題)，第四部份：感染管制措施(20 題)，第五部份：教育訓練(5 題)，第六部份：環境措施(7 題)。填寫者為感染科醫師、或感管護理師、或感管醫檢師。19 家醫院資料回覆結果統計分析如下：

第一部份 基本資料：醫院評鑑等級為醫學中心佔 63.2% (12/19)、區域醫院佔 36.8% (7/19)。病床數介於 1,000~1,499 床居多比例佔 31.6% (6/19)。感控執行人力 (含專任/兼任之醫師、感控護理師、醫檢師)，介於 5~10 人的比例最多佔 47.4% (9/19)。

第二部份 實驗室檢驗：「臨床微生物檢驗」由委外機構執行的僅有一家 (5.3%)，這些臨床微生物實驗室 (非研究部門) 含委外檢驗機構均具備

有「微生物抗藥性」的檢測能力（如鑑定、藥敏試驗），且 100.0%（19/19）具備有『檢測 carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE 藥敏試驗結果』的能力。抗藥性基因檢測能力部分，醫院具備有『多重抗藥性微生物』檢測能力有 5 家佔 26.3%，具備有『CRE 抗藥性基因』檢測能力有 4 家佔 21.1%。臨床實驗室針對「CRE 陽性菌株」建立有通知機制的為 94.7%（18 家），完全沒有通知的有 2 家（10.5%），通知的時效以「立即」通知的比例 82.4%為最高，通知方式分別有書面、電腦資訊畫面提示、電話、簡訊、傳真及電子郵件等 6 種。只通知一類對象(感染控制人員)的有 4 家（23.5%），通知兩類（含）以上對象的有 13 家（76.5%）；通知的對象分別有感染控制人員、該病人的主治醫師、醫療團隊（除了主治醫師外，尚包含有其他醫療照護人員）、病房等 4 類。

第三部份 臨床監測：這些醫院對『CRE 菌株』監測頻率以“每天一次”為最多（10 家，52.6%），“每月一次”次之（4 家，21.1%），不定期通知則為（3 家，15.8%）。“過去 12 個月中”醫院出現有 CRE 感染病人或移生的病人的比例為 94.7%（18 家），而當出現首例 CRE 的個案時，有檢視“過去 6-12 個月內”是否有 CRE 個案，藉以了解院內 CRE 之流行現況的有 15 家佔 78.9%。在高危險族群〈來自長期照護機構及接受呼吸照護的入院病人〉主動監測方面，會針對來自長期照護機構的入院病人進行主動監測有 2 家醫院（10.5%），針對接受呼吸照護的入院病人進行主動監測有 5 家醫院（26.3%），其餘醫院沒有執行主動監測將近 78.6%，主要是因為「成本及人力限制」。點盛行率調查部分，會執行“高風險單位之多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)點盛行率調查”的醫院有 4 家，主要的調查單位是加護病房，其次是先前發現個案的單位或有許多病人使用廣效性抗生素單位。當醫院出現“首例”或“院內發現「多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)」群突發疫情”

時，有 10 家醫院（52.6%）會針對“跟陽性個案有流行病學上相關的病人或其他人員”進行全面性主動篩檢監測，若經調查後，確定院內之高風險區域時，也會針對當時該區域內所有病人進行主動篩檢，藉以發現是否帶有多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)。

第四部份 感染管制措施部分：所有的醫院（100.0%）都認為「多重抗藥性微生物傳播之感染管制措施」的制定，對醫院管理多重抗藥性微生物是重要的；也有制定相關的感染管制措施（政策），包含「具抗藥性基因之多重抗藥性微生物，例如 CRE 或 VISA/VRSA」且都會針對 CRE 陽性結果（移生或感染）的病人，採取感染管制措施。雖然這些醫院都有聽過「具抗藥性基因之多重抗藥性微生物」，但認為「具抗藥性基因之多重抗藥性微生物的感染管制措施」的制定，對醫院管理多重抗藥性微生物覺得重要的只有 17 家（89.5%）。

病人安置部分，當醫院對於(1)“已知來自長期照護機構的入院病人”之安置方式，採就地隔離的有 12 家(63.2%)，認為不需處理的有 7 家(36.8%)。(2)對於已知“來自己證實有 CRE 院內群突發醫院的入院病人”之安置方式，採就地隔離有 9 家（47.4%），轉至醫院內部指定隔離區（病房或區域，包含普通隔離病房及單人病室）的有 9 家（47.4%），認為不需處理的有 1 家。(3)當發現有“CRE 移生或感染的住院病人”時，採「就地隔離」的有 8 家（42.1%），轉至「醫院內部指定隔離區」的有 10 家（52.6%），認為不需處理有 1 家（5.3%）。當發現有“多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)移生或感染的住院病人”時，採「就地隔離」有 6 家（31.6%），轉至「醫院內部指定隔離區」有 13 家（68.4%）；轉到醫院內部指定之病房（非健保病房）隔離，不需支付隔離病房費用且由醫院全額吸收的有 14 家（73.7%），仍需補病房差額的有 5 家（26.3%）。

各醫院對於『就地隔離』的認知，有 8 家醫院（42.1%）認為「就地隔離」就是“(1)原地安置加上(2)隔離防護標示”；6 家醫院（31.6%）「就地隔離」就是“(1)原地安置加上(2)隔離防護標示”，同時會(3)依病人狀況採取防護措施及使用防護用具；5 家醫院（26.3%）「就地隔離」就是“(1)原地安置加上(2)隔離防護標示”，同時會(3)依病人狀況採取防護措施及使用防護用具且(4)會在病人周圍畫定隔離範圍。

19 家醫院對於解除隔離防護措施的條件，依據菌種不同作法有異，以“連續三次，不同天培養陰性”為解除隔離條件者居多，佔 73.7%（14 家）。採檢部位之選擇以原病灶部位為主的居多有 10 家(52.6%)。19 家醫院對於特定多重抗藥性微生物移生或感染的住院病人，當轉送到其他醫療單位或出院時（含長期照護機構），均會有特別註記於病歷上或交班。

第五部份 教育訓練：19 家醫院每年均定期舉行預防多重抗藥性微生物傳播相關的教育訓練，訓練內容包括接觸隔離措施和手部衛生的正確使用。且對於抗生素藥物的管控均建立有一套標準流程，包含供臨床醫師使用的規範與建議抗生素藥物的用量。但只有 14 家醫院(73.7%)會針對 CRE 病人出院或轉居家照護時，對照護病人的家屬或照護者進行衛教，教導的方式以書面單張為主。

第六部份 環境措施：94.7%的醫院對「特定多重抗藥性微生物」都有制訂標準的環境清潔管理措施（18 家），且對於清潔人員有建立一套標準執行作業之流程，並進行定期的稽核，稽核頻率以(1)不定期、(2)每天一次、(3)每月一次等次數各佔 21.1%（4/19）。57.9%的醫院對於“特定多重抗藥性微生物移生或感染病人”的病房或照護區，不會特定安排專屬的清潔人員（11 家），但有 31.6%的醫院會針對“CRE 移生或感染的病人”的病房或照護區，安排有專屬的清潔人員（6 家）。使用於特定多重抗藥性微生物移

生或感染病人的病房或照護區的環境清潔消毒溶劑的選擇，100.0%使用次氯酸鈉 (Sodium hypochlorite; 漂白水)，10.5%過氧化氫 (Hydrogen peroxide; H₂O₂)。

為了更進一步了解這些醫院對於「遏制抗藥性基因傳播感控措施作為」之差異性，我們根據 2014 年進行之「醫院執行多重抗藥性感染管制措施之實務現況調查結果」與「抗藥性基因檢出趨勢 SPC 分析結果」，將具特殊變異的 10 家醫院 (A 組)與在管制範圍內的 9 家醫院(B 組)進行比較，我們發現：

第一部份 基本資料：醫院評鑑等級醫學中心的比例 A 組佔 80.0% (8/10)，B 組佔 44.4% (4/9)；區域醫院的比例 A 組佔 20.0% (2/10)，B 組佔 55.6% (5/9)。

醫院規模的病床數具有 1000~1499 床的醫院 A 組佔 50.0% (5/10)，B 組佔 44.4% (4/9)。感控執行人力 (含專任/兼任之醫師、感控護理師、醫檢師)，A 組以 20 人以上的居多佔 40.0%(4/10)，B 組則以 5~10 人的佔 77.8% (7/9)。

第二部份 實驗室檢驗：「臨床微生物檢驗」僅有 B 組一家 (11.1%) 是由委外機構執行的。所有的臨床微生物實驗室 (非研究部門) 含委外檢驗機構不論 A 組或 B 組均具備有「微生物抗藥性」的檢測能力 (如鑑定、藥敏試驗)，且 100%都具備有『檢測 carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE 藥敏試驗結果』的能力；但對於『檢測 VISA(vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*)及 VRSA(vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*) 藥敏試驗結果』的能力 A 組為 90.0% (9/10)，B 組為 100.0% (9/9)。

抗藥性基因檢測能力部分，具備有「多重抗藥性微生物抗藥性基因」檢測能力的醫院 A 組有 5 家佔 50.0%，B 組則沒有；具備有『CRE 抗藥性

基因』的檢測能力的醫院中 A 組有 3 家 30.0%，B 組有 1 家佔 11.1%；但具備有『VISA/VRSA 抗藥性基因』的檢測能力的醫院中則只有 A 組有 3 家佔 30.0%。

臨床實驗室針對「CRE 陽性菌株」有建立通知機制 A 組(10 家)：B 組(7 家)=100.0%：77.8%。通知時效以「立即」通知的比例最高，A 組(8 家)：B 組(6 家)= 100.0%：80.0%。通知的方式分別有書面、電腦資訊畫面提示、電話、簡訊、傳真及電子郵件等 6 種。通知的對象分別有感染控制人員、該病人的主治醫師、醫療團隊 (除了主治醫師外，尚包含有其他醫療照護人員)、病房等 4 類。只通知一類對象且只通知感染控制人員的醫院 A 組(1 家)：B 組(3 家)= 10.0%：42.9%。通知兩類 (含) 以上對象的醫院 A 組(9 家)：B 組(4 家)= 90.0%：57.1%。

第三部份 臨床監測：這些醫院對『CRE 菌株』之監測頻率分為(1)沒監測、(2)不定期、(3)每天一次、(4)每週一次、(5)每月一次等五種。 監測頻率“每天一次”的醫院 A 組(7 家)：B 組(3 家)= 70.0%：33.3%。

“過去 12 個月中”，醫院出現有 CRE 感染病人或移生的病人的比例，A 組(10 家)：B 組(8 家)= 100.0%：88.9%。而當出現首例 CRE 的個案時，有檢視“過去 6-12 個月內”是否有 CRE 個案，藉以了解院內 CRE 之流行現況的 A 組(10 家)：B 組(5 家)= 100.0%： 55.6%。對高危險族群〈長期照護機構的入院病人及接受呼吸照護的入院病人〉主動監測方面，A 組有 9 家(90.0%)，B 組有 8 家(88.9%)。其他醫院沒有執行的理由是「成本及人力限制」A 組(8 家)：B 組(8 家)=80.0%：88.9%。

點盛行率調查部分，有執行“高風險單位之多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)的點盛行率調查”僅有 A 組的醫院有 4 家佔 40%。主要調查單位依序是加護病房、先前發現個案的單位或有許多病人使用廣效性抗生素單

位；沒有執行的主要因素還是以「成本及人力限制」居多，A 組醫院佔 83.3%、B 組醫院佔 77.8%。當醫院出現“首例”或“院內發現「多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)」群突發疫情”時，A 組有 6 家醫院 (60.0%)、B 組有 4 家醫院 (44.4%)，會針對“跟陽性個案有流行病學上相關的病人或其他人員”進行全面性主動篩檢監測；同時若經調查後，確定院內之高風險區域時，也會針對當時該區域內所有病人進行主動篩檢，來檢驗是否帶有多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)。

第四部份 感染管制措施部分：A 組、B 組所有的醫院 (100%) 都認為「多重抗藥性微生物傳播之感染管制措施」的制定，對醫院管理多重抗藥性微生物是重要的；也有制定相關的感染管制措施 (政策)；包含「具抗藥性基因之多重抗藥性微生物，例如 CRE 或 VISA/VRSA」且都會針對 CRE 陽性結果 (移生或感染) 的病人，採取感染管制措施。

雖然所有的醫院都聽過「具抗藥性基因之多重抗藥性微生物」，但認為「具抗藥性基因之多重抗藥性微生物的感染管制措施」的制定，對醫院管理多重抗藥性微生物覺得重要的 A 組 10 家佔(100.0%)，B 組 7 家佔(77.8%)。

病人安置部分，當醫院對於已知來自“長期照護機構”的入院病人之安置方式，採就地隔離 A 組、B 組各有 6 家比例分別佔 60.0 及 66.7%。認為不需處理的 A 組有 4 家佔 40.0%，B 組有 3 家佔 33.3%。

對於已知來自“已證實有 CRE 院內群突發醫院”的入院病人之安置方式，採就地隔離 A 組和 B 組分別為(5, 50.0%和 4, 44.4%)為居多，轉至醫院內部指定隔離區(病房或區域)A 組和 B 組分別為(2, 20.0%和 2, 22.2%)，轉普通隔離病房 A 組和 B 組分別為(2, 20.0%和 1, 11.1%)，轉單人病室 A 組和 B 組分別為(1, 10.0%和 1, 11.1%)，不需處理的有 1 家 (11.1%) 為 B 組。

當發現有“CRE 移生或感染的住院病人”時，採就地隔離 A 組和 B 組分別為(4，40.0%和 4，44.4%)，轉至醫院內部指定隔離區（病房或區域，包含普通隔離病房及單人病室），A 組和 B 組分別為(6，60.0%和 4，44.4%)，不需處理有 1 家為 B 組（11.1%）。

發現有“具多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)移生或感染的住院病人”時，採就地隔離 A 組和 B 組分別為(3，30.0%和 3，33.3%)，轉至醫院內部指定隔離區（病房或區域，包含普通隔離病房及單人病室）A 組和 B 組分別為(7，70.0%和 6，66.7%)。

當轉到醫院內部指定之病房隔離時（非健保病房）時，不需支付隔離病房費用，由醫院全額吸收的有 A 組和 B 組分別為(7，70.0%和 7，77.8%)，仍需補病房差額的有 A 組和 B 組分別為(3，30.0%和 2，22.2%)。

A 組和 B 組分別為(3，30.0%和 5，55.6%) 認為『就地隔離』代表的意思就是“原地安置，並有隔離防護標示”；A 組和 B 組分別為(3，30.0%和 3，33.3%) 認為『就地隔離』代表的意思就是“原地安置，並有隔離防護標示”，同時會依病人狀況採取防護措施及使用防護用具；A 組和 B 組分別為(4，40.0%和 1，11.1%) 認為『就地隔離』代表的意思就是“原地安置，並有隔離防護標示”，同時會在病人周圍畫定隔離範圍且依病人狀況採取防護措施及使用防護用具。

醫院對於“特定多重抗藥性微生物移生或感染的住院病人”解除隔離防護措施的條件，依據菌種不同而異，但以“連續三次不同天培養陰性”為解除隔離條件居多，A 組和 B 組分別為(8，80.0%和 6，66.7%)。採檢部位之選擇 A 組以選擇原病灶部位及肛門拭子最多（5 家），B 組選擇原病灶部位最多（6 家）。A 組和 B 組醫院對於特定多重抗藥性微生物移生或感染的住院病人，當轉送其他醫療單位或出院時（含長期照護機構），均會有特

別註記於病歷上或交班。

第五部份 教育訓練：A 組和 B 組醫院每年均定期舉行預防多重抗藥性微生物傳播相關的教育訓練，訓練內容包括接觸隔離措施和手部衛生的正確使用，且對於抗生素藥物的管控均建立有一套標準流程，包含供臨床醫師使用的規範與建議抗生素藥物的用量。A 組和 B 組分別為(9, 90.0%和 5, 55.6%)有針對 CRE 病人出院或居家照護的方式，教導照護病人的家屬或照護者，教導的方式以書面單張為主。

第六部份 環境措施：對「特定多重抗藥性微生物」制訂有環境清潔管理措施標準的醫院，A 組和 B 組各佔 100.0%、88.9%，且對於清潔人員有建立一套標準執行作業之流程，並會進行定期的稽核的頻率 A 組以不定期、每月一次和每半年一次居多為(2, 20.0%)，B 組則每天一次為居多為(3, 33.3%)。

對於 “特定多重抗藥性微生物移生或感染病人” 的病房或照護區，不會特定安排專屬清潔人員的醫院，A 組和 B 組分別為(7, 70.0%和 4, 44.4%)；A 組和 B 組分別為(3, 30.0%和 3, 33.3%)的醫院針對 “CRE 移生或感染的病人” 的病房或照護區，安排有專屬的清潔人員（6 家）使用於特定多重抗藥性微生物移生或感染病人的病房或照護區的環境清潔消毒溶劑，A 組 100%使用次氯酸鈉 (Sodium hypochlorite; 漂白水)，B 組 100%使用次氯酸鈉 (Sodium hypochlorite; 漂白水)，10.5%過氧化氫 (Hydrogen peroxide; H₂O₂)。

5. 世界衛生組織 WHONET Software 及美國疾病管制中心 Epi Info 兩統計軟體評估

運用 WHONET(WHO)& Epi Info(CDC)之統計軟體，建置 CRE 個案資料庫，已登錄完成 2012 年至 2015 年 1~8 月之 CRE 個案菌株資料，並進行

各菌株抗生素藥敏試驗結果、多重抗藥性型態、醫院及社區群突發偵測的分析，所有分析後的數據均轉為 excel 檔，可因應不同需求製作圖表來呈現分析結果。20 家醫院 2015 年度(1-8 月菌)的 1701 株 CRE 菌株，分別是 CR/*K. pneumoniae* 1461 株及 CR/*Escherichia coli* 240 株。“CRE 抗生素藥敏試驗結果”及“KPC 菌株的動態趨勢”分析結果顯示，Carbapenem 類的抗生素對 CR/*K.p* 藥敏試驗結果：非感受性 (non susceptible) 比率 Ertapenem 94.1%、Imipenem 98.3%、Meropenem 79.4%、Doripenem 80.0%，顯示具高度抗藥性，而 Tigecycline 及 Colistin 對 CR/*K.p* 非感受性 (non susceptible) 比率則分別為 6.2%、19.9%。Carbapenem 類的抗生素對 CR/*E.coli* 的藥敏試驗結果，亦顯示有高度的抗藥性，其非感受性 (non susceptible) 比率分別是 Ertapenem 97.5%、Imipenem 94.2%、Meropenem 79.5%、Doripenem 72.0%，但對 Tigecycline 及 Colistin 其非感受性(non susceptible)比率分別為 2.1%、4.6%。(如圖 49)。

III. 感染多重抗藥性細菌 (CRE) 病人之流行病學研究

子計畫 7 國內 CRE 感染病人的抗生素使用及其他相關醫療處置之流行病學資料分析

一、收案情況

整體分析資料的部分，2013 年至 2014 年 6 月所有分離出 carbapenem 非敏感性的 *K. pneumoniae* 及 *E. coli* 的案例，皆經過臨床感染科醫師來作感染及移生案例的判斷，而 2012 年的案例，並沒有特別判斷是感染還是移生，因此我們第一部分資料呈現以 2013 年至 2014 年 6 月。

二、感染症的分布情形

2012 年 1 月至 2015 年 2 月共收案 128 例碳青黴烯非敏感性腸桿菌菌血症

病例，删除一些不适合分析的案例后，一共留下 112 份资料，包含 94 例克雷伯氏肺炎杆菌及 18 例大肠杆菌的案例。分析的資料包括了病人的潛在性疾病，病人感染前的抗生素使用，以及在醫院中接受的各項醫療措施以及感染後的抗生素治療等。我們以 14 天死亡率作為我們分析的目標。由於臨床上抗生素治療很容易更換，因此適當的定義是很重要的。因此清楚而且適當的定義是我們的重點。首先我們定義適當的抗生素治療的前提為在菌株分離日起 7 天內開始使用，並至少使用持續超過 48 小時。對於碳青霉烯類抗生素，imipenem、doripenem、meropenem 最小抑菌濃度 $\leq 2\text{mg/L}$ ，且在標準劑量下(imipenem: 500mg Q6H; meropenem: 1000mg Q8H; doripenem: 500mg Q8H)就視為適當抗生素使用，而在本計劃中收案的病人 carbapenem 的皆是使用標準劑量。Tigecycline 在標準劑量下穩定血清尖峰濃度為 0.6mg/L ，所以我們定義最小抑菌濃度 $\leq 0.5\text{mg/L}$ 的情形下才是適當抗生素使用。Colistin 則是採用 EUCAST 的 Clinical breakpoint，即最小抑菌濃度 $\leq 2\text{mg/L}$ 視為適當的抗生素使用。其他抗生素則直接採用 CLSI 2012 的定義，體外測試最小抑菌濃度為敏感性為適當的抗生素使用。而如果有只有一種適當的抗生素使用，視為單一療法。有兩種以上的適當抗生素使用則視為合併療法。

三、 感染抗藥性菌株的危險因子分析

在 *K. pneumoniae* 的部分，透過比較 2013 年 1 月至 2014 年 6 月分離出的 carbapenem non-susceptible *K. pneumoniae* (CnsKP) 和 carbapenem susceptible *K. pneumoniae* (CSKP)，本研究發現，兩組病患在年紀、菌株分離前住院長度、三個月內住院率、糖尿病、心衰竭、冠狀動脈疾病、慢性呼吸衰竭、慢性腎衰竭、Charlson score、一個月內類固醇使用、三個月內手術、一周內使用胸腔引流管、一周內使用中央靜脈導管、一周內使用全靜脈營養、一周內使用呼吸器、一周內洗腎、一周內鼻胃管與尿管留置、一個月內使用 β -lactams + β -lactamase

抑制劑、第三代 cephalosporin、第四代 cephalosporin、carbapnem、aminoglycosides、fluoroquinolones、colistin、tigecycline、glycopeptide、metronidazole、SOFA score、APACHE II score 皆有明顯的不同(皆達統計學意義 $p < 0.05$)，兩組各慢性疾病，分離出該菌前的侵入性治療分布如表 17。透過多變項邏輯迴歸分析，研究發現一周內鼻胃管與尿管留置、一個月內使用第三代 cephalosporin、一個月內使用第四代 cephalosporin、一個月內使用 carbapenem、一個月內使用 Fluoroquinolones 為分離出 CnsKP 菌株的獨立危險因子(表 18)。分離出 CnsKP 的病患的 14 天死亡率顯著高於分離出 CSKP 的病患 (20.3 % versus 11.4 %， $P \text{ value} < 0.001$)。

針對 *E. coli* 的部分，我們比較 2013 年 1 月至 2014 年 6 月分離出的 carbapenem non-susceptible *E. coli* (CnsEC)和 CSEC，發現兩組病患在菌株分離前住院長度、一周內使用中央靜脈導管、一周內使用全靜脈營養、一周內使用呼吸器、一周內洗腎、一周內鼻胃管與尿管留置、一個月內使用 β -lactams + β -lactamase 抑制劑、第三代 cephalosporin、carbapnem、glycopeptides、SOFA score、APACHE II score 皆有明顯的不同(皆達統計學意義 $p < 0.05$)。兩組各慢性疾病，分離出該菌前的侵入性治療分布表 19。透過多變項邏輯迴歸分析，研究發現一周內尿管留置、一個月內使用第三代 cephalosporin、一個月內使用 carbapenem、一個月內使用 Fluoroquinolones 為分離出 CnsEC 菌株的獨立危險因子；糖尿病則是分離出 CnsEC 菌株的獨立保護因子(表 20)。分離出 CnsEC 的病患的 14 天死亡率顯著高於分離出 CSEC 的病患 (17.4 % versus 4.6 %， $P \text{ value} = 0.007$)。

3.1 感染 CnsKP 病患之 14 天死亡率危險因子分析

針對 CnsKP 感染症，本研究亦使用迴歸分析探究 14 天死亡率的危險因子。在 2013 年 1 月至 2014 年 6 月分離出的 CnsKP 病例中，剔除移生以及多

菌株感染的個案後，共有 150 例 CnsKP 單一菌株的感染案例。比較 14 天存活族群和 14 天內死亡族群，發現兩組在加護病房內感染、肺炎、泌尿道感染、慢性阻塞性肺病、分離一周前使用呼吸器、APACHE II 分數、以及接受適當抗生素治療的比例皆有顯著差異 ($P \text{ value} < 0.05$) (表 21)。以 Cox Proportional Regression Model 進行多變相存活分析，發現慢性阻塞性肺病和 APACHE II 分數為發生 14 天內死亡的獨立危險因子；泌尿道感染症及使用適當的抗生素則為獨立保護因子 (表 22)。

3.2 碳青黴烯非敏感性腸桿菌(*Carbapenem non-susceptible Enterobacteriaceae*) 菌血症案例基本微生物學及臨床特性

112 例菌血症菌株的藥物敏感性報告如表 23。可以見到對 tigecycline 的敏感性最高(93.7%)，依序為 colistin (90.2%)，amikacin (81.3%)，gentamicin (48.2%)。其中產生 carbapenemase 的有 31 例，以 KPC-2 為主(21/31, 67.7%)，其他包括 KPC-17 (1/31, 3.2%)VIM-1 4 例(4/31, 12.9%)，IMP-8 4 例(4/31, 12.9%) (其中一名病人同時帶有 KPC-2 和 VIM-1)，NDM-1 1 例(1/31, 3.2%)和 OXA-48 1 例(1/31, 3.2%)。整體而言，男性佔了 71 例(63.4%)，整體平均年齡為 70.9 歲。最常見的菌血症來源是呼吸道感染(37/112, 33.0%)，依序是腹腔內感染(29/112, 25.9%)，原發性菌血症(21/112, 18.8%)，泌尿道感染(13/112, 11.6%)，管路感染(9/112, 8.0%)，以及皮膚及軟組織感染 3 例(3/112, 2.7%)。

3.3 碳青黴烯非敏感性腸桿菌(*Carbapenem non-susceptible Enterobacteriaceae*) 菌血症死亡率危險因子分析

表 24 列出感染碳青黴烯非敏感性腸桿菌菌血症患者的統計資料及臨床特性。整體病人 14 天的死亡率為 41.1%，住院期間的死亡率為 61.6%。表 25 列出可能跟 14 天死亡率相關的因子。在單變項分析可以見到 imipenem 的最小抑菌濃度大於等於 8 (CLSI 定義為抗藥性之最小抑菌濃度)、使用呼吸器、較高的

APACHE II Score 和敗血性休克是危險因子，泌尿道感染和適當的抗生素使用則是保護因子。而不同的抗藥機轉則跟 14 天死亡率在統計上並無相關性。我們選用單變項 P 值小於 0.10 的變項進入多變項邏輯迴歸分析，結果顯示只有較高的 APACHE II score 是獨立的危險因子(OR=1.10, 95 % CI=1.02-1.17, P=0.007)，而適當的抗生素使用是獨立保護因子(OR=0.22, 95 % CI= 0.08-0.59, P=0.003)。其中合併抗生素的部份，排除掉未使用適當抗生素的個案後，剩下的 69 位病人接受適當抗生素療法治療的病人當中，使用合併抗生素療法有跟死亡率並無顯著相關(OR=0.46, 95 % CI= 0.11-1.90, P=0.339)。表 26 則詳細列出 112 個病人接受的抗生素治療種類。

(4)討論

I. 菌株基因型變異現況與表現型之關聯性及抗藥性機轉

(I) CRE

子計畫 1-3 國內 CRE 之抗藥現況與分子流行病學及抗藥性機轉研究

具有carbapenem抗藥性的腸內菌(CRE)主要集中於和克雷白氏肺炎桿菌和大腸桿菌，CRE通常對所有的beta-lactam類藥物以及其他類的藥物都抗藥，對感染CRE的病人在治療上的選擇變得非常有限，且對一些藥物的抗藥性比率相較於去年度有上升的趨勢。在感控上感染CRE的病人通常被認為是一個傳播源，正確診斷出CRE的患者並採取及時隔離措施是預防擴散的一個重要步驟。

在 2012 年度 1-8 月中這兩種菌對 colistin 及 tigecycline 的抗藥性比例皆低，但 2015 年度 1-8 月 CRE 中克雷白氏肺炎桿菌的 tigecycline 抗藥性約有 13%。2015 年度 1-8 月中克雷白氏肺炎桿菌的 Colistin 抗藥性約有 15.62%。此兩種藥物的抗藥性有顯著上升的情形，顯示出臨床上可用的治療藥物選項有減少之情形。本研究利用基因分子分型實驗亦發現北區部分醫院有單一醫院內或不同醫院的小型 clonal 傳播，且在北區醫院有較多 KPC 陽性菌株出現之現象，此現象需要密切監測，避免因為各醫院之間病人的轉院頻繁所導致，因此嚴格執行此類病人的接觸隔離措施以及流行病學是必要的，以免此類抗藥性菌株在不同醫院的傳播導致臨床治療的困難。

本研究也利用基因分子分型實驗進一步監控各醫院感控及是否有院內流行的爆發，以及了解台灣 CRE 菌株的多變性及地區移動性。我們的研究發現 KPC 之菌株在 PFGE 分型有相似的 pattern，顯示在台灣有一流行菌株。此外 2014~2015 年度亦偵測到 OXA48 陽性之菌株，且主要出現於中區醫

院，且經由 PFGE 分析圖譜後，可能有群聚感染的問題存在，值得特別注意。

本研究也利用基因分子分型實驗進一步監控各醫院感控及是否有院內流行的爆發，以及了解台灣 CRE 菌株的多變性及地區移動性。我們的研究發現 KPC 之菌株在 PFGE 分型有相似的 pattern，顯示在台灣有一流行菌株。此外 2015 年度亦偵測到 OXA48 陽性之菌株，且主要出現於中區醫院，且經由 PFGE 分析圖譜後，可能有群聚感染的問題存在。

從 2015 年的監測結果來看，與往年同樣，*E. coli* 的抗藥性沒有 *K. pneumoniae* 嚴重。NDM-1、IMP-8、VIM-1 和 OXA-48 雖有發現但沒有爆發的發生，KPC 在 *E.coli* 也始終沒有被發現。在臺灣 CRE 的主要抗藥機制仍是外膜缺失合併 AmpC beta-lactamase。KPC 產生 *K.pneumoniae* 菌在今年有持續並較去年的情形加劇(2013 年 1-8 月有 52 株，2014 年 1-8 月就有 63 株，2015 年 1-8 月 91 株)，OXA-48 有持續檢出共 28 株，它是否會大規模爆發有待觀察，所以持續的監測和感染控制的介入是當務之急，此外對 colistin 和 tigecycline 等一些用於 CRE 或 ESBL 產生菌治療的後線藥物的抗藥性也將持續在我們的警惕監測之中。

(II) MRSA

子計畫 4 國內 MRSA 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

在本研究中，我們發現了 ST5、ST45、ST59、及 ST239 是臺灣地區主要的 MRSA 菌株分型，這和先前國內許多的研究相符合。值得注意的是，ST45 菌株在以往的監測資料中並不常見，但由本計畫則發現其已成為台灣地區第三常見的臨床 MRSA 菌株分型，這是否會對台灣地區 MRSA 的臨床感染症造成衝擊，必須要小心觀察。

本研究計畫至今共收集到 27 株 vancomycin-intermediate *S. aureus*。雖然相較於來自美國的研究，VISA 所佔比率可能達 2.2%以上(VISA/所有的 MRSA 菌株)，臺灣地區的 VISA 比率仍不高 (2.0%，但為 VISA/對 vancomycin 之 MIC 偏高的 MRSA 菌株)。但這 27 株 MRSA 來自北臺灣、中台灣、南台灣、與東台灣，顯見台灣各區域均可見 VISA 菌株。並且，除了 ST239 外，ST5 及 ST59 也出現 VISA 菌株；而來北台灣和南台灣的 VISA 菌株，均有集中在某些醫院的現象；這些在在顯示，VISA 菌株似乎在台灣地區有逐步擴散開來的趨勢，並且有 intra-hospital spread 之跡象，十分值得注意。

本研究發現，對 daptomycin 抗藥的菌株有 61 株。在這 61 株菌株當中，有 23 株屬於 ST239；而 ST5、ST30、ST45、ST59、ST81、ST508、ST573、與 ST900 也都有 daptomycin 抗藥性出現；而 daptomycin 抗藥菌株，就如同 VISA 一樣，有集中在某些醫院的趨勢，加以此 61 菌株之 PFGE banding pattern 顯現有 clustering 的狀況，顯示 daptomycin 抗藥的 MRSA 菌株，在台灣應有 clonal spread 的情況。本研究計畫，主要收集對 vancomycin MIC > 1mg/L 的 MRSA 菌株。對於這些高 vancomycin MIC 的菌株，daptomycin 是很重要的 alternative agents。而 27 株 VISA 菌株中，daptomycin 的感受性更只有 51.9%；一旦 daptomycin 的抗藥性在高 vancomycin MIC 的 MRSA 菌株上升到一定程度，將對台灣地區治療 MRSA 感染產生極大的衝擊。因此，持續監測 daptomycin 抗藥性的狀況，是十分的必要的。

直到目前的菌株收集，僅發現 7 株 linezolid 抗藥的 MRSA [屬於 ST239 (2)，ST5 (2)，ST59 (3)]，抗藥比率為 0.5%。然而有趣的是，就時序上言，首先發現 linezolid 抗藥的菌株為 ST239，但目前卻以 ST5 菌株對 linezolid 的抗藥比率最高 (1.5%)，此部分值得多加注意。

抗生素的感受性之南、北臺灣的差異，主要發生在 ciprofloxacin、

clindamycin、tetracycline、erythromycin、和 trimethoprim/sulfamethoxazole 上；主要原因為南台灣地區有較多 ST59、ST45 菌株。然而由於本研究最終收集到、來自中臺灣與東臺灣的菌株實在過少，對於中臺灣與東臺灣的 MRSA 微生物學特性（藥物感受性、PVL 基因有無、MLST 分型等），無從真切瞭解。這在後續得研究中，應該加強改善。

在 SCCmec element types 的分布研究中，我們的研究結果均相似於先前的研究報告：不同的 MLST types，攜帶著不同的 SCCmec elements，並且有一定的一致性。我們的研究中，四大 sequence types 裡的 ST239 菌株，絕大部分帶著 type III 的 SCCmec element，ST5 則是 type II 的 SCCmec element，ST45 為 type IV 的 SCCmec element，而 ST59 則為 type IV 或 V 的 SCCmec element；這些結果均與先前臺灣地區的相關研究互相呼應、不相違背。

在過去的研究中發現，帶有 PVL 基因的 MRSA 菌株，通常都帶著 type IV 或 V 的 SCCmec elements，這和我們的研究結果也是相謀合的。然而，在本研究中，極少部分帶著 type II 或 III SCCmec element 的 MRSA 菌株，也帶有 PVL 基因。由於 PVL 基因代表著一定的 virulence，而 type II 或 III SCCmec element 通常比 type IV 或 V SCCmec element 更具抗藥性；一旦 virulent 基因和抗藥性基因走在一起，其後果值得密切追蹤。

另外值得注意的一件事情，在所收集的 1377 株 MRSA 菌株中，對 daptomycin 之 MIC 偏高 (≥ 1 mg/L) 的比率，在 2012-2014 年間有逐年明顯增加的趨勢，所幸 2015 年減至 11.2%，但仍應持續留意。Daptomycin 感受性的判讀標準為 1 mg/L；雖然 daptomycin 抗藥性的 MRSA 菌株並沒有逐年增加，然而其 MIC=1 mg/L 的的菌株卻有一定之比率。此一事實對臨床的衝擊，主要來自於如下的研究結果：當 daptomycin 的 MIC ≤ 0.5 mg/L 時，若使用 daptomycin 治療、並想達到有效的 bactericidal effect 時，daptomycin 的劑量只

需每天每公斤 6mg；而一旦 daptomycin 的 MIC=1mg/L 時，劑量必須為 8 mg/Kg.day。因此，台灣地區若使用 daptomycin 來治療 MRSA 的感染，特別是菌血症，應考慮將劑量提高。

原本的研究構思中，相針對不同的 pulsotypes，分析其藥物感受性的分布、PVL 基因有無、SCCmec element 分型等，但由於 pulsotypes 的分型過多，造成在分析上面臨所謂 sparse data 的困境；因此在此報告中並未呈現此一部份的分析。

(III) VRE

子計畫 5 國內 VRE 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

在此次收集 17 家醫院血流感染的 682 株 VRE 菌株中，北部地區收集菌株的比例 (58.5%)，高於中 (11.1%)及南部 (26%)，北台灣依舊是 VRE 相關感染最為嚴重地區，但 2012-2013 年與 2014-2015 年調查的結果比較，南部 VRE 菌株在 2014-2015 年有明顯增加 (35.9%、11.7%， $p<0.00001$)，顯示 VRE 已有慢慢散佈到南部的現象。再以菌株鑑定的結果作分析，VRE 菌株 99.3%是 *E. faecium*。比較抗藥性結果，對 5 種抗生素的抗藥性在這幾年間並無明顯差異，VRE-fm 對 tigecycline 抗藥性 2012-2013 年 6.8%~9.0%，2014-2015 年稍下降至 2.41~2.42%，與台灣 VRE-fm 對 tigecycline 的抗藥性的研究報告^{49,50}，感受性介於 90%~100%一致。而 VRE-fm 對 daptomycin 抗藥性由 2012 年 0%上升至 2014 年 2.4%，2015 年稍下降至 1.4%，雖然無統計上意義，但對 tigecycline 及 daptomycin 抗藥性皆有緩和的趨勢。

在 MLST 分型的研究中，VRE-fm 菌株皆屬於 CC17 譜系，這與世界流行的是一致⁵¹。CC17 的 VRE-fm 一般認為是高抗藥的菌株，對 ampicillin 及 ciprofloxacin 呈抗藥的院內感染菌株，這也增加 VRE 治療上的困難。MLST 的分型結果發現【圖 15、圖 16】，主要流行的 ST 型由 2012 年 ST17、ST414、

ST78，占 64.2%；2013 年 ST17、ST78、ST341 占 80.0%；2014 年~2015 年為 ST78、ST17、ST341，分別占 82.4%及 89.4%。可見在這四年間前三名 ST 型的菌株比率變高的趨勢。在 2012 年發現原排第二的 ST414，在 2015 年不再檢驗出此型菌株。相反的 ST78 在 2014 年已取代 ST17 成為最多的 MLST 分型 (58 株 vs 56 株)，2015 年也持續增加(68 株 vs 54 株)，且在全台灣 13 家的醫院皆可發現此型菌株且皆有增加的趨勢。

北台灣流行 ST17 型及 ST78 型併存，而南台灣 2012-2013 年以 ST17 為主要流行型，2014-2015 年則改以 ST78 型為主。由【圖 17】可知 9 家主要醫院各 MLST 型分佈的情況，所以 ST78 已取代 ST17 成為最多的 MLST 分型，且在全台灣多數的醫院皆可發現有增加的趨勢。

MLST 及 PFGE 的交叉結果分析，我們發現從 2012 年到 2015 年，每年皆有 2~6 型的 pulsotype 流行，但流行的 pulsotype 型有些不同，由【表 10】及【圖 18】~【圖 21】可知每一 pulsotype 可在不同的醫院、區域、或期間出現。這些流行的 pulsotype 在一家醫院內有小 clone，第二年則可在全台多家醫院發現此 clone 的散佈，如 pulsotype J 在 2013 年在 cmuh 有 clone，在 2014 年已散佈至 6 家醫院，2015 年散佈至 10 家醫院。

比較 4 種台灣流行的主要 MLST 型，可以發現 ST78、ST341 及 ST414 流行有主要幾個 pulsotype 流行，各占 53.1%、49.2%、64.1%，而 ST17 流行的 pulsotype 只占 31.9%，二者有明顯的差異($p < 0.01$)，這可以解釋在台灣新增的流行可能是 clone 的散佈而造成新的 ST 型(如 ST414、ST78 等)的散佈及增加，而 ST17 是台灣流行的基本型，已是台灣常在流行的菌株(endemic)，所以 PFGE 的變異較大，pulsotype 愈來愈分散的趨勢。

在醫院內也可以發現有些 pulsotype 的流行，北部雖然是 VRE 較嚴重的地方，但由 PFGE 分析的結果，在北部 6 家主要參加醫院，流行 pulsotype 占率為

0-24.1%，但中部cmuh流行pulsotype占73.3%及南部chimei流行pulsotype占率46.7%明顯偏高 ($p<0.01$)，醫院應多加注意小心有群聚發生。

II. 院感措施介入對防治國內多重抗藥性細菌 (CRE) 之成效

子計畫 6 院感措施介入對防治 CRE 之成效評估

本研究計畫執行期間，截至 2015 年 9 月 30 日止，三年半符合收菌標準的菌株為 1701 株 CRE 菌株 (CR/*K. pneumoniae* 1461 株 & CR/*E. coli* 240 株)，菌株之分佈情況為北部 1045 株，中部 290 株、南部 337 株、東部 29 株。因為本計畫“CRE 菌株收菌標準”有別於疾管局「法定傳染病監視通報系統」(以下簡稱法傳系統)之“CRE 抗藥性檢測之送驗條件”(a)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(Enterobacteriaceae)。且 (b)對以下任一第三代頭孢子菌素類 (third-generation cephalosporins)具有抗藥性: ceftriaxone, cefotaxime, and ceftazidime。所以相對計畫內所收集之菌株數與法傳系統接收的菌株數(含菌種類別)必定有所差異；更進一步發現 2013 年度本計畫參與醫院，同時也循法傳系統進行通報的有 5 家，其菌株數與抗藥性基因檢驗結果有落差，推論可能有 CRE 菌株重複，或遺漏送驗抗藥性菌株之情形發生。為減少檢驗資源浪費或 CRE 資訊的不完整，也為了讓全國 CRE 菌株抗藥性基因資料庫能臻完整，除維持原本每月定期將所發現的抗藥性基因陽性個案數、所有菌株提供給疾管署(感染管制及生物安全組與研究檢驗及疫苗研究中心)的作業模式外，更建立與疾管署的合作平台，定期分享討論檢驗資源，進行資料比對與維護，期待能藉此更了解 CRE 相關抗藥性機制。

但我們同時也發現根據 2012 年衛生福利部資料庫顯示，全國尚有三百五十多家醫療院所未參與本計畫及循法傳系統通報，其中不乏醫學中心、

區域醫院及地區醫院（不含人口密集機構）。但因為目前抗藥性基因檢測係採志願通報，且醫院是否具有菌株鑑定及驗證抗藥性基因能力，得視醫院規模而異，這也是值得思考關注的方向。不過，經此計劃期間舉辦多場次的成果發表及研習會後，至2014年參與本研究計畫，同時也會循法傳系統進行通報的醫院由2013年的5家增加到9家（2家區域醫院及7家醫學中心）。但無論如何透過此科技計畫方式擴大監視的範圍，來蒐集具抗藥性之特定菌株並透過專業實驗室進行抗藥性基因檢測，同時利用這些抗藥性菌株彼此間PFGE之分析結果，可以清楚得知該抗藥性菌株是否有跨院區之流行趨勢，儘早回饋檢視該KPC發生醫院之感控措施是否完善，同時介入調查，如此不僅能及時遏制該院內的流行，亦可降低院際間抗藥性基因流竄之風險。

1701株CRE菌株經過抗藥性基因檢測結果顯示：

（一）經本計劃檢出之抗藥性基因檢測共有KPC-、NDM-、OXA-..等；其中KPC- 349株（CR/*K. pneumoniae* 346株、CR/*E.coli* 3株）、NDM- 11株（CR/*K. pneumoniae* 4株、CR/*E.coli* 7株）、OXA- 43株（CR/*K. pneumoniae* 41株、CR/*E.coli* 2株）、KPC-2&OXA-48 2株（CR/*K. pneumoniae*）及NDM-1&OXA-48 1株（CR/*E.coli*）。CRE具抗藥性基因菌株之地理分佈，KPC-2及NDM-1普遍聚集於北部醫院，KPC-3亦同（二例），KPC-17則大多聚集於南部醫院；NDM-5出現於南部醫院，OXA-48則聚集於中部醫院。

KPC菌株經過定序和序列比對之後，除了2012年有1株KPC-17、2013年有1株KPC-3、2014年有17株KPC-17及2015年有1株KPC-3、10株KPC-17外，其他都是KPC-2；且以基因變異度80%為區分依據，進行KPC陽性菌株間關聯性分析，發現在同一家醫院和不同家醫院間有同一clone存在的情形。

繼2013年10月本計劃首次於中部某醫院檢出OXA-48後，截至2015年8

月、其他醫院也陸續檢出（北部醫院檢出5株、南部醫院1株、東部醫院1株），且發現中部某一家醫院有同一clone存在的情形，這表示OXA-48菌株已造成此間醫院內的傳播，但在未來是否也會造成廣泛流行是值得關注的。

（二）CRE菌株之KPC抗藥性基因總檢出率為20.5%（349/1701），各年度分別為2012年15.8%（54/341）、2013年21.8%（90/413），2014年21.2%（114/538）及2015年(1-8月)22.2%（91/409），有逐年逐月升高趨勢；另以北、中、南、東各部之KPC抗藥性基因檢出率之地理分佈趨勢顯示，檢出率分別為20.8%（217/1045）、32.1%（93/290）、11.6%（39/337）及0%（0/29）；但其中2012年度以北部居高，2013年度、2014年度、2015年則以中部居高。進一步發現 *K. pneumoniae* 中持續不斷感染KPC菌株的個案增加，OXA-48也有類似傾向。而以計劃期間當月KPC檢出率跟去年同期比之KPC變化趨勢顯示，20家計劃合作醫院共有10家（八家醫學中心及二家區域醫院）出現警訊，比例達50%。依據本計畫之回饋通知機制，且經院方積極評估調查且介入處置後，均呈現有下降趨勢或零檢出，顯見成效。

在抗藥性基因檢測的部分，由於絕大部分KPC都屬於同一個cluster，且KPC基因在transposon上，它的快速傳播能力不容輕視，所以透過「抗藥性基因檢測回饋機制」，一檢出抗藥性基因（如KPC-、NDM-、OXA-..）陽性菌株時，立即通知該發生醫院，且與疾病管制署合作，同時介入調查，確實能減緩醫院內抗藥性基因的流行，及降低院際間抗藥性基因流竄之風險。

2015年度所匯集的KPC發生個案基本資料分析結果顯示，我們發現個案來源跟2014年度一樣仍是以來源自於醫院本身的病人居多，這些個案在此次住院之前三個月不曾住院的有26例佔51.0%；平均年齡為 72 ± 15 歲相較於2014年度的 73 ± 15 歲；KPC個案的年齡層為相差不大，且90歲以上者就有7位達9.3%，平均住院天數為 65.1 ± 171.4 天亦較去年長。這些個案在疾病史

部份，51例具有疾病史佔100.0%，其中有3個（含）以上疾病診斷的病人即佔了76.5%(39例)；且使用兩種（含以上）侵入性裝置的比例就佔了80.5%，比去年的83.1%為相差不大；KPC個案無論是感染前一個月(CRE檢出之前)或感染後使用抗生素超過3天以上的比例均偏高，分別為68.4%及87.4%；且使用種類超過三種(含)以上抗生素的比例亦高，分別為43.1%及37.9%。大部分個案都是住院後約4-30天期間內才送驗菌株(45.1%)，所以相對入院後平均 29.8 ± 125.0 (0-1062)才有可能被驗出KPC，這就有可能解釋為何這些KPC個案來源為醫院本身的病人居多了，這樣的結果跟去年是一樣的。

所以如果沒能針對一些特定族群（老人、使用多種侵入性裝置者或長期同時使用多種類抗生素）或比較與陽性個案居住於同一病室（高風險區）期間的病人之彼此間重疊性或時序上關連性調查，來進行主動篩檢、加強環境清潔及介入相關照護的感染管制措施等防治政策，則極易有可能造成感染擴散導致瀕臨群突發之風險；根據本計劃於2014年所進行之「醫院執行多重抗藥性感染管制措施之實務現況」網路調查結果，對來自高危險族群〈來自長期照護機構的入院病人及接受呼吸照護的入院病人〉分別只有2家醫院（11%）及5家醫院（26%）會進行主動監測，其餘醫院沒有執行的理由有80%是因為「成本及人力限制」；而會執行“高風險單位之多重抗藥性基因(如KPC或NDM)的點盛行率調查”的醫院也僅有4家（21%），主要的調查單位是加護病房，其次是先前發現個案的單位或有許多病人使用廣效性抗生素單位。另，這些KPC個案出院後的動態追蹤並未能為醫療人員所掌握或記錄交班，本研究限制並未能追蹤帶有這類抗藥性細菌的病人的來源與動向，因此急性照護機構及慢性養護機構之間，是否會因著病人轉移的常態，而可能造成機構間此類抗藥性菌株跨院區傳播成為潛在的散播源是值得更進一步探討的。

反觀，計劃合作醫院所提供之 CRE 感染管制措施文件中，並未特別針對具抗藥性基因菌株的感染管制措施特別處置；對於 CRE 抗藥性細菌的臨床照護，相同點是均採用標準措施以及接觸隔離的防護措施；相異點是各家醫院的對於病人病室的隔離安置有所不同及解除隔離條件亦不一。以臨床實務面而言，根據本計劃於 2014 年所進行之「醫院執行多重抗藥性感染管制措施之實務現況」網路調查結果顯示當發現有“CRE 移生或感染的住院病人”時，採就地隔離有 8 家(42%)，轉至醫院內部指定隔離區有 10 家(53%)，不需處理有 1 家(5%)。發現有“具多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)移生或感染的住院病人”時，採就地隔離有 6 家(32%)，轉至醫院內部指定隔離區有 13 家(68%)；當轉到醫院內部指定之病房隔離時(非健保病房)時，不需支付隔離病房費用，由醫院全額吸收的有 14 家(74%)，仍需補病房差額的有 5 家(26%)。隔離病室的差額費用及隔離防護用具的耗費，因涉及醫院行政管理面及受限於非健保支付的範圍，再加上受到床位需求壓力的影響，可能也會影響解除隔離條件之設定執行。這些因素是否會影響病人隔離照護的落實面，亦是值得更進一步的探討。但因為參與本計劃的 12 家醫學中心中就有 5 家(北榮、林口長庚、中國附醫、奇美、花蓮慈濟)自 2013 年開始成為抗生素管理計畫示範中心，並需執行抗生素管理及多重抗藥性細菌防治相關之感染管制措施，其中兩項分別為(a)必須針對入住加護病房病人執行 VRE、CRE、CRAB 及 MRSA 之檢測(任一或全部)，並採取必要之接觸隔離感控措施；(b)針對環境清潔人員執行病房(室)內環境清消之標準作業流程(含加護病房、一般病房)，製作數位教學影片、終期消毒之查核清單，並訂定相關之稽核機制，所以上述所提到若干會影響病人隔離照護實務操作的因素，或許會有具體改善。

而機構內抗藥性細菌發生的趨勢，亦為醫院常規監測的項目之一，但各機構間抗藥性細菌的轉移就很難被偵測到，依據本研究所建置於 WHONET Software 及 Epi Info 兩種免費可單機作業的統計軟體，持續累積近三年半資料量的分析顯示，2012~2015 年度 CRE 菌株數仍以北部醫院送菌率最高達 87.5%（7/8 家），其次為南部 85.7%（6/7 家）、中部 75.0%（3/4 家）、東部 50.0%（1/2 家），且都集中於中、大型的醫療機構，這可能受到醫院規模、醫院體系、人力、醫療環境資源及病人嚴重度等因素而有所差異；相對亦有可能影響到 KPC 抗藥性基因菌株分布區域的差異性，故仍需長期且持續進行抗藥性細菌的監測，並累積有足夠且穩定的數據才能更進一步的探討分析達即時偵測群突發（Outbreak）之警示。

而目前藉由『抗藥性基因檢測回饋機制』，每月通知抗藥性基因陽性檢測結果給發生醫院，同時提供『本年度當月跟去年同期比之趨勢圖及分析』給該院參考，以利該院針對異常進行調查並實施感染管制介入措施，藉以釐清是否有關連或為單一事件。但本研究限制是目前為單向回饋，僅能就趨勢圖變化，來呈現該院 CRE/KPC 個案逐月增減的現象，來推估該院執行感控措施介入成效，無法具體追蹤該院實際執行狀況是否也受到上述因素所影響。

III. 感染多重抗藥性細菌（CRE）病人之流行病學研究

子計畫 7 國內 CRE 感染病人的抗生素使用及其他相關醫療處置之流行病學資料分析

關於第一部分的研究結果，我們發現了許多得到碳青黴烯非敏感性克雷伯氏肺炎桿菌(CnsKP)及大腸桿菌(CnsEC)的危險因子，我們也發現了 CnsKP 的死亡率顯著高於碳青黴烯敏感性克雷伯氏肺炎桿菌(CsKP)，CnsEC 的死亡率也是顯著高於碳青黴烯敏感性大腸桿菌(CsEC)。我們也進一步分

析碳青黴烯非敏感性克雷伯氏肺炎桿菌(CnsKP)感染症死亡率的獨立危險因子，我們發現使用適當的抗生素則能顯著降低 14 天死亡率。

關於第二部分碳青黴烯非敏感性腸桿菌菌血症研究，菌血症的死亡率高達 41.1 %，我們不同的抗藥機制並未在臨床表現及預後有差別。在死亡率的獨立危險因子探討部分，只有病人的疾病嚴重度(APACHE II Score)具顯著的意義。而適當的抗生素使用則是顯著的保護因子。由於過去的文獻雖顯示適當的抗生素是保護因子，但適當抗生素的定義不是很明確，我們對 tigecycline 及 carbapenem 的使用有更清楚的定義，解決許多過去文獻上沒有清楚說明的地方。而依照我們定義下的結果，可以清楚見到適當的抗生素對於 14 天的死亡率是獨立的保護因子。而合併抗生素療法和單一抗生素在統計上並無差異。本研究是目前國內唯一的碳青黴烯非敏感性腸桿菌治療的菌血症研究，研究結果也足以讓臨床醫師在治療上有所參考。

(5) 結論與建議

I. 菌株基因型變異現況與表現型之關聯性及抗藥性機轉

(I) CRE

子計畫 1-3 國內 CRE 之抗藥現況與分子流行病學及抗藥性機轉研究

在 2015 年度的流行病學調查中，我們發現當菌株對 carbapenems 有抗藥性時，對其他類的抗生素的抗藥性比例也相當的高(包括第三代的 cephalosporin, quinolone 類 和 cephamycins 類)。這一現象在克雷白氏肺炎桿菌和大腸桿菌中有共同性。克雷白氏肺炎桿菌對第四代 cephalosporin 的抗藥性比例接近 86.0%，而在大腸桿菌中 2015 年度 1-8 月菌株的抗藥性更上升至 68.2%。克雷白氏肺炎桿菌和大腸桿菌對 beta-lactam 類的藥物(ATM、TIM、TZP、AMP)抗藥性也相當嚴重，在 2015 年度 1-8 月分別達到 93.7-100% (KP) 和 90.91-100% (*E. coli*)。對 carbapenem 的抗藥性，在 2015 年度 1-8 月中克雷白氏肺炎桿菌明顯比大腸桿菌來的嚴重。2015 年度 1-8 月中克雷白氏肺炎桿菌中對 imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem 四者的抗藥性比例分別為 83.29%、76.44%、75.89%和 89.86 亦比 2013 年度的 79.5%、65% ,70%和 89.86 有大幅的上升。而大腸桿菌對 imipenem, meropenem, doripenem, Ertapenem 四者的抗藥性比例在 2015 年度 1-8 月分別為 72.73%、68.18%、45.45%和 97.73%。此外，在 2012 年度 1-8 月中這兩種菌對 colistin 及 tigecycline 的抗藥性比例皆低，但 2015 年度 1-8 月中克雷白氏肺炎桿菌的 Colistin 抗藥性約有 15.62%，tigecycline 抗藥性約有 13%，經本研究，我們確認有這些趨勢出現，這會讓 CRE 感染病人的用藥選擇變少。

本研究亦利用基因分子分型實驗亦發現還是醫院內及醫院間的小型 clone 傳播，除了有 CRE 菌株群聚的醫院應加強監測，並強化感染管制外，

由於目前醫院之間病人的轉院頻繁，因此嚴格執行此類病人的接觸隔離措施是必要的，以免此類抗藥性菌株在區域中不同醫院的傳播導致臨床治療的困難。

(II) MRSA

子計畫 4 國內 MRSA 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

經由本研究，我們歸納出下列 8 點結論與建議：

1. VISA 菌株確實存在於台灣地區，雖然目前其盛行率仍不高，以血液分離菌株且高 vancomycin MIC 族群而言，只有 2.0%。然而這樣的菌株來自台灣各區，且絕大部分(75%)屬於同一個 sequence types (ST239)，大部分菌株也都集中在某些醫院，似乎有 horizontal spread 的現象，值得持續注意與監測。
2. 對於 VISA 菌株，daptomycin 的感受性僅有 51.9%；Linezolid 之感受性仍有 100%
3. 對於 linezolid、daptomycin 這兩個新一代的抗 MRSA 抗生素來說，本研究證實血液分離 MRSA 菌株對其感受性仍高，但是抗藥性卻是存在的。特別是對 daptomycin 的抗藥性升高至 4.4%，並且已有部分 clonal spread 之狀況。這樣的抗藥性一旦散播開來之後，對臨床的衝擊不可謂不大，因此後續的監測與抗藥性機轉的研究，是必須進行的。
4. ST239、ST59、ST45、與 ST5 是分離自血液的 MRSA 菌株最主要的 sequence types。ST45 為 new emerging 的 sequence type，其對 MRSA 臨床感染症是否有所衝擊，是否會增加臨床感染的 incidence，值得我們進一步探討。
5. 在來自美國的報告中，CA-MRSA 對 clindamycin 的感受極高，因而 clindamycin 被推薦為治療藥物選擇之一。台灣地區的 CA-MRSA 菌

株，主要為 ST59 及 ST45；根據本計畫的研究成果，ST59 菌株對 clindamycin 的感受性偏低 (9.5%)，僅 ST45 菌株之感受性較高 (85%)；因此，台灣地區並不適合以 clindamycin 作為 anti-CA-MRSA 的 empirical therapy。

6. 雖然研究中的 MRSA 菌株對各種抗生素的感受性並無區域性上的差別，但以 MLST 進行分子分型則發現現南、北台灣在分子分型的結果上有明顯的不同：南台灣的 ST239 比率較低，ST59 則比率較高；這也連帶造成北台灣與南台灣菌株在某些抗生素感受性、PVL 的陽性率上的不同。
7. 研究中的 MRSA 菌株，絕大部分帶有 PVL 基因的菌株來自於帶著 SCCmec type IV 或 V 的 MRSA。
8. 研究發現，對於 daptomycin 之 MIC 偏高的菌株，佔有一定之比率。

(III) VRE

子計畫 5 國內 VRE 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

在此 4 年間收集 17 家醫院血流感染的 682 株 VRE 菌株中，顯示北台灣是 VRE 相關感染較為嚴重地區。菌株鑑定的結果 99.3% 皆為 *E. faecium*，由上可知 VRE 菌株增加是以 VRE-fm 為主。有研究顯示這類細菌的出現可能與醫院中抗生素(如 imipenem 或 clindamycin 等)的使用增加有關²²，如果有適當的感染管制措施介入，將有助於此類細菌的控制。VRE-fm 的藥物敏感試驗性試驗與抗藥基因檢測結果，以高抗藥型的 *vanA* 基因型-*vanA* 表現型的 VRE 為主，占 97.3%，*vanA* 基因型-*vanB* 表現型的 VRE 菌株，只占 16 株。在這些 VRE-fm 細菌中，tigecycline，daptomycin 及 linezolid 等抗生素，還有 96-100% 的感受性，應該是治療此菌感染的首選藥物。但對 tigecycline 及 daptomycin 已開始產生抗藥性，好消息是今年的抗藥性皆有緩和的趨勢，小心的用藥可以減少此

類抗藥性的增加。在 MLST 分型的研究中，VRE-fm 菌株主要是屬於 CC17 譜系，ST78 及 ST17 是最多的 ST 型，並比對 PFGE 分析的結果，ST78 有 pulsotype 流行的現象，尤其是 pulsotype J 是由 2013 年 cmuh 開始增加，在 2014-2015 年散佈到全台的醫院，另外就醫院的分析結果也發現中部及南部部分醫院 VRE 菌株主要是 pulsotype 流行造成。由以上結果可見 VRE-fm 有醫院內及醫院間的散播，雖然各醫院針對 VRE 都有隔離的政策，但還是有明顯散播現象，特別是 2014-2015 年 ST 78 在北、中、南、東各醫院都有增加而且集中的 pulsotype，是需要進一步監測及關注的。另外 ST78 的 pulsotype 有跨院跨年相同 clone，ST17 的 pulsotype 則越來越分散，顯示在防止 VRE 擴散，合理抗生素使用與加強院內感染同樣重要。

透過此分子流行病學的調查及抗藥性狀態的分析，對台灣 VRE 的菌株特性已有初步的了認識，未來應持續收集菌株納入研究，讓我們持續監控本土 vancomycin 抗藥性腸球菌的傳播狀況及菌株關聯性，以協助擬定最佳之感染控制措施及治療方針。

II. 院感措施介入對防治國內多重抗藥性細菌（CRE）之成效

子計畫 6 院感措施介入對防治 CRE 之成效評估

在本次的抗藥性細菌的監測與感染管制措施的調查中，我們發現抗藥性細菌的監測必需更要受到重視，才能夠及時發現並儘速採取介入措施。

醫院自身必須建立有抗藥性細菌的監測系統，且落實執行監測作業外，而除了期待全面透過法傳系統檢送菌株以作抗藥性基因檢測外，另依一方面，應可尋求區域內機構間的合作，特別是有實驗室限制能力的醫院（含人口密集機構）更應主動加入，建立全面化的監測資訊聯繫網絡，藉以提高監測的時效性及完整性，俾利掌握抗藥性細菌（基因）變化的流行病學資訊，特別是當醫院發生有群突發事件可為介入處置措施之參考。依

據我們的研究資料顯示，CRE 菌株 (CR/*K. pneumoniae* & CR/*E. coli*) 之 KPC 抗藥性基因總檢出率為分別為 2012 年 15.8% (54/341)、2013 年 21.8% (90/413)，2014 年 21.2% (114/538) 及 2015 年(1-8 月)22.2% (91/409)，高於黃等人發表之 2011 年 KPC 群突發調查報告的 CRE 菌株 (CR/*K. pneumoniae* & CR/*E. coli*) 檢出 KPC 抗藥性基因之總檢出率為 4.2%(27/650)⁵²，腸道菌(*Enterobacteriaceae*)，對 carbapenem 類抗生素產生抗藥性的比例確實日益增加，除此之外，又新增檢出其他的抗藥性基因 (NDM-、OXA-)，因此更需要高度關注，同時期待完整收集國內菌株藉以了解相關抗藥性機制，為政府制定相關政策之參考。

而醫院即使收到抗藥性檢測的陽性報告時，如無相關作為，並依規定進行感染管制措施時，或無法針對來自高風險單位的病人進行主動隔離篩檢，恐難避免有感染原擴散之風險；加上依據之前調查各醫院對於 CRE 感染管制措施的執行上顯示有差異，故建立一套依據行政管理、環境控制及醫療照護等不同面向且具有設計良好的實驗、臨床或流行病學研究的強力支持之組合式 (bundle) 多重抗藥性細菌感控措施是有必要的，而此措施亦應包括加強抗生素的合理使用，亦即推動抗生素管理計畫以減緩細菌抗藥性的產生。

III. 感染多重抗藥性細菌 (CRE) 病人之流行病學研究

子計畫 7 國內 CRE 感染病人的抗生素使用及其他相關醫療處置之流行病學資料分析

關於第一部分的研究結果，我們發現了得到碳青黴烯非敏感性克雷伯氏肺炎桿菌(CnsKP)及大腸桿菌(CnsEC)的病人死亡率顯著高於碳青黴烯敏感性克雷伯氏肺炎桿菌及大腸桿菌(CsEC)。我們進一步發現使用適當的抗生素是 CnsKP 感染症 14 天死亡率的保護因子。第二部分菌血症的研究結

果，菌血症的死亡率高達 41.1%，我們發現不同抗藥機轉的菌血症對於病人的預後並無差異。我們也清楚定義的適當抗生素標準如下：治療碳青黴烯非敏感性腸桿菌菌血症，tigecycline 在 $MIC \leq 0.5 \text{ mg/L}$ 時才是合適的選擇，而對於碳青黴烯類抗生素(doripenem，imipenem，meropenem)的部分則是 $MIC \leq 2 \text{ mg/L}$ 是合適的選擇，其餘則是以 CLSI 定義為敏感性為合適的抗生素使用。在我們的清楚定義下，適當抗生素在 14 天死亡率上是顯著的獨立保護因子，而接受合併療法和單獨療法的病人與 14 天死亡率在統計上並無相關。因此依據本研究中菌血症的結果，我們建議如下：不論一開始是否選對正確的用藥，在敏感性報告出來之後，選用適當的抗生素對病人預後是有幫助的。適當抗生素的定義如下：在標準劑量下 tigecycline 的 MIC 必需 $\leq 0.5 \text{ mg/l}$ ，而 carbapenem 類抗生素的部分則是在標準劑量下 MIC 必需 $\leq 2 \text{ mg/L}$ ，colistin 則是使用 EUCAST 的定義，其餘則是選擇以 CLSI 定義下為敏感性的藥物。

(6) 計畫重要研究成果及具體建議

I. 重要研究成果

(I) CRE

子計畫 1-3 國內 CRE 之抗藥現況與分子流行病學及抗藥性機轉研究

本計畫的重要研究成果是明瞭臺灣 CRE 的抗藥現況和病人的感染來源。臺灣 CRE 的抗藥機制與美國不同，絕大部分不是由 carbapenemase 造成(雖然也有四個主要的 carbapenemase KPC, IMP-8, VIM-1, OXA-48)，主要是由 ESBL/AmpC cephalosporinase 合併外膜的缺失引起的 carbapenem ”抗藥”。雖然抗藥，但 MIC 尚在低的水準，如果以 2010 年 CLSI 的標準來看的話，對 carbapenem 仍屬於敏感的範圍，所以治療上除 ertapenem 之外的其他 carbapenem 是不是完全不能使用，然而實務上醫院的臨床微生物室無法測定每一種 carbapenem 的抗藥性，因此需要有這研究以瞭解這種抗藥性菌株對各種 carbapenem 的抗藥性流行病學。另外這些菌對 colistin 和 tigecycline 的抗藥性比率低，是治療上的另一個選擇，但 tigecycline 似乎逐漸消失其感受性。從本研究各醫院菌株的分型結果來看，北區醫院內部都沒有大 outbreak 的發生，然確有少數病人有相同 clone，有些許北部醫院有相同的 clone，應為病人轉院所導致。從序列型別(Sequence type; ST)來看，雖然 ST11 有相當的比例，但因為 ST 顯示的是他們是否為同一來源或演化上非常的接近。

子計畫 6 院感措施介入對防治 CRE 之成效評估

經由此研究結果我們發現 CRE 菌株檢出與否（含抗藥性基因），受限於各醫院臨床實驗室之檢測能力；同時抗藥性菌株檢出資訊回饋給臨床單位後之感染管制措施介入處置的差異。

重要發現一，是區域級以上的醫院，普遍均具有檢測 CRE 菌株的能力，但地區醫院或長期照護機構則卻未必有該檢測能力，可能仰賴外包檢驗機構，這樣的結果相對會影響到 CRE 菌株檢出資訊回饋給各醫院臨床單位之時效性。

重要發現二，區域級以上的醫院，大部份均建立有多重抗藥性菌株之感染管制措施，少部分醫院有特別針對 CRE(含抗藥性基因)或 NDM-1 另行規範。臨床執行面之落實性及嚴謹度受限於各醫院的行政管理及成本因素而有差異，特別是在隔離病室的安排、隔離時間及解除隔離條件等方面。

重要發現三，針對帶有 CRE 菌株的病人來源與動態，含追蹤轉介之執行，各醫院並未有特殊關注。本研究發現住院一段時間後才檢出 CRE 菌株的病人佔多數，該病人但是否來自其他醫院或長期照護機構轉入之病人，則無法得知；同時病人出院之後的動態及追蹤交班，亦無法得知。

子計畫 7 國內 CRE 感染病人的抗生素使用及其他相關醫療處置之流行病學資料分析

關於第一部分來自所有檢體的研究結果，我們發現了得到碳青黴烯非敏感性克雷伯氏肺炎桿菌(CnsKP)及大腸桿菌(CnsEC)的死亡率顯著高於碳青黴烯敏感性克雷伯氏肺炎桿菌(CsKP)及大腸桿菌(CsEC)。我們進一步發現使用適當的抗生素是 CnsKP 感染症 14 天死亡率的保護因子，因此面臨 CnsKP 感染症，使用適當抗生素是重要的。第二部分菌血症的研究結果，菌血症的死亡率高達 41.1 %，我們清楚定義何謂適當抗生素，根據我們的定義，適當抗生素在 14 天死亡率上是顯著的獨立保護因子。我們建議不論一開始是否選對正確的用藥，在敏感性報告出來之後，選用適當的抗生素對病人預後是有幫助的。適當抗生素的定義要特注意 tigecycline 和 carbapenems，在標準劑量下 tigecycline 的 MIC 必需 ≤ 0.5 mg/l，而 carbapenem MIC 必需 ≤ 2 mg/L。

(II) MRSA

子計畫 4 國內 MRSA 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

1. 持續監測臨床 MRSA 分離菌株對 vancomycin 的 MIC 分布。
2. 對於 high vancomycin MIC 的 MRSA 菌株，進行臨床研究，瞭解在這樣的狀況下，是否有其他抗生素作為更好的治療選擇。

3. 持續對 MRSA 帶菌者/感染者進行必要的感染控制措施，以免抗藥性的水平散播。
4. 持續對抗生素使用進行合理的感染管制措施，以避免過度、專一的 selective pressure 出現，造成某些特殊的抗藥性菌株大量增殖。
5. 持續監測臨床 MRSA 菌株對 linezolid 及 daptomycin 的感受性，並對其抗藥性機轉進行研究。
6. 使用 daptomycin 治療臨床 MRSA 感染時，應考慮提高劑量為 8 mg/Kg.day。
7. 持續對臨床 MRSA 分離菌株的分子分型（如利用 MLST 進行分型）進行監測，以瞭解是否有新的菌株分型出現、出現後是否對整個 MRSA 的臨床流行病學、抗藥性狀況造成影響。

(III) VRE

子計畫 5 國內 VRE 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

1. 北台灣是 VRE 相關感染較為嚴重地區。236 株 VRE 菌株鑑定的結果 100%皆為 *E. faecium*，由上可知 VRE 菌株增加是以 VRE-fm 為主。
2. VRE-fm 的藥物敏感試驗性試驗與抗藥基因檢測結果，以高抗藥型的 *vanA* 基因型-*vanA* 表現型的 VRE 為主，占 97.1%，*vanA*

基因型-vanB 表現型的 VRE 菌株，只占 5 株。在這些 VRE-fm 細菌中，tigecycline，daptomycin 及 linezolid 等抗生素，還有 96-100% 的感受性，應該是治療此菌感染的首選藥物。但對 tigecycline 及 daptomycin 已開始產生抗藥性，好消息是 2015 年的抗藥性皆有緩和的趨勢，小心的用藥可以減少此類抗藥性的增加。

3. 在 MLST 分型的研究中，VRE-fm 菌株主要是屬於 CC17 譜系，ST78 及 ST17 是最多的 ST 型，並比對 PFGE 分析的結果，有 2 個 pulsotype 在台灣各醫院內及醫院間流行，雖沒有醫院集中的現象，但可以發現最多的 pulsotype J 是由 2013 年 cmuh 開始增加，在 2014-2015 年散佈到全台的醫院，另一個 pulsotype P 也有醫院散佈的現象，由以上結果可見 VRE-fm 有院內及醫院間的散播，雖然各醫院針對 VRE 都有隔離的政策，但還是有明顯散播現象，特別是 2014-2015 年 ST 78 在北中南東各醫院都有增加而且集中於二個 pulsotype，是需要進一步監測及關注的。

II. 具體建議

(I) 防治 CRE

(i) 實驗室部份

1. 由於 *K. pneumoniae* ST11 和 *E. coli* ST43 目前在臺灣已出現流行情

形，我們建議加強實驗室檢查，確保每個醫院的臨床實驗室都有一套合適的方法來偵測 CRE。醫院內包括實驗室、感控部門、藥局及所有醫護人員對 CRE 的認知有一個標準的定義，一旦 CRE 陽性患者出現的時候，能夠及時相互配合提供病人照護。

2. 不管是 AmpC 基因和 ESBL 基因通過質粒傳播造成在臺灣腸內菌的廣泛存在，外加外膜的缺失導致 cabapenem 的抗藥，還是醫院內及醫院間的小型 clonal 傳播，由於目前醫院之間病人的轉院頻繁，因此嚴格執行此類病人的接觸隔離措施是必要的，以免此類抗藥性菌株在不同醫院的傳播導致臨床治療的困難

3. 從 MIC 結果可以知道目前剛在臺灣上市的新一代 carbapenem 類藥物 doripenem，其抗藥性比例已達到 7 成，因此這些菌株對 imipenem, meropenem 及 doripenem 的抗藥機轉可能有部分相同，而 tigecycline 的抗藥已經出現，本研究顯示當臨床面臨此類抗藥性細菌感染時，選擇用藥更要謹慎。在 *E. coli* 部分，較為特別的是 amikacin 的感受性仍有 91%，顯示本藥物可能可以在臨床上與其他藥物合併使用，以增加治療的成功率。

(ii) 感染控制部份

基於上述之研究結果結論與建議，對於感染控制部份，我們提供以下幾點建議：

1. 應建立醫院及機構內抗藥性細菌全面化的監測資訊聯繫網絡

尋求區域內機構間的合作，提昇或補足醫院的臨床實驗室偵測 CRE 的能力，包括對 CRE 的標準定義的認知，針對感控部門、實驗室、藥局及所有醫護人員等進行教育訓練，期望能了解並掌握抗藥性基因的流行病學資訊，一旦發生異常可及時介入處置，這同時必須有衛生主管機關的合作協助及提供必要資源。

2. 故建立一套標準化的多重抗藥性細菌感控措施供遵循。

依據行政管理、環境控制及醫療照護等不同面向且具有設計良好的實驗、臨床或流行病學研究的強力支持之組合式（bundle）多重抗藥性細菌感控措施病人的處置，此措施亦應包括加強抗生素的合理使用，亦即推動抗生素管理計畫以減緩細菌抗藥性的產生。

3. 高危險族群之主動篩檢

主動性監測(active surveillance testing, AST)目的是為了發現那些潛在的可能獲得並傳播 CRE 的人。醫院如能針對可能攜帶有抗藥性細菌之高危險族群，進行抗藥性細菌的主動篩檢，同時在結果未被報告之前，對疑似個案應先採取合宜之隔離措施，將有助於其他人遭受感染的機率。

4. CRE 發生時，機構內及機構間的聯絡

當 CRE 被偵測到或 AST 的培養是陽性的時候，無論是機構內病人的轉床運送或檢查，之前均要確實將該訊息及應注意事項交班給對方；或 CRE 的病人要被移送至另外一個健康照護機構，接受機構必須被明確告知。

5. 持續的教育訓練

CRE 的預防和控制策略的教育訓練。

6. 應建立醫院及機構內抗藥性細菌全面化的監測資訊聯繫網絡

尋求區域內機構間的合作，提昇或補足醫院的臨床實驗室偵測 CRE 的能力，包括對 CRE 的標準定義的認知，針對感控部門、實驗室、藥局及所有醫護人員等進行教育訓練，期望能了解並掌握抗藥性基因的流行病學資訊，一旦發生異常可及時介入處置，這同時必須有衛生主管機關的合作協助及提供必要資源。

7. 故建立一套標準化的多重抗藥性細菌感控措施供遵循。

依據行政管理、環境控制及醫療照護等不同面向且具有設計良好的實驗、臨床或流行病學研究的強力支持之組合式（bundle）多重抗藥性細菌感控措施病人的處置，此措施亦應包括加強抗生素的合理使用，亦即推動抗生素管理計畫以減緩細菌抗藥性的產生。

8. 高危險族群之主動篩檢

主動性監測(active surveillance testing, AST)目的是為了發現那些潛在的可能獲得並傳播 CRE 的人。醫院如能針對可能攜帶有抗藥性細菌之高危險族群，進行抗藥性細菌的主動篩檢，同時在結果未被報告之前，對疑似個案應先採取合宜之隔離措施，將有助於其他人遭受感染的機率。

9. CRE 發生時，機構內及機構間的聯絡

當 CRE 被偵測到或 AST 的培養是陽性的時候，無論是機構內病人的轉床運送或檢查，之前均要確實將該訊息及應注意事項交班給對方；或 CRE 的病人要被移送至另外一個健康照護機構，接受機構必須被明確告知。

10. CRE 的預防和控制策略的教育訓練

對於各類醫療機構的工作人員須定及給予關於 CRE 的預防和控制策略的教育訓練，探視者必須穿手術衣、戴手套和口罩，進入和離開隔離病房之前都要洗手，避免在病房內漫步和進入別的病人房間。

(iii) 病人與衛生政策方面

1. 在尚未有新的有效抗生素問世前，嚴格的執行院內的感染措施與各醫院的 carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* 是有其必要性，因此對於此類的病人除了在醫院內需要嚴格的執行接觸隔離照顧之外，在慢性養護機構也需要注意其對此類病人的照顧是否可能造成此類菌株在

慢性養護機構的擴散。

2. 國人的就醫觀念認為在醫院治療的時間越久病人的健康狀況會更理想，尤其國人常誤認為體力尚未恢復為住院的適應症之一，往往臨床醫師病人病情控制後，討論合適出院時間時常常會有很大的阻力，而國人也較不喜歡將治療延續到家中，降低病人的住院天數，然而本研究提出一個客觀的研究結果顯示當住院天數超過三週，病人得到 carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* 的機會就會增加，研究也指出半身癱瘓的病人，或是需要更換鼻胃管以及尿管的病人也是容易感染 carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* 的危險族群，而目前人口老化，此類病人又是占住院病人的大宗，因此宣導此類病人在疾病獲得控制，無須點滴注射藥物、傷口無須開刀清瘡時應儘早離開醫院，降低感染此類院內抗藥性菌株的機會。然而目前國內對於此類 carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* 在慢性養護機構照顧情況的研究甚少，未來仍應發展一主動監測系統來觀察此類病人轉至慢性養護中心後菌株的發展情形。

3. 在降低抗藥性細菌產生的策略中，以降低抗生素使用量與嚴格執行傳播途徑為基準之防護(Transmission-based Precaution) 兩大策略是目前最廣為接受的，在本研究的收案過程當中，我們發現各家醫院的菌株數量似乎有隨著時間開始慢慢的上升，尤其是 carbapenem-resistant *K.*

pneumoniae 在小便與痰液的培養，雖然在這兩處的培養結果並不能全然代表病人的感染狀態(可能為移生 colonization 或是感染)，然而站在防疫的概念上，此類病人更要採取嚴格的接觸隔離，根據疾病管制局於 2007 年所公佈的醫療(事)機構隔離措施建議，目前對於此類抗藥性細菌的臨床照護除了標準措施(standard precaution)外應採取嚴格的接觸隔離，而有效的標準防護措施包含洗手及手套、隔離衣、護目鏡、用具及設備的消毒，與環境的清潔等，而接觸隔離措施則需考慮盡可能單獨房間或將感染相同病原菌的病人放置於同一房間。

4. 目前的衛生政策對於慢性照顧的醫療單位並未對這些帶有抗藥性細菌的可出院病人做統一的規範，由各慢性照顧單位自行決定對這些抗藥性細菌的病人採取何種照顧的措施，如慢性機構為附屬於醫院，則對於抗藥性細菌病人的入住會採取較為嚴格的措施，如需等病人的抗藥性菌株消失後才准許病人入住，然而病人在等待的過程當中，也暴露在院內感染的風險當中，因此對於這些慢性養護機構仍應訂定標準照顧隔離措施，以避免此類菌株在慢性養護中心造成擴散。
5. 醫院必須建制抗生素管理的綱領來明智而審慎的使用抗生素。

(II) 防治 MRSA

子計畫 4 國內 MRSA 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

1. 持續監測臨床 MRSA 分離菌株對 vancomycin 的 MIC 分布。
2. 對於 high vancomycin MIC 的 MRSA 菌株，進行臨床研究，瞭解在這樣的狀況下，是否有其他抗生素作為更好的治療選擇。
3. 持續對 MRSA 帶菌者/感染者進行必要的感染控制措施，以免抗藥性的水平散播。
4. 持續對抗生素使用進行合理的感染管制措施，以避免過度、專一的 selective pressure 出現，造成某些特殊的抗藥性菌株大量增殖。
5. 持續監測臨床 MRSA 菌株對 linezolid 及 daptomycin 的感受性，並對其抗藥性機轉進行研究。
6. 使用 daptomycin 治療臨床 MRSA 感染時，應考慮提高劑量為 8 mg/Kg.day。
7. 持續對臨床 MRSA 分離菌株的分子分型（如利用 MLST 進行分型）進行監測，以瞭解是否有新的菌株分型出現、出現後是否對整個 MRSA 的臨床流行病學、抗藥性狀況造成影響。

(III) 防治 VRE

子計畫 5 國內 VRE 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

1. 持續監測臨床菌血症 VRE 分離菌株 PFGE 及 MLST 分型，以監控是否有群突發。
2. 持續對 VRE 感染者進行必要的感染控制措施，以免抗藥性的水平散播。
3. 持續對抗生素使用進行合理的感染管制措施，以避免過度、專一的 selective pressure 出現，造成某些特殊的抗藥性菌株大量增殖。
4. 持續監測臨床菌血症 VRE 分離菌株對後線藥物 tigecycline, daptomycin 及 linezolid 之感受性變化，提供治療用藥的參考。

(7) 參考文獻

1. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clinical Infectious Diseases* 2006;**42**:S82-S9.
2. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet infectious diseases* 2010;**10**:597-602.
3. Andrade LN, Curiao T, Ferreira JC, Longo JM, Climaco EC, Martinez R, et al. Dissemination of *bla*_{KPC-2} by the spread of *Klebsiella pneumoniae* clonal complex 258 clones (ST258, ST11, ST437) and plasmids (IncFII, IncN, IncL/M) among *Enterobacteriaceae* species in Brazil. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011;**55**:3579-83.
4. Wu HS, Chen TL, Chen IC, Huang MS, Wang FD, Fung CP, et al. First identification of a patient colonized with *Klebsiella pneumoniae* carrying *bla*_{NDM-1} in Taiwan. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA* 2010;**73**:596-8.
5. Rolain JM, Parola P, Cornaglia G. New Delhi metallo- β -lactamase (NDM-1): towards a new pandemic? *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2010;**16**:1699-701.
6. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *The Lancet infectious diseases* 2009;**9**:228-36.
7. Yan JJ, Ko WC, Chuang CL, Wu JJ. Metallo- β -lactamase-producing

- Enterobacteriaceae* isolates in a university hospital in Taiwan: prevalence of IMP-8 in *Enterobacter cloacae* and first identification of VIM-2 in *Citrobacter freundii*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2002;**50**:503-11.
8. Lee CM, Liao CH, Lee WS, Liu YC, Mu JJ, Lee MC, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing *K. pneumoniae* sequence type 11 in Taiwan in 2011. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012;**56**:5016-22.
 9. 李聰明，蘇秋霞，周偉惠等。2009 年台灣院內感染監視系統分析報告。感染控制雜誌 (2011) 21:195-201.
 10. Fang CT, Shau WY, Hsueh PR, Chen YC, Wang JT, Hung CC, et al. Early empirical glycopeptide therapy for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: impact on the outcome. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2006;**57**:511-9.
 11. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:53-9.
 12. Whitby M, Mclaws ML, Berry G. Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *Med J Aust* 2001;**175**:264-7.
 13. Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Louie T, Conly JM. Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of staphylococcal cassette chromosome *mec* types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of clinical*

- microbiology* 2005;**43**:5026-33.
14. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;**52**:e18-55.
 15. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant *enterococci*. *Lancet* 1988;**1**:57-8.
 16. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1988;**319**:157-61.
 17. Rice LB. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Am J Med* 2006;**119**:S11-9; discussion S62-70.
 18. Jones RN. Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: a five-year summary from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *Semin Respir Crit Care Med* 2003;**24**:121,34.
 19. 中華民國衛生福利部疾病管制署，台灣院內感染監視系統 (TNIS). 2014 第二季.
 20. Lai C, Wang C, Chu C, Tan C, Lu C, Lee Y, et al. Correlation between antimicrobial consumption and resistance among *Staphylococcus aureus* and *enterococci* causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2011;**30**:265-71.
 21. Chang CM, Wang LR, Lee HC, Lee NY, Wu CJ, Ko WC. Characterisation of vancomycin-resistant *enterococci* from hospitalised

- patients at a tertiary centre over a seven-year period. *J Hosp Infect* 2010;**74**:377-84.
22. Chiang PC, Wu TL, Su JY, Huang YC, Chiu YP, Chia JH, et al. Unusual increase of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* but not *Enterococcus faecalis* at a university hospital in Taiwan. *Chang Gung Med J* 2007;**30**:493-503.
23. Vergis EN, Hayden MK, Chow JW, Snyderman DR, Zervos MJ, Linden PK, et al. Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in enterococcal bacteremia. a prospective multicenter study. *Ann Intern Med* 2001;**135**:484-92.
24. Montecalvo MA, Jarvis WR, Uman J, Shay DK, Petrullo C, Horowitz HW, et al. Costs and savings associated with infection control measures that reduced transmission of vancomycin-resistant *enterococci* in an endemic setting. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 2001;**22**:437-42.
25. Lebreton F, Depardieu F, Bourdon N, Fines-Guyon M, Berger P, Camiade S, et al. D-Ala-D-Ser VanN-type transferable vancomycin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011;**55**:4606-12.
26. Xu X, Lin D, Yan G, Ye X, Wu S, Guo Y, et al. *vanM*, a new glycopeptide resistance gene cluster found in *Enterococcus faecium*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2010;**54**:4643-7.
27. Boyd DA, Willey BM, Fawcett D, Gillani N, Mulvey MR. Molecular characterization of *Enterococcus faecalis* N06-0364 with low-level vancomycin resistance harboring a novel D-Ala-D-Ser gene cluster, *vanL*.

- Antimicrobial agents and chemotherapy* 2008;**52**:2667-72.
28. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis* 2006;**42 Suppl 1**:S25-34.
29. Bourdon N, Fines-Guyon M, Thiolet JM, Maugat S, Coignard B, Leclercq R, et al. Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001-08. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011;**66**:713-21.
30. Ben RJ, Lu JJ, Young TG, Chi WM, Wang CC, Chu ML, et al. Clinical isolation of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1996;**95**:946-9.
31. Hsieh YC, Ou TY, Teng SO, Lee WC, Lin YC, Wang JT, et al. Vancomycin-resistant enterococci in a tertiary teaching hospital in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2009;**42**:63-8.
32. Lu JJ, Perng CL, Ho MF, Chiueh TS, Lee WH. High prevalence of VanB2 vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Taiwan. *Journal of clinical microbiology* 2001;**39**:2140-5.
33. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved Standard – 9th ed. CLSI document M07-A9, 2012. .
34. Pankey GA. Tigecycline. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2005;**56**:470-80.
35. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 22nd Informational Supplement. CLSI document M100-S22, 2012. .
36. D'agata EM, Gerrits MM, Tang YW, Samore M, Kusters JG. Comparison of pulsed-field gel electrophoresis and amplified fragment-length

- polymorphism for epidemiological investigations of common nosocomial pathogens. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 2001;**22**:550-4.
37. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *Journal of clinical microbiology* 1995;**33**:2233-9.
 38. Diancourt L, Passet V, Verhoef J, Grimont PA, Brisse S. Multilocus sequence typing of *Klebsiella pneumoniae* nosocomial isolates. *Journal of clinical microbiology* 2005;**43**:4178-82.
 39. Limansky AS, Mussi MA, Viale AM. Loss of a 29-kilodalton outer membrane protein in *Acinetobacter baumannii* is associated with imipenem resistance. *Journal of clinical microbiology* 2002;**40**:4776-8.
 40. Wang JT, Chen YC, Yang TL, Chang SC. Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;**42**:199-203.
 41. Chen ML, Chang SC, Pan HJ, Hsueh PR, Yang LS, Ho SW, et al. Longitudinal analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates at a teaching hospital in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1999;**98**:426-32.
 42. Jorgensen M, Givney R, Pegler M, Vickery A, Funnell G. Typing multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*: conflicting epidemiological data produced by genotypic and phenotypic methods clarified by phylogenetic analysis. *Journal of clinical microbiology* 1996;**34**:398-403.

43. Enright MC, Day NP, Davies CE, Peacock SJ, Spratt BG. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. *Journal of clinical microbiology* 2000;**38**:1008-15.
44. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, Mcdougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006;**355**:666-74.
45. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Pantón-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:1128-32.
46. Domingo MC, Huletsky A, Giroux R, Boissinot K, Picard FJ, Lebel P, et al. High prevalence of glycopeptide resistance genes *vanB*, *vanD*, and *vanG* not associated with enterococci in human fecal flora. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2005;**49**:4784-6.
47. Lu JJ, Perng CL, Chiueh TS, Lee SY, Chen CH, Chang FY, et al. Detection and typing of vancomycin-resistance genes of enterococci from clinical and nosocomial surveillance specimens by multiplex PCR. *Epidemiol Infect* 2001;**126**:357-63.
48. Homan WL, Tribe D, Poznanski S, Li M, Hogg G, Spalburg E, et al. Multilocus sequence typing scheme for *Enterococcus faecium*. *Journal of clinical microbiology* 2002;**40**:1963-71.
49. Lu CL, Chuang YC, Chang HC, Chen YC, Wang JT, Chang SC. Microbiological and clinical characteristics of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteraemia in Taiwan: implication of sequence type for prognosis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*

2012;**67**:2243-9.

50. Huang YT, Liao CH, Teng LJ, Hsueh PR. Comparative bactericidal activities of daptomycin, glycopeptides, linezolid and tigecycline against blood isolates of Gram-positive bacteria in Taiwan. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2008;**14**:124-9.
51. Hammerum AM. Enterococci of animal origin and their significance for public health. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012;**18**:619-25.
52. 黃繼慶，慕蓉蓉，朱建華，顏哲傑，張峰義：2011 年醫院碳青黴烯(carbapenem)類抗生素抗藥性肺炎克雷伯氏菌群突發調查報告。疫情報導月刊 2012；28：152-162。
53. Yan JJ, Lee NY, Chen HM, Wang MC, Ko WC, Tsai LH, et al. Bloodstream infections caused by IMP-8-producing *Enterobacteriaceae* isolates: the need for clinical laboratory detection of metallo- β -lactamases? *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2012.
54. Chia JH, Su LH, Lee MH, Kuo AJ, Shih NY, Siu LK, et al. Development of high-level carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* among patients with prolonged hospitalization and carbapenem exposure. *Microbial drug resistance (Larchmont, NY)* 2010;**16**:317-25.
55. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream

- infections. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012;**18**:54-60.
56. Chang HJ, Hsu PC, Yang CC, Kuo AJ, Chia JH, Wu TL, et al. Risk factors and outcomes of carbapenem-nonsusceptible *Escherichia coli* bacteremia: a matched case-control study. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;**44**:125-30.
57. Orsi GB, Bencardino A, Vena A, Carattoli A, Venditti C, Falcone M, et al. Patient risk factors for outer membrane permeability and KPC-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolation: results of a double case-control study. *Infection* 2012.
58. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clinical microbiology reviews* 2007;**20**:440-58, table of contents.
59. Chia JH, Siu LK, Su LH, Lin HS, Kuo AJ, Lee MH, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Escherichia coli* in Taiwan: resistance due to combined CMY-2 production and porin deficiency. *J Chemother* 2009;**21**:621-6.
60. Giakkoupi P, Tambic-Andrasevic A, Vourli S, Skrlin J, Sestan-Crnek S, Tzouveleakis LS, et al. Transferable DHA-1 cephalosporinase in *Escherichia coli*. *International journal of antimicrobial agents* 2006;**27**:77-80.
61. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**:15-22.
62. Chia JH, Chu C, Su LH, Chiu CH, Kuo AJ, Sun CF, et al. Development of a multiplex PCR and SHV melting-curve mutation detection system

- for detection of some SHV and CTX-M b-lactamases of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterobacter cloacae* in Taiwan. *Journal of clinical microbiology* 2005;**43**:4486-91.
63. Eckert C, Gautier V, Saladin-Allard M, Hidri N, Verdet C, Ould-Hocine Z, et al. Dissemination of CTX-M-type b-lactamases among clinical isolates of *Enterobacteriaceae* in Paris, France. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2004;**48**:1249-55.
 64. Oteo J, Delgado-Iribarren A, Vega D, Bautista V, Rodriguez MC, Velasco M, et al. Emergence of imipenem resistance in clinical *Escherichia coli* during therapy. *International journal of antimicrobial agents* 2008;**32**:534-7.
 65. Kallman O, Motakefi A, Wretling B, Kalin M, Olsson-Liljequist B, Giske CG. Cefuroxime non-susceptibility in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* overexpressing *ramA* and *acrA* and expressing *ompK35* at reduced levels. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2008;**62**:986-90.
 66. Lee S.C., Wu M.S., Shih H.J., Huang S.H., Chiou M.J., See L.C., and Siu L.K. Identification of vancomycin-resistant enterococci clones and inter-hospital spread during an outbreak in Taiwan. *BMC Infect Dis.* 2013;**13**:163.

(8) 圖、表

表 1、 Primers used in this study

目標基因/分群	引子名稱	引子序列 (5'-3')	參考文獻
子計畫一所用的引子序列 (MLST 的分型)			
gapA	gapA : F : 173	TGAAATATGACTCCACTCACGG	38
	gapA : R : 181	CTTCAGAAGCGGCTTTGATGGCTT	
mdh	mdh : F : 130	CCCAACTCGCTTCAGGTTTCAG	38
	mdh : R : 867	CCGTTTTTCCCCAGCAGCAG	
pgi	pgi : F : 1R	GAGAAAAACCTGCCTGTACTGCTGGC	38
	pgi : R : 1F	CGCGCCACGCTTTATAGCGGTTAAT	
phoE	phoE : F : 604.1	ACCTACCGCAACACCGACTTCTTCGG	38
	phoE : R : 604.2	TGATCAGAACTGGTAGGTGAT	
infB	infB : 1F	CTCGCTGCTGGACTATATTCG	38
	infB : 1R	CGCTTTCAGCTCAAGAACTTC	
tonB	tonB : 1F	CTTTATACCTCGGTACATCAGGTT	38
	tonB : 2R	ATTCGCCGGCTGRGCRGAGAG	
子計畫二及三所用的引子序列 (抗藥基因的偵測)			
Class A carbapenemases			
NMC	NMC-F	GCATTGATATACCTTTAGCAGAGA	58
	NMC-R	CGGTGATAAAATCACACTGAGCATA	
SME	SME-F	AGATAGTAAATTTTATAG	58
	SME-R	CTCTAACGCTAATAG	
IMI	IMI-F	ATAGCCATCCTTGTTTAGCTC	58
	IMI-R	TCTGCGATTACTTATCCTC	
KPC	KPC-F	ATGTCACTGTATCGCCGTCT	58
	KPC-R	TTTTCAGAGCCTTACTGCCC	
GES	GES-F	GTTTTGCAATGTGCTCAACG	58
	GES-R	TGCCATAGCAATAGGCGTAG	
Class B metalloenzymes			
IMP-1	IMP-1-F	TGAGCAAGTTATCTGTATTC	58
	IMP-1-R	TTAGTTGCTTGGTTTTGATG	
IMP-2	IMP-2-F	GGCAGTCGCCCTAAAACAAA	58
	IMP-2-R	TAGTTACTTGGCTGTGATGG	
VIM-1	VIM-1-F	TTATGGAGCAGCAACCGATGT	58
	VIM-1-R	CAAAAGTCCCGCTCCAACGA	
VIM-2	VIM-2-F	AAAGTTATGCCGCACTCACC	58
	VIM-2-R	TGCAACTTCATGTTATGCCG	
NDM	NDM-F	TCTCGACAATGCCGGGTTT	In this study
	NDM-R	GAGATTGCCGAGCGACTT	
AmpC β -lactamases			
CMY	CMY-F	CAAGTTTGATTCCCTTGGACTCT	59
	CMY-R	CTCATCGTCAGTTATTGCAGCT	
DHA-1	DHA-1-F	CTGATGAAAAAATCGTTATC	60
	DHA-1-R	ATTCCAGTGCACCTCAAATA	
Class D oxacillinases			
OXA-48	OXA-48-F	TTGGTGGCATCGATTATCGG	61
	OXA-48-R	GAGCACTTCTTTTGTGATGGC	
ESBL genes			
SHV	SHV-F	AACGGAAGTGAATGAGGCGCT	62
	SHV-R	TCCACCATCCACTGCAGCAGCT	

CTX-M-1 group	CTX-M-1F	GGTTAAAAAATCACTGCGTC	63
	CTX-M-1R	TTGGTGAGATTTTAGCCGC	
CTX-M-2 group	CTX-M-2F	TGGGTACGATTTTCGCCGC	63
	CTX-M-2R	TGGGTACGATTTTCGCCGC	
CTX-M-9 group	CTX-M-9F	ATGGTGACAAAGAGAGTGCA	63
	CTX-M-9R	CCCTTCGGCGATGATTCTC	
TEM	TEM-F	ATGAGTATTCAACATTTCGG	63
	TEM-R	CCAATGCTTAATCAGTGAGG	
Outer membrane protein in <i>E. coli</i>			
OmpF	OmpF-F	GCAGTGGCAGGTGTCATAAA	64
	OmpF-R	TCGGCATTTAACAAAGAGGTG	
OmpC	OmpC-F	GCAGGCCCTTTGTTCGATA	64
	OmpC-R	GCCGACTGATTAATGAGGGTTA	
Outer membrane protein in <i>K. pneumoniae</i>			
OmpK35	OmpK35-F	GAAGGTTCCCAGACCACAAA	65
	OmpK35-R	ACGGCCATAGTCGAATGAAC	
OmpK36	OmpK36-F	GCCGACTGATTAGAAGGGTAA	54
	OmpK36-R	GCGTGCTTAGAACTGGTAAAC	
子計畫四所用的引子序列 (MLST 的分型)			
<i>arc</i> C (Carbamate kinase)	<i>arc</i> C-Up	TTGATTCAACCAGCGCGTATTGTC	43
	<i>arc</i> C-Dn	AGGTATCTGCTTCAATCAGCG	
<i>aroE</i> (Shikimate dehydrogenase)	<i>aro</i> E-Up	ATCGGAAATCCTATTTACATTTC	43
	<i>aro</i> E-Dn	GGTGTGTATTAATAACGATATC	
<i>glpF</i> (Glycerol kinase)	<i>glp</i> F-Up	CTAGGAACTGCAATCTTAATCC	43
	<i>glp</i> F-Dn	TGGTAAAATCGCATGTCCAATTC	
<i>gmk</i> (Guanylate kinase)	<i>gmk</i> -Up	ATCGTTTTATCGGGACCATC	43
	<i>gmk</i> -Dn	TCATTAACATAACGTAATCGTA	
<i>pta</i> (Phosphate acetyltransferase)	<i>pta</i> -Up	GTAAAATCGTATTACCTGAAGG	43
	<i>pta</i> -Dn	GACCCTTTTGTTGAAAAGCTTAA	
<i>tpi</i> (Triosephosphate isomerase)	<i>tpi</i> -Up	TCGTTCAATTCTGAACGTCGTGAA	43
	<i>tpi</i> -Dn	TTGCACCTTCTAACAATTGTAC	
<i>yqiL</i> (Acetyl coenzyme A acetyltransferase)	<i>yqi</i> L-Up	CAGCATACAGGACACCTATTGGC	43
	<i>yqi</i> L-Dn	CGTTGAGGAATCGATACTGGAAC	
子計畫四所用的引子序列 (SCCmec elements 之型別判定)			
SCCmec I	Type I-F	GCTTTAAAGAGTGTCTTACAGG	13
	Type I-R	GTTCTCTCATAGTATGACGTCC	
SCCmec II	Type II-F	CGTTGAAGATGATGAAGCG	13
	Type II-R	CGAAATCAATGGTTAATGGACC	
SCCmec III	Type III-F	CCATATTGTGTACGATGCG	13
	Type III-R	CCTTAGTTGTCTGTAACAGATCG	
SCCmec IVa	Type IVa-F	GCCTTATTCGAAGAAACCG	13
	Type IVa-R	CTACTCTTCTGAAAAGCGTCG	
SCCmec IVb	Type IVb-F	TCTGGAATTACTTCAGCTGC	13
	Type IVb-R	AAACAATATTGCTCTCCCTC	
SCCmec IVc	Type IVc-F	ACAATATTTGTATTATCGGAGAGC	13
	Type IVc-R	TTGGTATGAGGTATTGCTGG	
SCCmec IVd	Type IVd-F5	CTCAAAATACGGACCCCAATACA	13
	Type IVd-R6	TGCTCCAGTAATTGCTAAAG	
SCCmec V	Type V-F	GAACATTGTTACTTAAATGAGCG	13
	Type V-R	TGAAAGTTGTACCCTTGACACC	

<i>mecA</i>	MecA147-F	GTGAAGATATACCAAGTGATT	13
	MecA147-R	ATGCGCTATAGATTGAAAGGAT	
Class A <i>mec</i>	mecI-F	CCCTTTTATACAATCTCGTT	13
	mecI-R	ATATCATCTGCAGAATGGG	
Class B <i>mec</i>	IS1272-F	TATTTTGGGTTTCACTCGG	13
	mecR1-R	CTCCACGTTAATTCCATTAATACC	
	ccrAB-β2	ATTGCCTTGATAATAGCCITCT	13
Type 1 <i>ccr</i>	ccrAB-α2	AACCTATATCATCAATCAGTACGT	13
Type 2 <i>ccr</i>	ccrAB-α3	TAAAGGCATCAATGCACAAACACT	13
Type 3 <i>ccr</i>	ccrAB-α4	AGCTCAAAAGCAAGCAATAGAAT	13
Type 5 <i>ccr</i>	ccrC-F	ATGAATTCAAAGAGCATGGC	13
	ccrC-R	GATTTAGAATTGTCGTGATTGC	
子計畫四所用的引子序列 (PVL gene 的偵測)			
PVL gene	luk-PV-1	ATCATTAGGTAAAATGTCTGGACATGATCCA	45
	luk-PV-2	GCATCAASTGTATTGGATAGCAAAAGC	
子計畫五所用的引子序列 (Van 基因的偵測)			
<i>vanA</i>	vanAF	AATGTGCGAAAAACCTTGCG	47
	vanAR	CCGTTTCCTGTATCCGTCC	
<i>vanB</i>	vanBF	CAAATCACTGGCCTACATTC	47
	vanBR	TCTGCATCCAAGCACCCG	
<i>vanC1</i>	vanC1F	GGTATCAAGGAAACCTC	47
	vanC1R	CTTCCGCCATCATAGCT	
<i>vanC2/C3</i>	vanC2/C3F	AATGTGCGAAAAACCTTGCG	47
	vanC2/C3R	CCGTTTCCTGTATCCGTCC	
<i>vanD</i>	vanDF	TTTGTAAGCCTGCCCGTTC	46
	vanDR	CCAAGTAYCCGGTAAATCTTC	
<i>vanE</i>	vanEF	AAATAATGCTCCATCAATTTGCTGA	46
	vanER	ATAGTCGAAAAAGCCATCCACAAG	
<i>vanG</i>	vanGF	TTGGAGGCAATTCAACAGAGT	46
	vanGR	TCGCAGCCAACAACAGGTATT	
子計畫五所用的引子序列 (MLST 的分型)			
<i>adk</i>	adk1	TATGAACCTCATTTTAAATGGG	48
	adk2	GTTGACTGCCAAACGATTTT	
<i>atpA</i>	atpA1	CGGTCATACGGAATGGCACA	48
	atpA2	AAGTTCACGATAAGCCACGG	
<i>ddl</i>	ddl1	GAGACATTGAATATGCCTTATG	48
	ddl2	AAAAAGAAATCGCACCG	
<i>gdh</i>	gdh1	GGCGCACTAAAAGATATGGT	48
	gdh2	CCAAGATTGGGCAACTTCGTCCCA	
<i>gyd</i>	gyd1	CAAAGTGTCTAGCTCCAAGGC	48
	gyd2	CATTTCGTTGTCATACCAAGC	
<i>purK</i>	purK1	GCAGATTGGCACATTGAAAGT	48
	purK2	TACATAAATCCCCCTGTTTY	
<i>pstS</i>	pstS1	TTGAGCCAAGTCGAAGCTGGAG	48
	pstS2	CGTGATCACGTTCTACTTCC	

表 2、MIC₅₀, MIC₉₀ and non-susceptible rate of 1461 *K. pneumoniae* isolates

Antibiotics	Carbapenem non susceptible <i>K.pneumoniae</i>			
	2012 (n=290)	2013 (n=350)	2014 (n=457)	2015 (1-8 月) (n=364)
	R (%)	R (%)	R (%)	R (%)
Ertapenem	95.5	88.9	88.8	90.9
Imipenem	70.3	79.7	75.3	83.8
Meropenem	64.5	67.1	68.3	76.9
Doripenem	61.4	69.7	68.9	76.1
Amikacin	30.7	23.4	24.5	29.7
Gentamicin	53.4	48.9	59.7	62.4
Cefazolin	100	100	100	100
Cefotaxime	100	99.4	94.1	98.6
Cefoxitin	100	98.3	98	98.6
Ceftazidime	100	99.1	97.6	99.7
Cefepime	84.1	83.1	85.8*	89.3*
Ciprofloxacin	90.3	88.9	87.5	89.6
Tigecycline	7.2	4.0	4.2	4.4
Colistin	11.7	15.4	15.3	15.4
SXT [†]	81	84	81.2	86.5

*2014 年 breakpoint 調降所致

TZP^a: piperacillin/tazobactam

SXT^b: trimethoprim/sulphamethoxazole

表 3、MIC₅₀, MIC₉₀ and non susceptible rate of 240 *E. coli* isolates

Antibiotics	Carbapenem non susceptible <i>E.coli</i>			
	2012 (n=51)	2013 (n=63)	2014 (n=81)	2015 (1-8 月) (n=45)
	R (%)	R (%)	R (%)	R (%)
Ertapenem	98.0	95.2	96.3	95.6
Imipenem	74.0	76.2	74.1	71.1
Meropenem	62.0	61.9	59.3	66.7
Doripenem	54.0	49.2	44.4	44.4
Amikacin	0	4.8	8.6	6.7
Gentamicin	42.0	55.6	48.1	40
Cefazolin	100	100	100	100
Cefotaxime	100	98.4	100	97.8
Cefoxitin	100	100	97.5	97.8
Ceftazidime	100	98.4	98.8	100
Cefepime	48.0	57.1	85.2*	80*
Ciprofloxacin	78.0	73	79.0	84.4
Tigecycline	6.0	0	0	2.2
Colistin	2.0	1.6	4.9	6.7
SXT [†]	70.0	71.4	65.4	73.3

*2014 年 breakpoint 調降所致

TZP^a: piperacillin/tazobactam

SXT^b: trimethoprim/sulphamethoxazole

表 4、MLST of *K. pneumoniae*

<i>K. pneumoniae</i> (270)		
Sequence Typing	unmber	%
ST-11	36	13.33%
ST-15,37	17	6.30%
ST-661	7	2.59%
ST-1,23,307,378	5	1.85%
ST-17	4	1.48%
ST-20,48,709	3	1.11%
NEW Type	61	22.59%
Others (77 type)	99	36.67%

表 5、MLST of *E. coli*

<i>E. coli</i> (233)		
Sequence Typing	unmber	%
ST-131	68	29.18%
ST-410, 457	13	5.58%
ST-405	11	4.72%
ST-2003	10	4.29%
ST-38	9	3.86%
ST-68	8	3.43%
ST-354	6	2.58%
ST-10, 46, 224	5	2.15%
ST-1193	4	1.72%
ST-58, 69, 88, 156, 648	3	1.29%
NEW Type	10	4.29%
Others (42 type)	51	21.89%

表 6、抗碳青黴烯肺炎克雷白氏桿菌之抗藥性機轉之研究分析

-lactamases ^a	Outer membrane profile															
	2012(n=290)				2013 (n=350)				2014 (n=457)				2015 (1-8 月 n=364)			
	35/ 36	△ 35	△ 36	△ 35/ 36	35/ 36	△35	△36	△ 35/3 6	35/ 36	△35	△36	△ 35/3 6	35/ 36	△35	△36	△ 35/3 6
Carbapenemase																
KPC-2 , 3 , 17	1	46	2	3	0	68	9	12	0	115	1	0	1	86	3	1
NDM-1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
IMP-8	0	6	0	1	1	4	0	3	2	5	1	0	0	2	0	1
VIM-1	3	6	0	0	3	9	1	0	0	5	0	0	0	8	0	1
OXA-48	0	0	0	0	1	2	0	1	0	9	0	0	0	19	0	8
AmpC																
DHA	7	77	4	77	2	51	1	124	7	44	2	136	0	34	3	102
CMY	0	1	0	9	0	0	0	3	0	0	1	6	0	0	0	3
ESBL only																
CTX-M9 group	0	13	0	7	1	5	0	7	0	11	0	23	0	0	0	14
CTX-M1 group	1	3	0	1	1	0	0	8	0	3	1	20	0	0	0	12
SHV ESBL	1	5	0	3	0	3	1	7	0	4	1	8	0	0	0	11

^a 多數菌株產生多個 β -lactamase，統計時採單一計算為原則（不重複），優先計算 carbapenemase，其次是 AmpC，最後是 ESBL，詳細順序如表所列，由上而下

表 7、抗碳青黴烯大腸桿菌之抗藥性機轉之研究分析

-lactamases ^a	Outer membrane profile															
	2012(n=51)				2013 (n=63)				2014 (n=81)				2015 (1-8 月 n=45)			
	F/C	△ C	△F	△ C/F	F/C	△ C	△F	△ C/F	F/C	△ C	△F	△ C/F	F/C	△ C	△F	△ C/F
Carbapenemase																
KPC-2	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NDM-1 , 5	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1
IMP-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
VIM-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0
OXA-48	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
AmpC																
CMY	3	7	5	30	0	4	12	36	1	4	12	49	0	0	9	21
DHA	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
ESBL only																
CTX-M	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	8	0	0	2	3
SHV	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
others	1	0	0	1	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	1	3

^a 多數菌株產生多個 β -lactamase，統計時採單一計算為原則（不重複），優先計算 carbapenemase，其次是 AmpC，最後是 ESBL，詳細順序如表所列，由上而下

表 8、Vancomycin和teicoplanin兩者最低抑菌濃度間的關係

Vancomycin MICs (mg/L)	Teicoplanin MICs (mg/L)							
	≤0.25	0.5	1	2	4	8	>16	ALL
0.5	10	7	3	0	1	0	0	21
1	77	361	291	41	1	0	0	771
2	5	34	266	171	25	5	1	507
4	0	0	3	7	8	4	0	22
8	0	1	1	0	0	0	2	4
All	92	403	564	219	35	9	3	1325

表 9、2012~2015 年 6 月含 *vanA* 抗藥基因的 VRE 菌株之各種抗生素抗藥性比較

抗生素	2012 (133 株)					2013 (144 株)				
	範圍	MIC ₅₀	MIC ₉₀	抗藥性 %		範圍	MIC ₅₀	MIC ₉₀	抗藥性 %	
vancomycin	>256	-	-	100%		>256	-	-	100%	
teicoplanin	3~>256	-	-	97.7%		2~>256	-	-	97.2%	
tigecycline	0.016~12	0.125	0.19	6.0%		0.047~3	0.125	0.19	9.0%	
daptomycin	0.064~4	2	3	0%		0.25~6	2	3	0.7%	
linezolid	0.25-2	1.5	1.5	0%		0.5-2	1.5	1.5	0%	

抗生素	2014 (165 株)					2015 (170 株)				
	範圍	MIC ₅₀	MIC ₉₀	抗藥性 %		範圍	MIC ₅₀	MIC ₉₀	抗藥性 %	
vancomycin	>256	-	-	100%		>256	-	-	100%	
teicoplanin	3~>256	32	64	94.5%		3~128	24	64	97.1%	
tigecycline	0.047~1	0.125	0.19	4.2%		0.064~1.5	0.125	0.19	4.1%	
daptomycin	0.5~8	2	4	2.4%		0.5~32	2	3	1.2%	
linezolid	0.75-2	1.5	2	0%		0.75-2	1.5	1.5	0%	

表 10、2012~2015 年 6 月 MLST 與 PFGE pulsotype 的分型

MLST 分型	Pulsotype (No.)			
	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年
ST17 (235)	A (13)	A (2)	-	-
	B (11)	B (7)	B(3)	B(1)
	-	H (8)	H(3)	H(1)
	C(5)	-	-	-
	-	-	K (4)	K (3)
	-	M(5)	M(1)	M(1)
	N(3)	N(4)	-	-
ST78 (179)	J(2)	J (15)	J (13)	J(12)
	-	P(1)	P(10)	P(19)
	-	R(1)	R(4)	R(3)
	Q(2)	Q(3)	-	-
	-	S(1)	-	S(4)
	-	T(4)	-	T(1)
ST341 (65)	D(9)	-	-	-
	I(1)	I(9)	I(4)	-
	O(1)	-	O(5)	O(3)
ST414 (39)	E (9)	E(2)	-	-
	F (7)	F(1)	-	-
	-	L(4)	L(2)	-

表 11、2012~2015 年度各年度具抗藥性基因之 CRE 菌株分佈表

	CR/ <i>K. pneumoniae</i>				CR/ <i>E. coli</i>			
年度	2012	2013	2014	2015.01-08	2012	2013	2014	2015.01-08
NDM-1	1	0	0	3	1	3	0	2
NDM-5	0	0	0	0	0	0	1	0
KPC	52	89	114	91	2	1	0	0
OXA-48	0	4	9	28	0	0	1	1
KPC-2&OXA-48	0	0	2	0	0	0	0	0
NDM-1&OXA-181	0	0	0	0	0	0	1	0

表 12、2012~2015 年度(1-8 月)各計畫合作醫院 CR/K. *pneumoniae* 檢出 KPC 抗藥性基因之比例

分佈	編號	CRKP	KPC	百分比(%)
北部(8)	A	252	46	18.3
	B	228	77	33.8
	C	60	18	30.0
	D	279	64	22.9
	E	54	0	0.0
	F	43	9	20.9
	R	6	2	33.3
	Q	0	0	0.0
小計		922	216	23.4
中部(4)	G	25	4	16.0
	H	0	0	0.0
	S	107	48	44.9
	U	114	40	35.1
小計		246	92	37.4
南部(7)	I	104	21	20.2
	J	37	5	13.5
	K	38	1	2.6
	L	23	1	4.3
	M	3	0	0.0
	N	3	0	0.0
	T	66	10	15.2
小計		274	38	13.9
東部(2)	O	19	0	0.0
	P	0	0	0.0
小計		19	0	0.0
總計		1461	346	23.7

表 13、2012~2015 年度(1-8 月)各計畫合作醫院 CR/*E.coli* 檢出 KPC 抗藥性基因之比例

分佈	編號	CRKP	KPC	百分比(%)
北部(8)	A	45	1	2.2
	B	17	0	0.0
	C	1	0	0.0
	D	44	0	0.0
	E	3	0	0.0
	F	11	0	0.0
	R	2	0	0.0
	Q	0	0	0.0
小計		123	1	0.8
中部(4)	G	11	1	9.1
	H	0	0	0.0
	S	17	0	0.0
	U	16	0	0.0
小計		44	1	2.3
南部(7)	I	10	0	0.0
	J	12	0	0.0
	K	10	1	10.0
	L	18	0	0.0
	M	0	0	0.0
	N	1	0	0.0
	T	12	0	0.0
小計		63	1	1.6
東部(2)	O	10	0	0.0
	P	0	0	0.0
小計		10	0	0.0
總計		240	3	1.3

表 14、2012~2015 年度 326 例 KPC 個案基本資料

項目	個案數(n=326)	百分比(%)
病人來源		
醫院個案	177	54.3
人口密集機構 ^{*1}	47	14.4
其他醫院 ^{*2}	102	31.3
性別		
男性	188	57.7
女性	138	42.3
年齡層		
50 歲以下	25	7.7
50-59 歲	25	7.7
60-69 歲	55	16.9
70-79 歲	78	23.9
80-89 歲	108	33.1
90 歲以上	35	10.7
年齡(平均值±標準差)	74 ± 14 (28-100)	

*1.人口密集機構：長期照護機構、護理之家、呼吸照護病房、安養院

*2.其他醫院：醫院、醫院附設護理之家或呼吸照護病房

表 15、2012~2015 年度 285 例 KPC 個案疾病資料

項目	個案數(n=285)	百分比(%)
疾病史		
有	280	98.2
1 個疾病診斷	33	11.6
2 個疾病診斷	44	15.4
3 個（含）以上疾病診斷	203	71.2
無	5	1.8
疾病類型		
合併症		
糖尿病	129	45.3
腦中風	87	30.5
高血壓	71	24.9
惡性腫瘤	70	24.6
心臟衰竭	67	23.5
實質固態瘤	64	22.5
其他心血管疾病	58	20.4
血液透析	56	19.6
其他神經學疾病	56	19.6
冠狀動脈疾病	56	19.6
半身不遂	55	19.3
癱瘓	46	16.1
洗腎	41	14.4
慢性阻塞性肺部疾病	39	13.7
肝硬化	29	10.2
使用類固醇	28	9.8
其他胃腸疾病	28	9.8
胃潰瘍	27	9.5
周邊動脈阻塞性疾病	19	6.7
慢性肝炎	16	5.6
B 肝病毒	14	4.9
C 肝病毒	14	4.9
免疫功能低下	14	4.9
轉移	13	4.6
血液系統疾病	12	4.2

表 16、2012~2015 年度 285 例 KPC 個案住院基本資料

項目	個案數(n=285)	百分比(%)
此次住院之前三個月是否曾經住院		
是	144	50.5
否	141	49.5
住院天數		
0-3 天	11	3.9
4-30 天	108	37.9
31-60 天	79	27.7
61-90 天	41	14.4
91 天以上	46	16.1
平均住院天數(平均值±標準差)		57.8 ± 102.8 (0-1254)
入院日至採檢日天數 (KPC)		
0-3 天	88	30.9
4-30 天	114	40.0
31-60 天	54	18.9
61-90 天	17	6.0
91 天以上	12	4.2
入院後平均檢出 KPC 天數(平均值±標準差)		28.4 ± 80.5 (0-1062)
檢出 KPC 後至出院的天數		
0-3 天	37	13.0
4-30 天	158	55.4
31-60 天	60	21.1
61-90 天	19	6.7
91 天以上	11	3.9
病人預後		
仍住院	0	0.0
出院	177	62.1
家中	136	47.7
人口密集機構 ^{*1}	39	13.7
未知	2	0.7
病危出院	41	14.4
家中	33	11.6
人口密集機構 ^{*1}	8	2.8
死亡	67	23.5

*1.人口密集機構：長期照護機構、護理之家、呼吸照護病房、安養院

表 17、Characteristics of Patients with CnsKP and CsKP

	CnsKP (n=514)	CsKP (n=474)	P value
Demographic data			
Gender (male)	312 (60.8)	282 (59.5)	0.696
Age, median (IQR)	78 (65-85)	75 (62-84)	0.012
Admission in recent 3 months	240 (46.9)	183 (38.6)	0.010
Hospital Days before isolation	22 (5-45)	5 (1-18)	<0.001
Cormorbidity			
Malignant tumor	141 (27.4)	132 (27.8)	0.573
Stroke	150 (29.2)	125 (26.4)	0.325
Dementia	86 (16.8)	65 (13.7)	0.183
Peptic ulcer	100 (19.5)	87 (18.4)	0.659
Liver cirrhosis	44 (8.6)	35 (7.4)	0.496
Chronic hepatitis	34 (6.6)	25 (5.3)	0.379
DM	246 (47.9)	193 (40.7)	0.024
CHF	115 (22.4)	68 (14.3)	0.001
CAD	94 (18.3)	60 (12.7)	0.015
PAOD	37 (7.2)	21 (4.4)	0.105
COPD	72 (14.0)	48 (10.1)	0.062
Chronic respiratory failure	117 (22.8)	35 (7.4)	<0.001
Chronic renal failure (eGFR < 60 ml/hr/1.73 m ²)	290 (57.8)	205 (44.6)	<0.001
Charlson score (mean±SD)	4 (2-6)	3 (2-5)	0.003
Steroid	47 (9.1)	26 (5.5)	0.028
Recent operation	169 (32.9)	115 (24.3)	0.003
Invasive procedure within 1 week prior isolation			
Abdominal drainage	68 (13.2)	58 (12.2)	0.640
Thoracic drainage	38 (7.4)	18 (3.8)	0.015
Central venous catheter	196 (40.0)	115 (25.2)	<0.001
TPN	26 (5.1)	12 (2.5)	0.039
Intubation	179 (34.8)	93 (19.6)	<0.001
Hemodialysis	85 (16.5)	38 (8.0)	<0.001
NG	401 (78.0)	219 (46.2)	<0.001
Foley	351 (68.3)	216 (45.6)	<0.001
Previous antibiotics use			

β -lactams + β -lactamase inhibitor	156 (30.4)	94 (19.9)	<0.001
1 st or 2 nd Cephalosporins	58 (11.3)	52 (11.0)	0.876
3 rd Cephalosporins	145 (28.3)	57 (12.1)	<0.001
4 th Cephalosporins	59 (11.5)	10 (2.1)	<0.001
Carbapenems	227 (44.2)	50 (10.6)	<0.001
Aminoglycosides	20 (3.9)	7 (1.5)	0.020
Fluoroquinolones	122 (23.8)	36 (7.6)	<0.001
Colistin	58 (11.3)	6 (1.3)	<0.001
Tigecycline	56 (10.9)	9 (1.9)	<0.001
Metronidazole	40 (7.8)	16 (3.4)	0.003
Glycopeptides	135 (26.3)	49 (10.4)	<0.001
Disease severity			
SOFA score, median (IQR)	5 (3-8)	3 (1-6)	<0.001
APACHE II score, median (IQR)	21 (16-27)	16 (11-23)	<0.001
Treatment			
Appropriate Abx in 24 hours	68 (13.3)	248 (52.4)	<0.001
Appropriate Abx in 48 hours	73 (14.3)	266 (56.2)	<0.001
Appropriate Abx in 72 hours	108 (21.0)	296 (62.6)	<0.001
14-day mortality	99 (20.3)	52 (11.4)	<0.001
Hospital stay after Isolation, median (IQR)	18 (8-36)	13 (6-26)	<0.001

表 18、Logistic Regression Analysis of Independent Risk Factor for Acquiring CnsKP

Variable	Univariate analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>
Demographic data				
Age, median (IQR)	1.01 (1.00-1.02)	0.035		
Admission in recent 3 months	1.40 (1.09-1.81)	0.009		
Cormorbidity				
DM	1.34 (1.04-1.72)	0.024		
CHF	1.72 (1.24-2.39)	0.001		
CAD	1.54 (1.09-2.19)	0.015		
COPD	1.45 (0.98-2.13)	0.063		
Chronic respiratory failure	3.44 (2.32-5.09)	<0.001		
Chronic renal failure (eGFR < 60 ml/hr/1.73 m ²)	1.70 (1.32-2.20)	<0.001		
Charlson score, median (IQR)	1.09 (1.03-1.14)	0.001		
Steroid	1.73 (1.06-2.85)	0.030		
Recent operation	1.53 (1.16-2.02)	0.003		
Invasive procedure within 1 week prior isolation				
Thoracic drainage	2.02 (1.14-3.59)	0.017		
Central venous catheter	1.98 (1.50-2.61)	<0.001		
TPN	2.05 (1.02-4.11)	0.043		
Intubation	2.20 (1.64-2.96)	<0.001		
Hemodialysis	1.16 (1.01-1.23)	0.035		
NG	4.13 (3.14-5.45)	<0.001	1.84 (1.24-2.74)	0.003
Foley	2.57 (1.99-3.33)	<0.001	1.56 (1.09-2.21)	0.014
Previous antibiotics use				
β-lactams +β-lactamase inhibitor	1.76 (1.31-2.36)	<0.001		
3 rd Cephalosporins	2.88 (2.05-4.03)	<0.001	2.08 (1.38-3.14)	<0.001

4 th	Cephalosporins	6.02 (3.04-11.91)	<0.001	2.95 (1.35-6.43)	0.007
	Carbapenems	6.72 (4.78-9.44)	<0.001	3.64 (2.41-5.50)	<0.001
	Aminoglycosides	2.70 (1.13-6.45)	0.025		
	Fluoroquinolones	3.79 (2.55-5.63)	<0.001	2.11 (1.32-3.38)	0.002
	Colistin	9.92 (4.24-23.22)	<0.001		
	Tigecycline	6.32 (3.09-12.92)	<0.001		
	Metronidazole	2.42 (1.33-4.38)	0.004		
	Glycopeptides	3.09 (2.17-4.41)	<0.001		
Disease severity					
	SOFA score, median (IQR)	1.12 (1.08-1.16)	<0.001		
	APACHE II score, median (IQR)	1.06 (1.04-1.07)	<0.001		

表 19、Characteristics of Patients with CnsEC or CsEC

	CnsEC (n=99)	CsEC (n=88)	P value
Demographic data			
Gender (male)	48 (49.5)	43 (48.3)	0.873
Age, median (IQR)	65 (53-81)	64.5 (53-79)	0.735
Admission in recent 3 months	41 (41.8)	36 (40.9)	0.898
Hospital Days before isolation	24.5 (4.5-48.5)	2 (0-8.5)	<0.001
Cormorbidity			
Malignant tumor	34 (34.7)	38 (42.7)	0.261
Stroke	16 (16.3)	20 (22.5)	0.287
Dementia	7 (7.1)	11 (12.4)	0.227
Peptic ulcer	12 (12.2)	12 (13.5)	0.800
Liver cirrhosis	14 (14.3)	8 (9.0)	0.262
Chronic hepatitis	1 (11.2)	9 (10.1)	0.806
DM	23 (23.5)	23 (37.1)	0.042
CHF	10 (10.2)	6 (6.7)	0.398
CAD	8 (8.2)	4 (4.5)	0.307
PAOD	6 (6.1)	2 (2.2)	0.283
COPD	10 (10.2)	4 (4.5)	0.138
Chronic respiratory failure	12 (12.2)	4 (4.5)	0.058
Chronic renal failure (eGFR < 60 ml/hr/1.73 m ²)	40 (41.7)	30 (35.3)	0.380
Charlson score (mean±SD)	3 (2-5)	4 (2-5)	0.759
Steroid	9 (9.2)	5 (5.6)	0.355
Recent operation	34 (34.7)	21 (23.6)	0.096
Invasive procedure within 1 week prior isolation			
Abdominal drainage	26 (26.5)	14 (15.7)	0.072
Thoracic drainage	3 (3.1)	1 (1.1)	0.360
Central venous catheter	55 (57.3)	27 (30.7)	<0.001
TPN	18 (18.4)	3 (3.4)	0.001
Intubation	25 (25.5)	13 (14.6)	0.064
Hemodialysis	16 (16.3)	3 (3.4)	0.008
NG	68 (69.4)	27 (30.3)	<0.001
Foley	57 (58.2)	30 (33.7)	0.001
Previous antibiotics use			
β-lactams +β-lactamase inhibitor	21 (21.4)	7 (7.9)	0.009
1 st or 2 nd Cephalosporins	11 (11.2)	13 (14.6)	0.490

3 rd Cephalosporins	31 (31.6)	5 (5.6)	<0.001
4 th Cephalosporins	7 (7.1)	2 (2.2)	0.118
Carbapenems	54 (55.1)	6 (6.7)	<0.001
Aminoglycosides	2 (2.0)	3 (3.4)	0.670
Fluoroquinolones	15 (15.3)	9 (10.1)	0.289
Colistin	1 (1.0)	1 (1.1)	1.000
Tigecycline	2 (2.0)	2 (2.2)	1.000
Metronidazole	10 (10.2)	4 (4.5)	0.138
Glycopeptides	24 (24.5)	3 (3.4)	<0.001
Disease severity			
SOFA score, median (IQR)	4 (2-8.25)	2 (1-4)	0.001
APACHE II score, median (IQR)	18.5 (13-25)	14 (10-19)	<0.001
Treatment			
Appropriate Abx in 24 hours	14 (14.3)	48 (53.9)	<0.001
Appropriate Abx in 48 hours	17 (17.3)	48 (53.9)	<0.001
Appropriate Abx in 72 hours	25 (25.5)	56 (62.9)	<0.001
14-day mortality	16 (17.4)	4 (4.6)	0.007
Hospital stay after Isolation, median (IQR)	19.5 (9.25-40)	12 (7-23.5)	0.005

表 20、Logistic Regression Analysis of Independent Risk Factor for Acquiring CnsEC

Variable	Univariate analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>
Demographic data				
Hospital Days before isolation	1.04 (1.02-1.06)	<0.001		
Cormorbidity				
DM	0.52 (0.28-0.98)	0.044	0.31 (0.11-0.83)	0.020
Chronic respiratory failure	2.97 (0.92-9.56)	0.069		
Recent operation	1.72 (0.91-3.27)	0.098		
Invasive procedure within 1 week prior isolation				
Abdominal drainage	1.94 (0.94-4.00)	0.075		
Central venous catheter	3.031 (1.65-5.56)	<0.001		
TPN	6.45 (1.83-22.73)	0.004		
Intubation	2.00 (0.95-4.21)	0.067		
Hemodialysis	3.30 (1.21-8.99)	0.019		
NG	5.21 (2.79-9.71)	<0.001		
Foley	2.73 (1.51-4.96)	0.001	2.93 (1.14-7.56)	0.026
Previous antibiotics use				
β-lactams +β-lactamase inhibitor	3.20 (1.29-7.94)	0.012		
3 rd Cephalosporins	7.77 (2.87-21.08)	<0.001	5.47 (1.60-18.76)	0.007
Carbapenems	16.98 (6.77-42.57)	<0.001	10.30 (3.29-32.25)	<0.001
Glycopeptides	9.30 (2.69-32.12)	<0.001		
Disease severity				
SOFA score, median (IQR)	1.16 (1.06-1.26)	0.001		
APACHE II score, median (IQR)	1.08 (1.04-1.12)	<0.001		

表 21、Characteristics of Patients with CnsKP Infection Stratified by 14-Day Mortality

Variable	14-Day Survivors (n=99)	14-Day Nonsurvivors (n=51)	P value
Demographics			
Age, years, median (IQR)	79 (62-85)	81 (70-86)	0.165
Male sex	58 (58.6)	31 (60.8)	0.795
Nosocomial-acquired isolate	77 (77.8)	43 (84.3)	0.343
ICU acquired isolate	30 (30.3)	24 (47.1)	0.043
LOS before CnsKP isolation, days, median (IQR)	15 (2-41)	23 (8-47)	0.181
Carbapenemase-producing CnsKP	26 (26.3)	21 (41.2)	0.062
Previous hospitalization ^a	51 (51.5)	23 (45.5)	0.456
Clinical syndrome			
Pneumonia	40 (40.4)	30 (58.8)	0.032
Urinary tract infection	47 (47.5)	12 (23.5)	0.004
Intra-abdominal infection	8 (8.1)	4 (7.8)	0.959
Skin and soft tissue infection	0 (0)	2 (3.9)	0.114
Catheter-associated infection	1 (1.0)	1 (2.0)	1.000
Primary bacteremia	2 (2.0)	2 (3.9)	0.605
Comorbidities			
Diabetes mellitus	50 (50.5)	23 (45.1)	0.530
COPD	12 (12.1)	15 (29.4)	0.009
Heart failure	17 (17.2)	19 (37.3)	0.006
Cerebrovascular disease	31 (31.3)	16 (31.4)	0.994
Chronic renal failure	54 (54.4)	34 (66.7)	0.153
Liver cirrhosis	7 (7.1)	4 (9.8)	0.559
Malignancy	26 (26.3)	12 (23.5)	0.715
Immunocompromised state	16 (15.2)	11 (21.6)	0.414
Charlson Comorbidity Index, median (IQR)	4 (2-6)	5 (2-6)	0.079
Invasive procedure within 1 week prior isolation			
Indwelling central venous catheter	43 (43.4)	29 (56.9)	0.119
Indwelling urinary catheter	68 (68.7)	39 (76.5)	0.318
Surgical drainage	13 (13.1)	11 (21.6)	0.182

Mechanically ventilated at isolation	26 (26.3)	24 (47.1)	0.010
Renal dialysis at isolation	15 (15.2)	11 (21.6)	0.325
Previous surgery ^b	13 (13.1)	4 (7.8)	0.333
APACHE II score, median (IQR)	20 (15-25)	31 (22-39)	<0.001
Appropriate antimicrobial therapy, No. (%)	58 (58.6)	18 (35.3)	0.007

表 22、Cox Proportional Regression Analysis of Predictors for 14-Day Mortality among 150 Patients with CnsKP Infection

Variable	Univariate analysis		Multivariable analysis	
	HR (95% CI)	<i>P</i> value	HR (95% CI)	<i>P</i> value
Carbapenemase-producing CnsKP	1.84 (1.05-3.21)	0.033		
ICU acquired isolate	1.74 (1.00-3.01)	0.050		
Pneumonia	1.79 (1.03-3.13)	0.041		
Urinary tract infection	0.42 (0.22-0.80)	0.008	0.24 (0.09-0.63)	0.004
COPD	2.28 (1.25-4.17)	0.007	2.44 (1.18-5.02)	0.016
Heart failure	2.16 (1.22-3.82)	0.008		
Charlson Comorbidity Index	1.09 (0.99-1.20)	0.087		
Mechanically ventilated at isolation	2.06 (1.19-3.57)	0.010		
APACHE II score	1.13 (1.09-1.16)	<0.001	1.12 (1.08-1.17)	<0.001
Appropriate antimicrobial therapy, No. (%)	0.39 (0.22-0.69)	0.001	0.35 (0.17-0.67)	0.002

表 23、112 例碳青霉烯非敏感性腸桿菌血症對藥物敏感性報告

Antimicrobial agent	MIC ^a range (µg/mL)	MIC ₅₀ ^b (µg/mL)	MIC ₉₀ ^c (µg/mL)	No. (%) of isolates susceptible
Ciprofloxacin	0.25 to ≥4	≥4	≥4	7 (6.3)
Levofloxacin	<0.5 to ≥8	≥8	≥8	11 (9.8)
Ampicillin-sulbactam	≥32	≥32	≥32	0 (0)
Piperacillin-tazobactam	16 to ≥128	≥128	≥128	2 (1.8)
Ceftriaxone	≥64	≥64	≥64	0 (0)
Ceftazidime	16 to ≥64	≥64	≥64	0 (0)
Aztreonam	≤1 to ≥32	≥32	≥32	3 (2.7)
Cefepime	≤1 to ≥64	≥64	≥64	10 (8.9)
Amikacin	≤4 to ≥64	≤4	≥64	91 (81.3)
Gentamicin	≤1 to ≥16	8	≥16	54 (48.2)
Ertapenem	1 to ≥8	≥8	≥8	0 (0)
Imipenem	1 to ≥8	≥8	≥8	2 (1.8)
Meropenem	≤0.25 to ≥8	≥8	≥8	18 (16.1)
Doripenem	≤0.25 to ≥8	≥8	≥8	17 (15.2)
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	≤0.5 to ≥4	≥4	≥4	25 (22.3)
Tigecycline	≤0.25 to ≥4	≤0.25	1	106 (94.6)
Colistin	≤0.5 to ≥4	≤0.5	2	103 (92.0)

^aMIC: minimum inhibitory concentration.

^bMIC₅₀: MIC for 50% of isolates.

^cMIC₉₀: MIC for 90% of isolates.

表 24、112 例感染碳青霉烯非敏感性腸桿菌菌血症患者的統計資料及臨床特性

Demographic and clinical characteristics	n = 112 (%)
Age (years), mean $\pm$ SD	70.8 $\pm$ 14.6
Male	71 (63.4)
Length of hospital stay after BSI onset, median (IQR)	14.5 (4–35)
Nosocomial infection	97 (86.6)
BSI onset at ICU	44 (39.3)
Prior hospitalization in previous 3 months	55 (49.1)
Source of infection	
Primary bacteremia	21 (18.8)
Pneumonia	37 (33.0)
Urinary tract infection	13 (11.6)
Intra-abdominal infection	29 (25.9)
Skin and soft-tissue infection	3 (2.7)
Catheter-related infection	9 (8.0)
Charlson Comorbidity Index, median (IQR)	4 (2–6)
Comorbidities	
Diabetes mellitus	40 (35.7)
Chronic obstructive lung disease	12 (10.7)
Heart failure	24 (21.4)
Cerebrovascular disease	24 (21.4)
Chronic renal failure	56 (50.0)
Liver cirrhosis	14 (12.5)
Malignancy	43 (38.4)
Surgery in previous 30 days	35 (31.3)
Septic shock	27 (24.1)
Polymicrobial infection	29 (25.9)
Previous antimicrobial therapy in previous 28 days	78 (69.6)
Indwelling central venous catheter	75 (67.0)
Indwelling urinary catheter	65 (58.0)
Nasogastric tube	85 (75.9)
Hemodialysis at isolation	31 (27.7)
Mechanically ventilated at isolation	47 (42.0)
Appropriate empirical antimicrobial therapy	18 (16.1)
Appropriate antimicrobial therapy	69 (61.6)
APACHE II score, mean $\pm$ SD	25.5 $\pm$ 8.5
14-day mortality	46 (41.1)

In-hospital morality

69 (61.6)

APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; BSI, bloodstream infection; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

表 25、112 例感染碳青霉烯非敏感性腸桿菌菌血症的 14 天死亡率單變項分析

	Result for patients who:		OR (95% CI)	P
	Survived (n = 66)	Died (n = 46)		
Age, mean (SD)	70.71 (15.2)	70.89 (13.7)	1.00 (0.98-1.03)	0.949
Male	41 (62.1%)	30 (65.2%)	1.14 (0.52-2.51)	0.843
Nosocomial infection	55 (83.3%)	42 (91.3%)	2.10 (0.62-7.06)	0.270
BSI onset at ICU	22 (33.3%)	22 (47.8%)	1.83 (0.85-3.97)	0.168
Imipenem MIC $\geq$ 8 mg/L	50 (75.8%)	44 (95.7%)	7.04 (1.53-32.34)	0.004
Carbapenemase-produ cing isolates	20 (30.3%)	11 (23.9%)	0.72 (0.31-1.70)	0.523
<i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates	57 (86.4%)	37 (80.4%)	0.65 (0.24-1.79)	0.441
Polymicrobial infection	16 (24.2%)	13 (28.3%)	0.73 (0.52-2.89)	0.666
Source of bacteremia				
Primary bacteremia	13 (19.7%)	8 (17.4%)	0.86 (0.32-2.27)	0.810
Pneumonia	17 (25.8%)	20 (43.5%)	2.22 (0.99-4.95)	0.066
Urinary tract infection	13 (19.7%)	0	NA	0.001
Intra-abdominal infection	18 (27.3%)	11 (23.9%)	0.84 (0.35-2.00)	0.827
Skin and soft-tissue infection	1 (1.5%)	2 (4.3%)	2.96 (0.26-35.59)	0.567
Catheter related infection	4 (6.1%)	5 (10.9%)	1.89 (0.48-7.46)	0.484
Comorbidities				
Diabetes mellitus	24 (36.4%)	16 (34.8%)	0.93	1.000

			(0.43-2.05)	
Chronic obstructive lung disease	7 (10.6%)	5 (10.9%)	1.03 (0.31-3.46)	1.000
Heart failure	14 (21.2%)	10 (22.2%)	1.06 (0.42-2.66)	1.000
Cerebrovascular disease	13 (19.7%)	11 (23.9%)	1.28 (0.52-3.18)	0.644
Chronic renal failure	29 (43.9%)	27 (58.7%)	1.81 (0.85-3.89)	0.179
Liver cirrhosis	6 (9.1%)	8 (17.4%)	2.11 (0.67-6.54)	0.248
Malignancy	23 (34.8%)	20 (43.5%)	1.44 (0.66-3.11)	0.431
Indwelling central venous catheter	44 (66.7%)	31 (67.4%)	1.03 (0.46-2.30)	1.000
Indwelling urinary catheter	41 (62.1%)	24 (52.2%)	0.67 (0.31-1.43)	0.334
Nasogastric tube	46 (69.7%)	39 (84.8%)	2.42 (0.93-6.33)	0.076
Surgical drainage	10 (15.2%)	11 (23.9%)	1.76 (0.68-4.57)	0.325
Surgery in recent 30 days	21 (31.8%)	14 (30.4%)	0.94 (0.42-2.12)	1.000
Septic shock	10 (15.2%)	17 (37.0%)	3.28 (1.33-8.08)	0.013
Hemodialysis at isolation	14 (21.2%)	17 (37.0%)	2.18 (0.94-5.05)	0.087
Mechanically ventilated at isolation	21 (31.8%)	26 (56.5%)	2.79 (1.28-6.08)	0.012
Appropriate antibiotics use ^s	51 (77.3%)	18 (39.1%)	0.19 (0.08-0.43)	<0.001
APACHE II score, mean (SD)	22.4 (7.2)	29.9 (8.5)	1.13 (1.07-1.20)	<0.001

Abbreviations: APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; BSI, bloodstream infection; CI, confidence interval; OR, odds ratio; SD, standard deviation; ICU, Intensive care unit; MIC, minimal inhibition concentration

表 26、112 例碳青黴烯非敏感性腸桿菌菌血症病人使用抗生素治療的詳細資料

Antimicrobial regimens	n (%)	14-day mortality, n (%)
Appropriate antimicrobial therapy	69 (61.6)	18 (26.1)
Combination therapy	19 (17.0)	3 (15.8)
Aminoglycoside + Colistin	2 (1.8)	0 (0)
Aminoglycoside + Carbapenem	2 (1.8)	0 (0)
Aminoglycoside + Fluoroquinolone	1 (0.9)	0 (0)
Aminoglycoside + Tigecycline	1 (0.9)	0 (0)
Carbapenem + Fosfomycin	1 (0.9)	0 (0)
Carbapenem + Tigecycline	2 (1.8)	1 (50)
Cefepime + Fosfomycin	1 (0.9)	0 (0)
Colistin + Carbapenem + Tigecycline	1 (0.9)	0 (0)
Colistin + Carbapenem	2 (1.8)	0 (0)
Colistin + Tigecycline	5 (4.5)	2 (40)
Fosfomycin + Tigecycline	1 (0.9)	0 (0)
Monotherapy	50 (44.6)	16 (32.0)
Aminoglycoside	8 (7.1)	0 (0)
Cefepime	3 (2.7)	0 (0)
Tigecycline	8 (7.1)	3 (37.5)
Fosfomycin	1 (0.9)	0 (0)
Carbapenem	5 (4.5)	2 (40)
Colistin	22 (19.6)	10 (45.5)
Fluoroquinolone	3 (2.7)	1 (33)
Inappropriate antimicrobial therapy	43 (38.4)	28 (65.1)

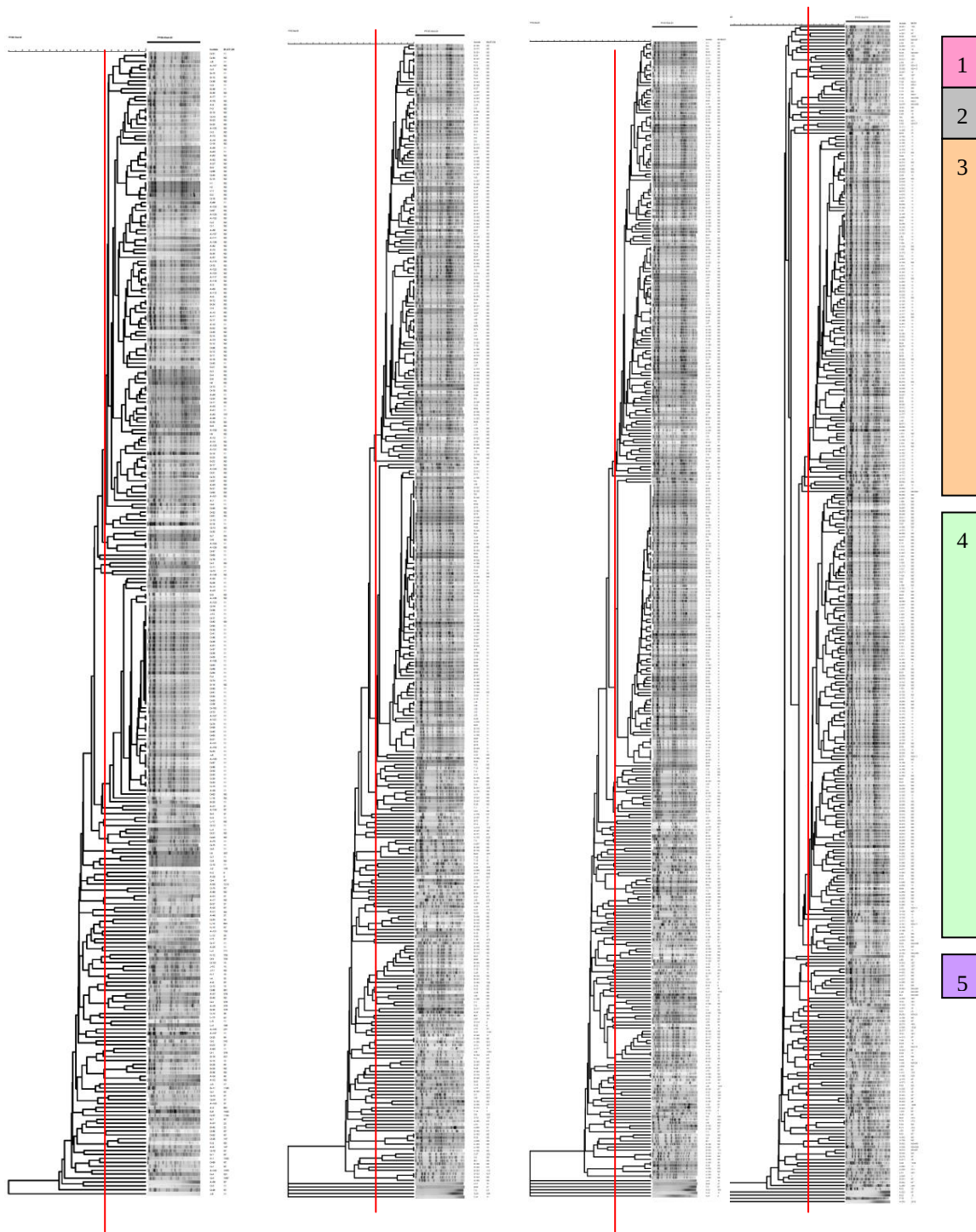


圖 1、PFGE patterns and ST of *K. pneumoniae*

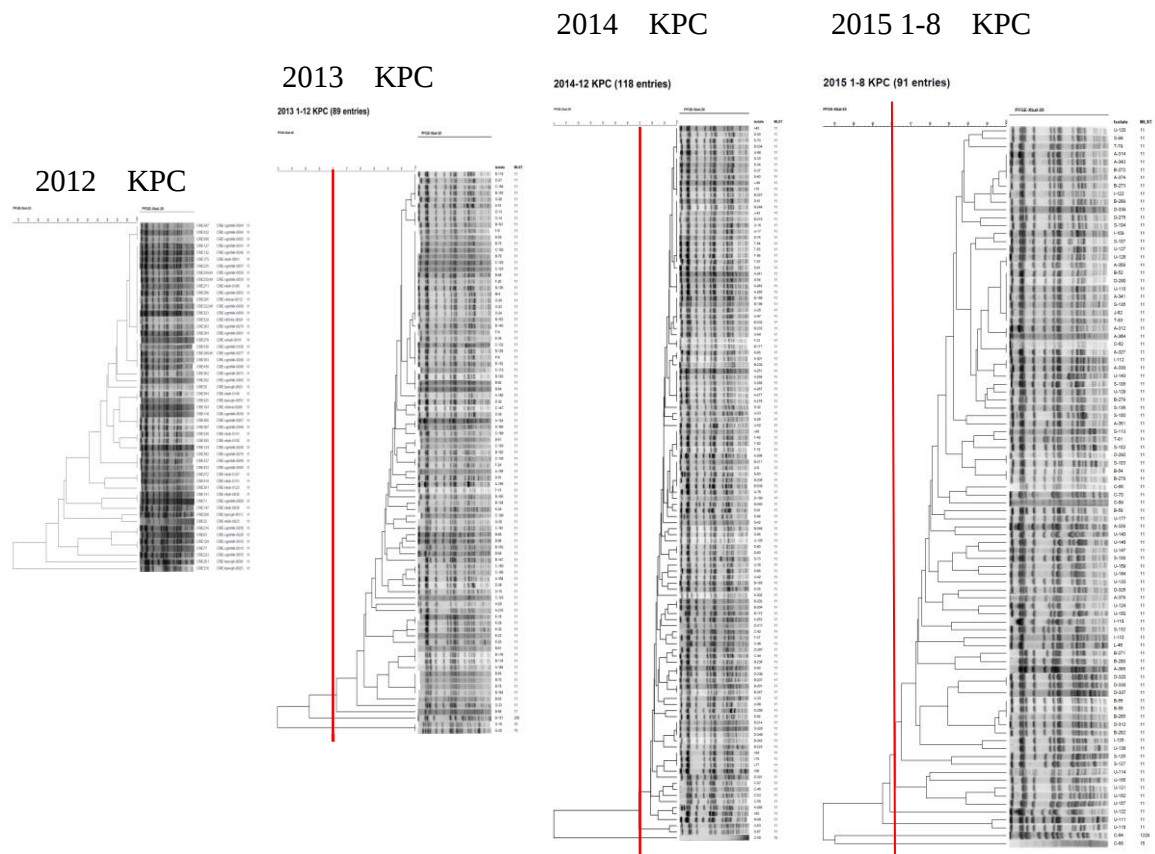


圖 2、PFGE patterns and ST of KPC

OXA-48 (43 entries)

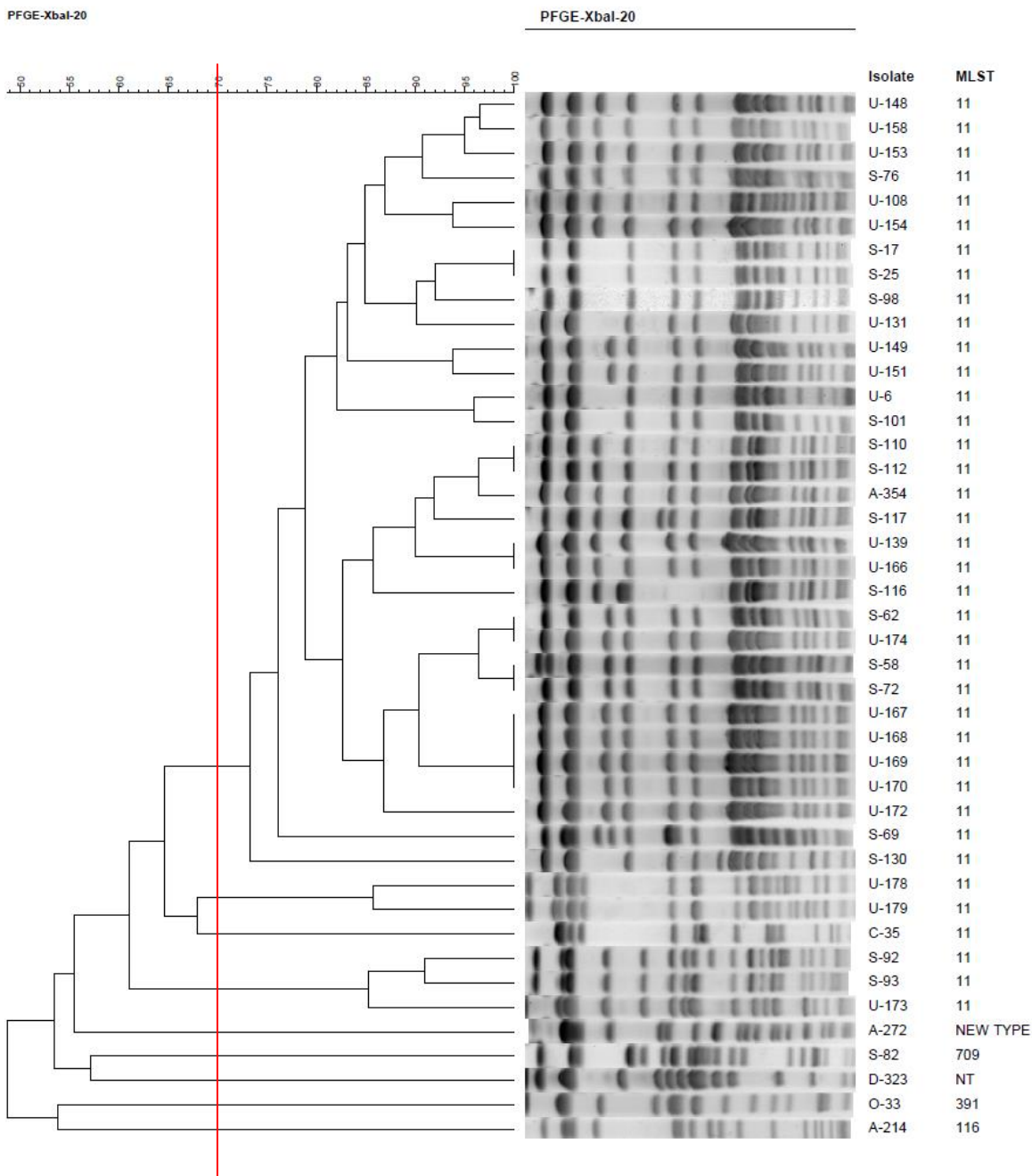


圖 3、PFGE patterns and ST of OXA48

NDM KP (4 entries)

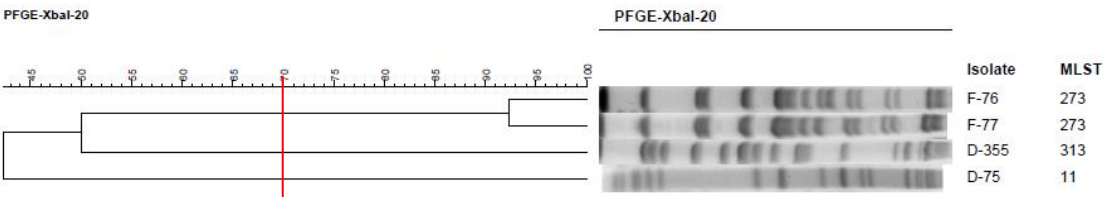


圖 4 (A)、PFGE patterns and ST of NDM

NDM EC (8 entries)

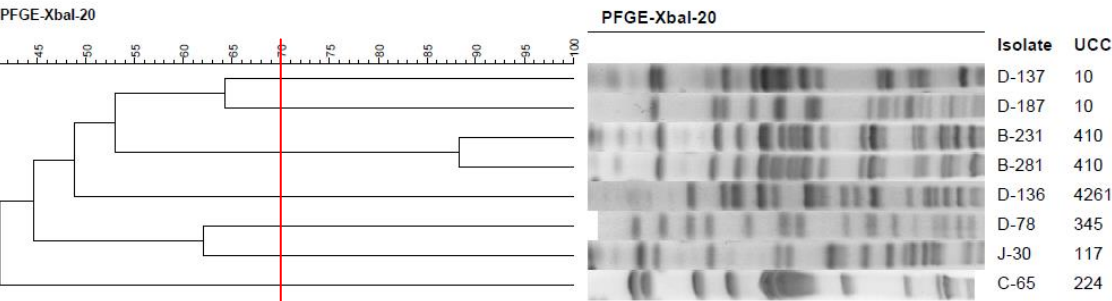


圖 4 (B)、PFGE patterns and ST of NDM

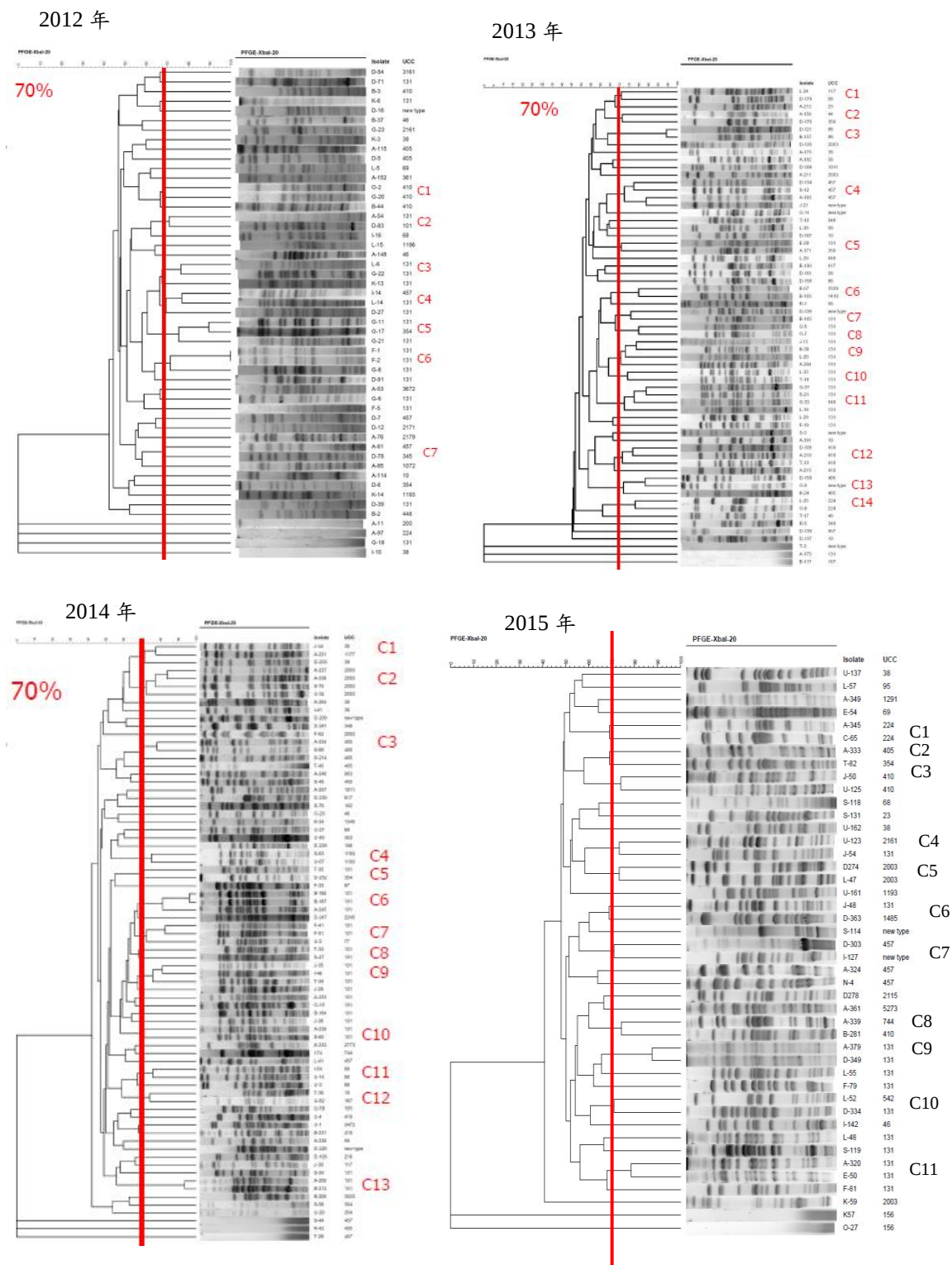


圖 5、PFGE patterns and ST of *E. coli*

EC N=233 (233 entries)

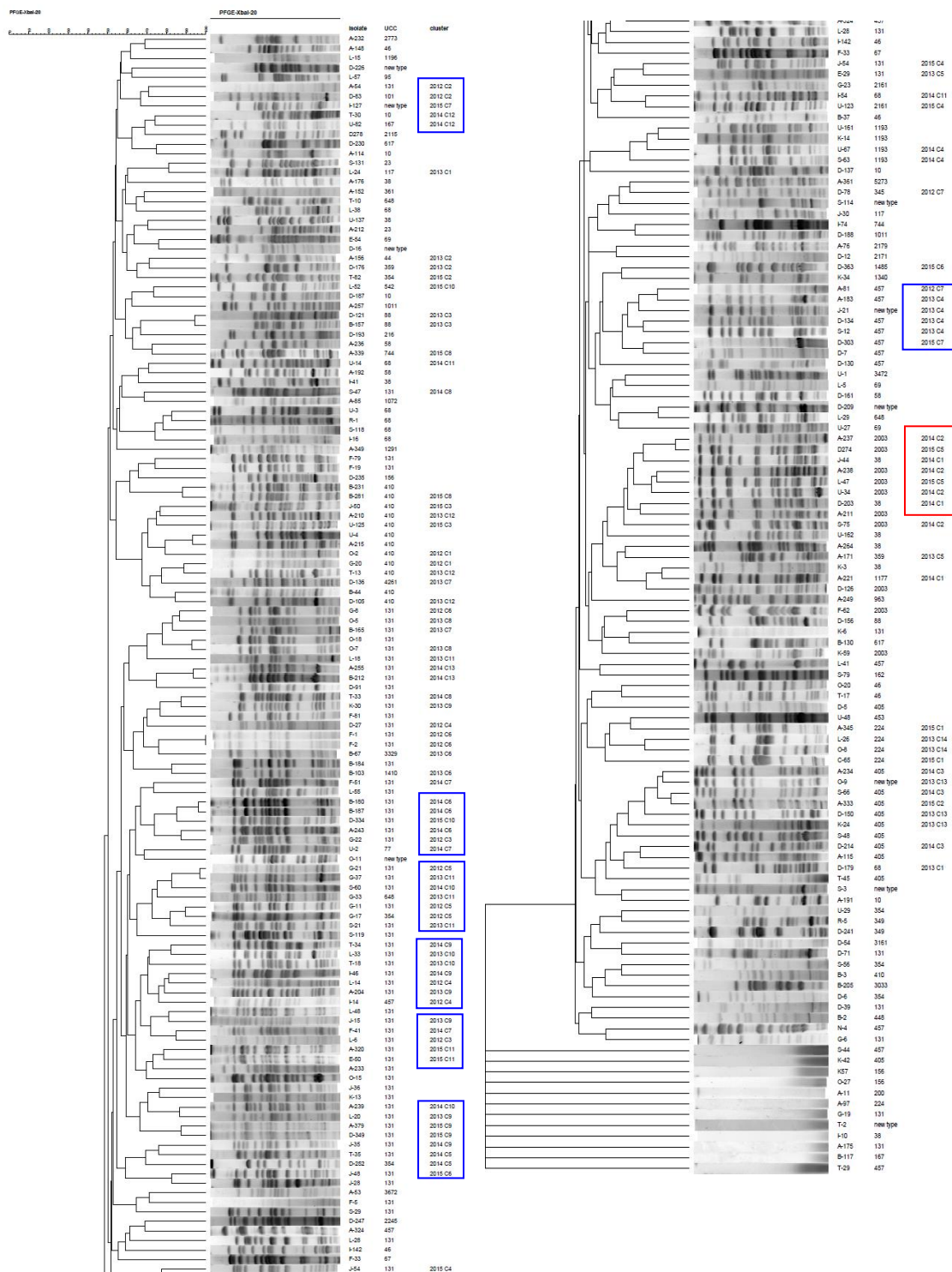
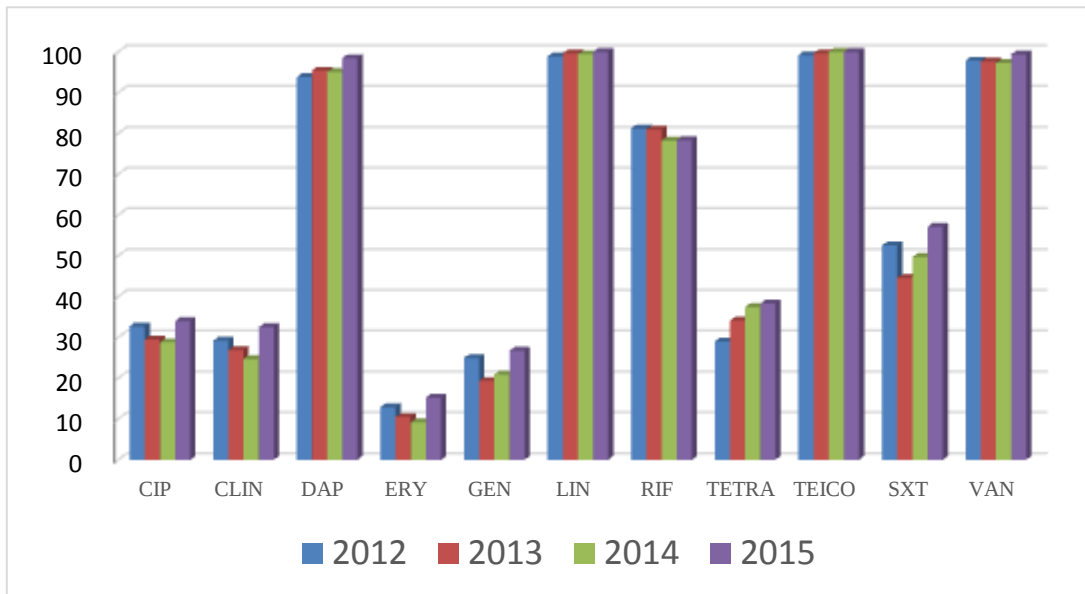


圖 6、PFGE patterns and ST of *E. coli*



Abbreviation: Cip, ciprofloxacin; Clin, clindamycin; Dap, daptomycin; Ery, erythromycin; Gen, gentamicin; Lin, linezolid; Rif, rifampin; Tei, teicoplanin; Tet, tetracycline; SXT, trimethoprim/sulfamethoxazole.

圖 7、2012-2015 逐年抗生素感受性分布圖

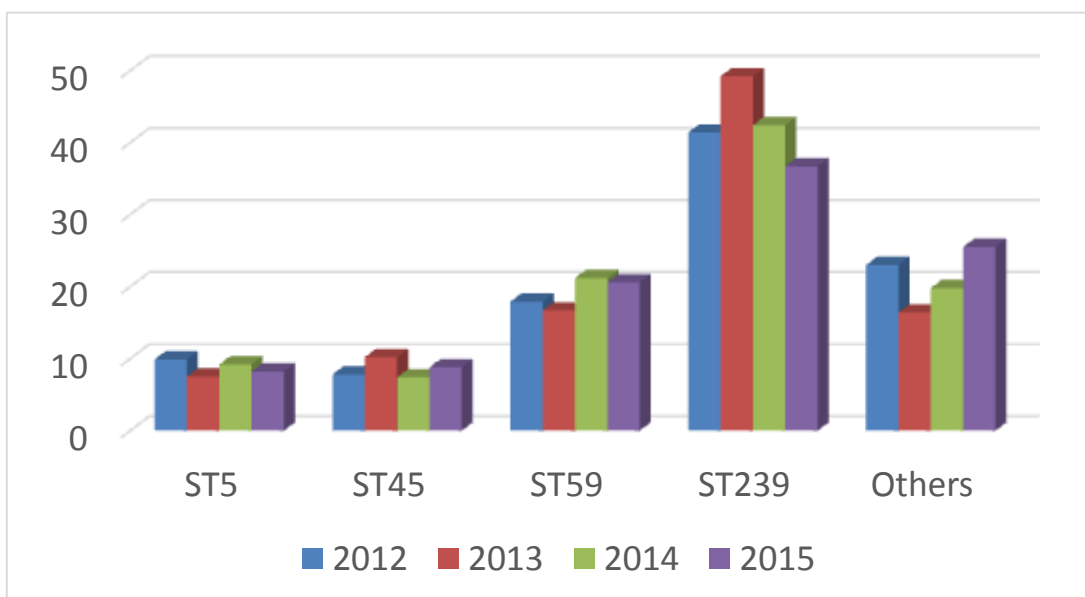


圖 8、MLST 的逐年分布

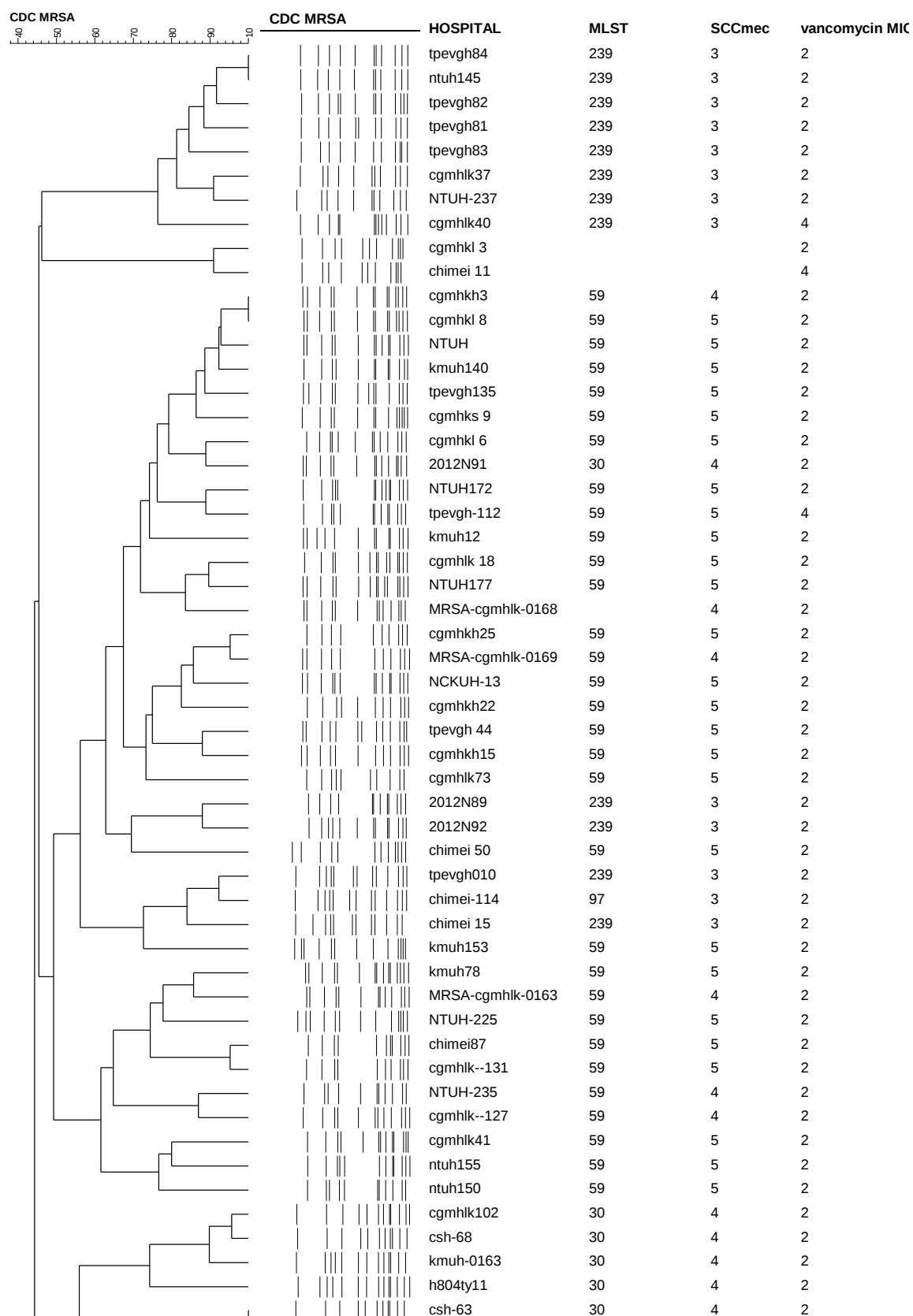
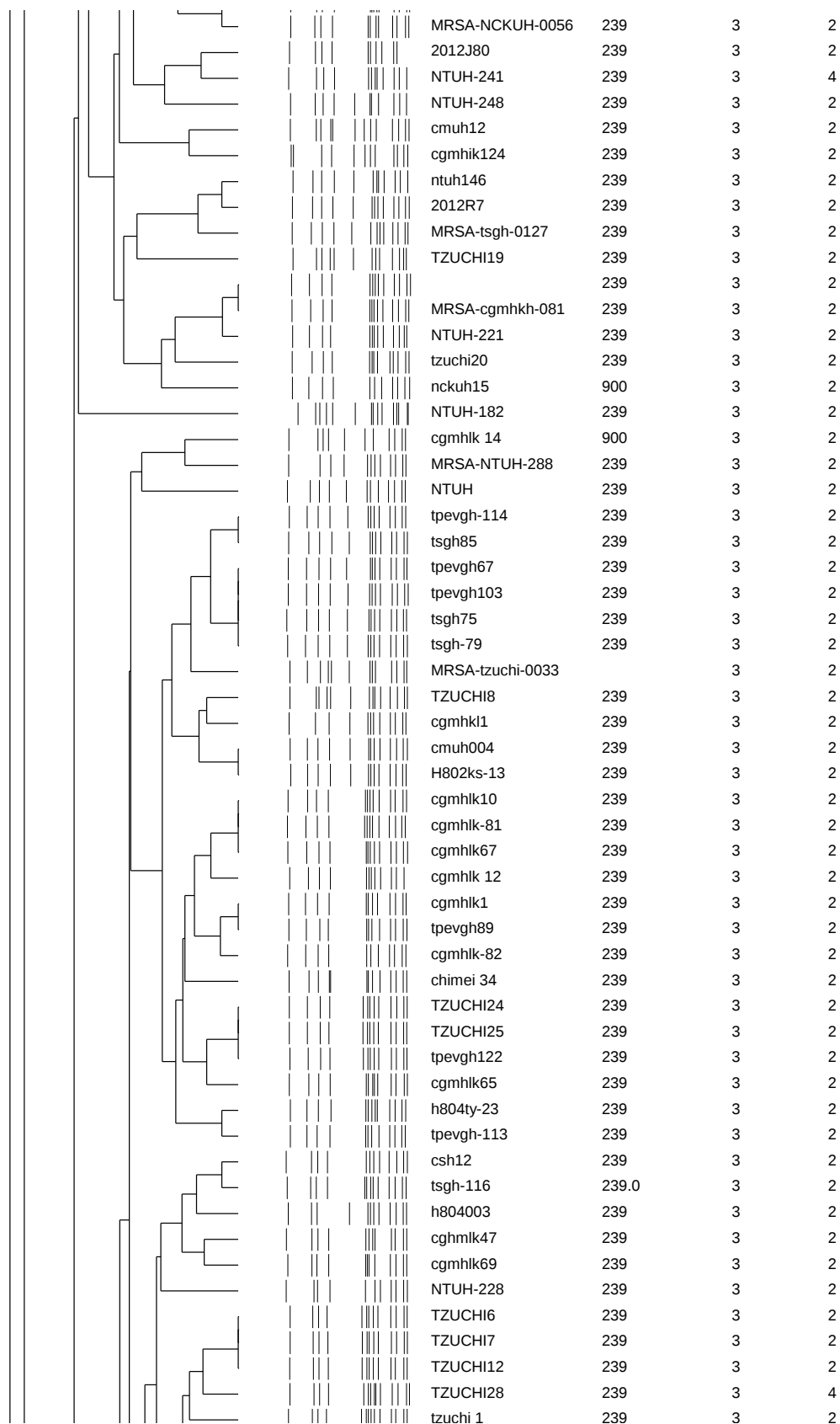
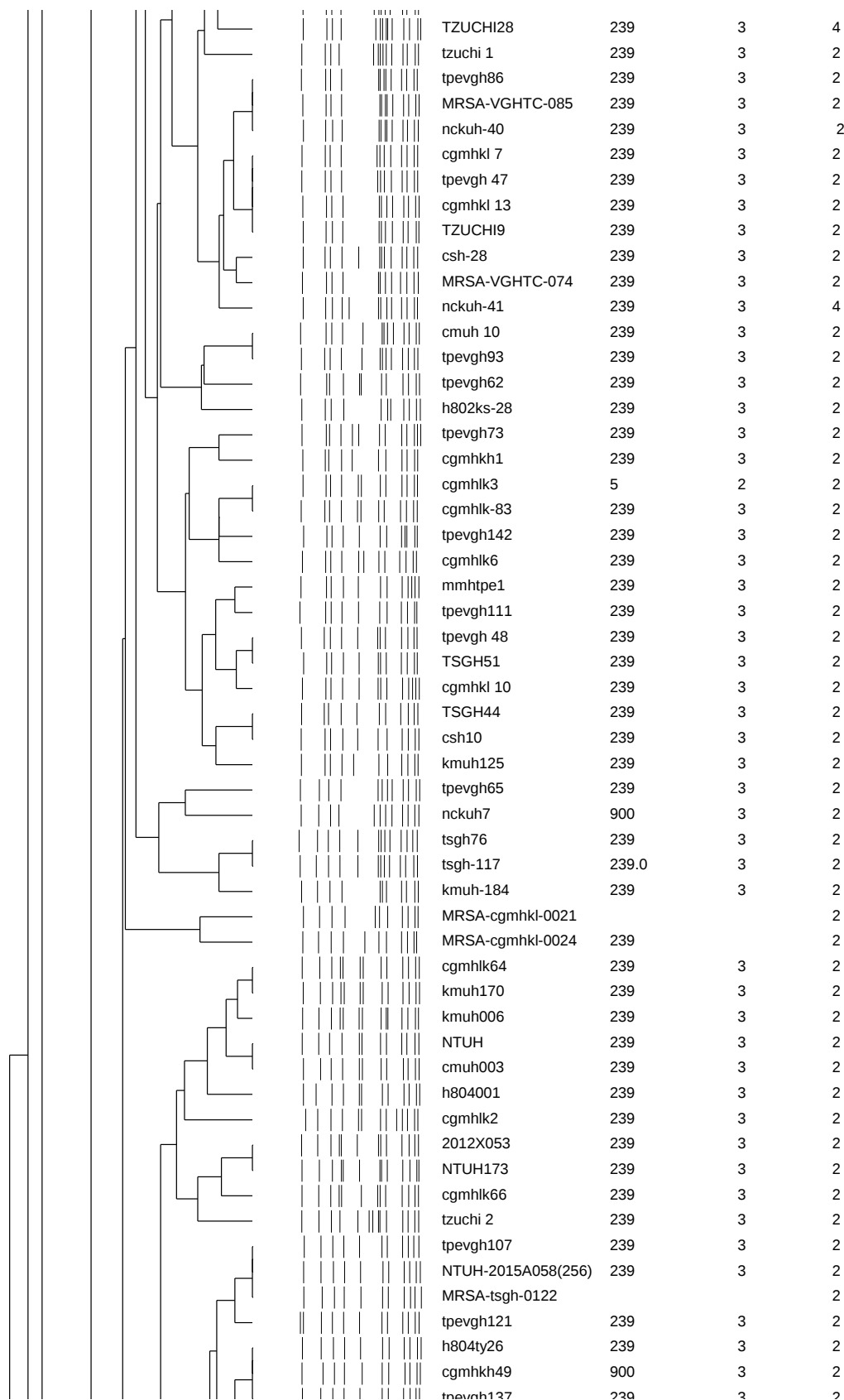


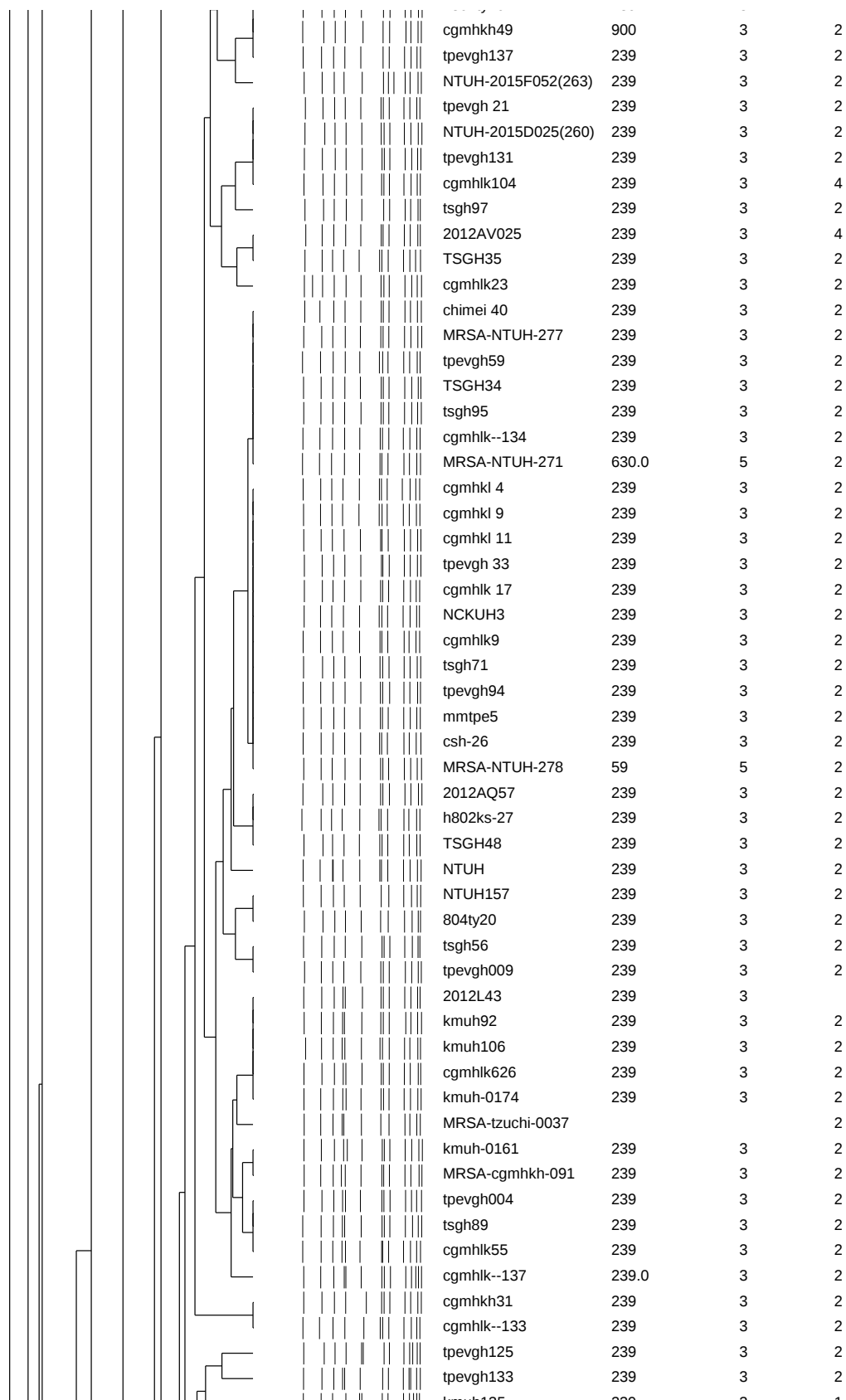
圖 9、pulsotypes of 1377 MRSA isolates



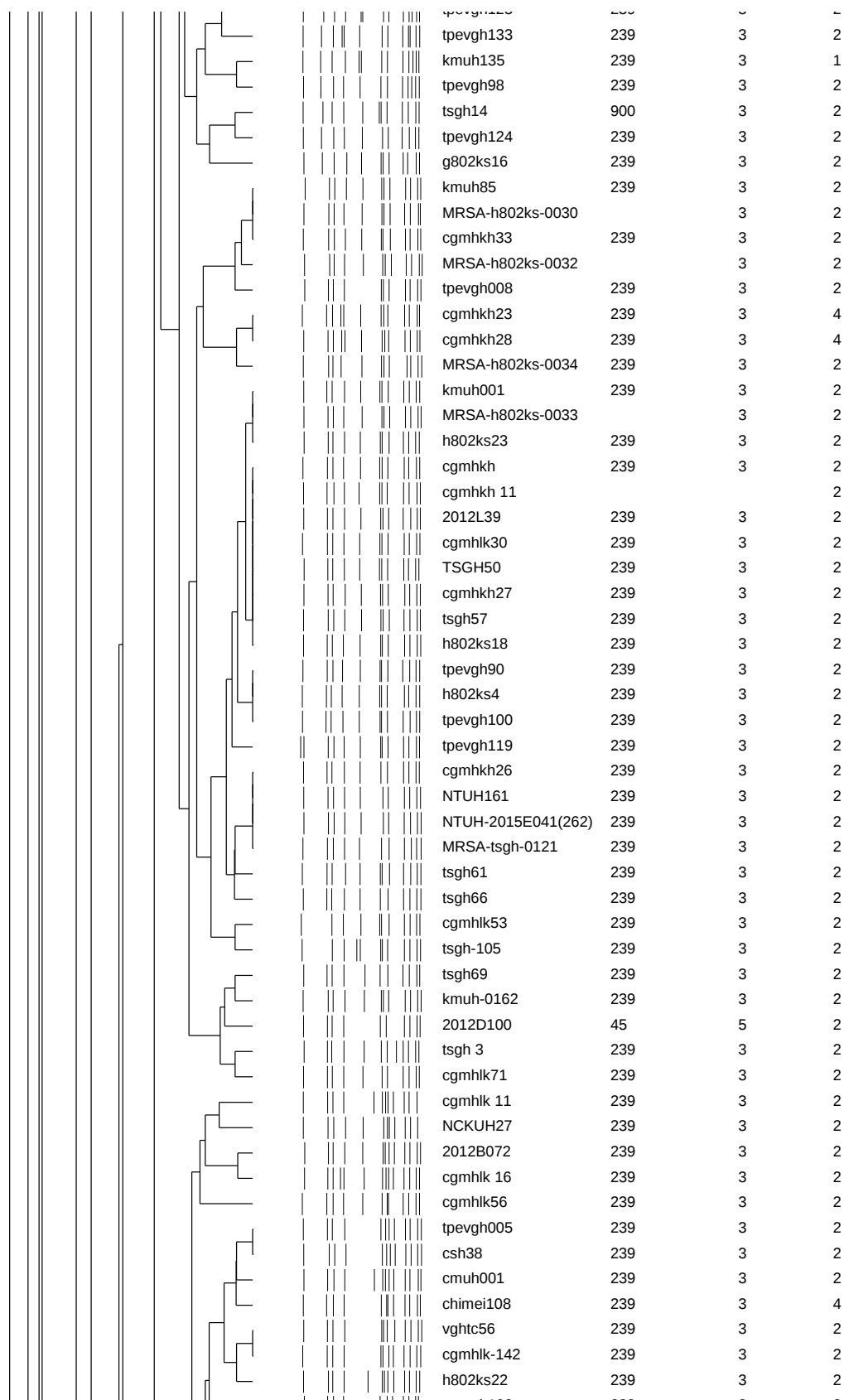
續圖 9、



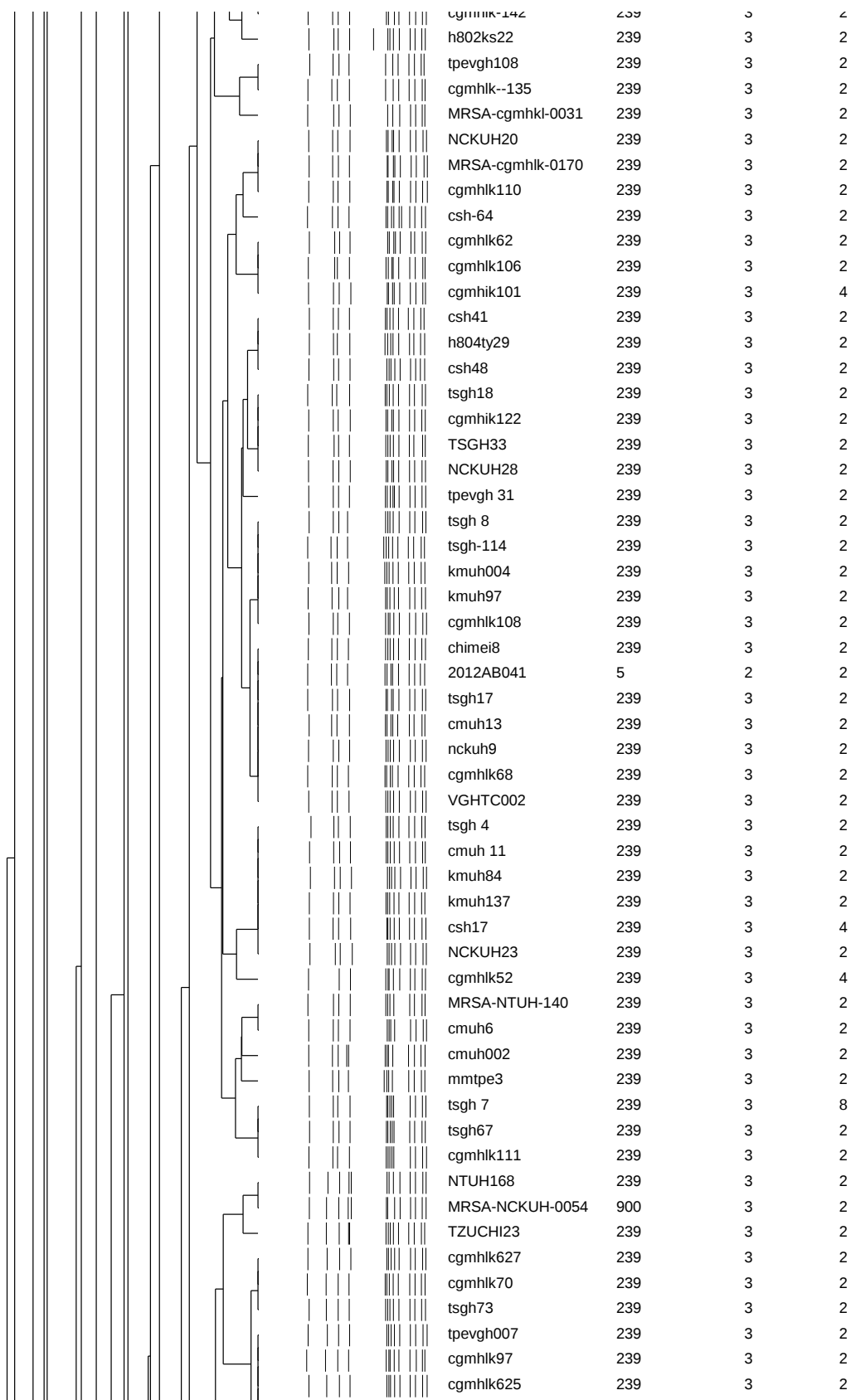
續圖 9、



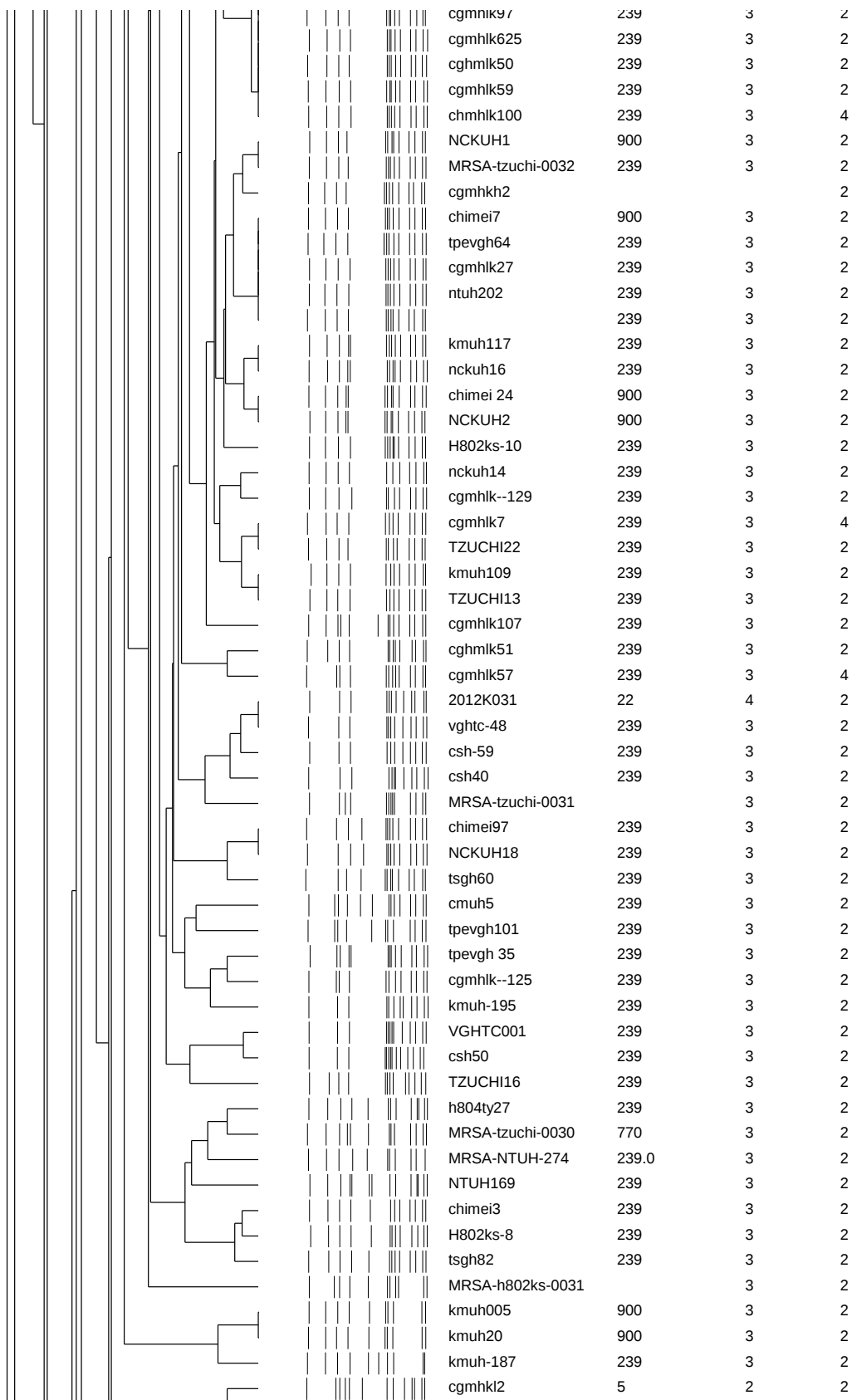
續圖 9、



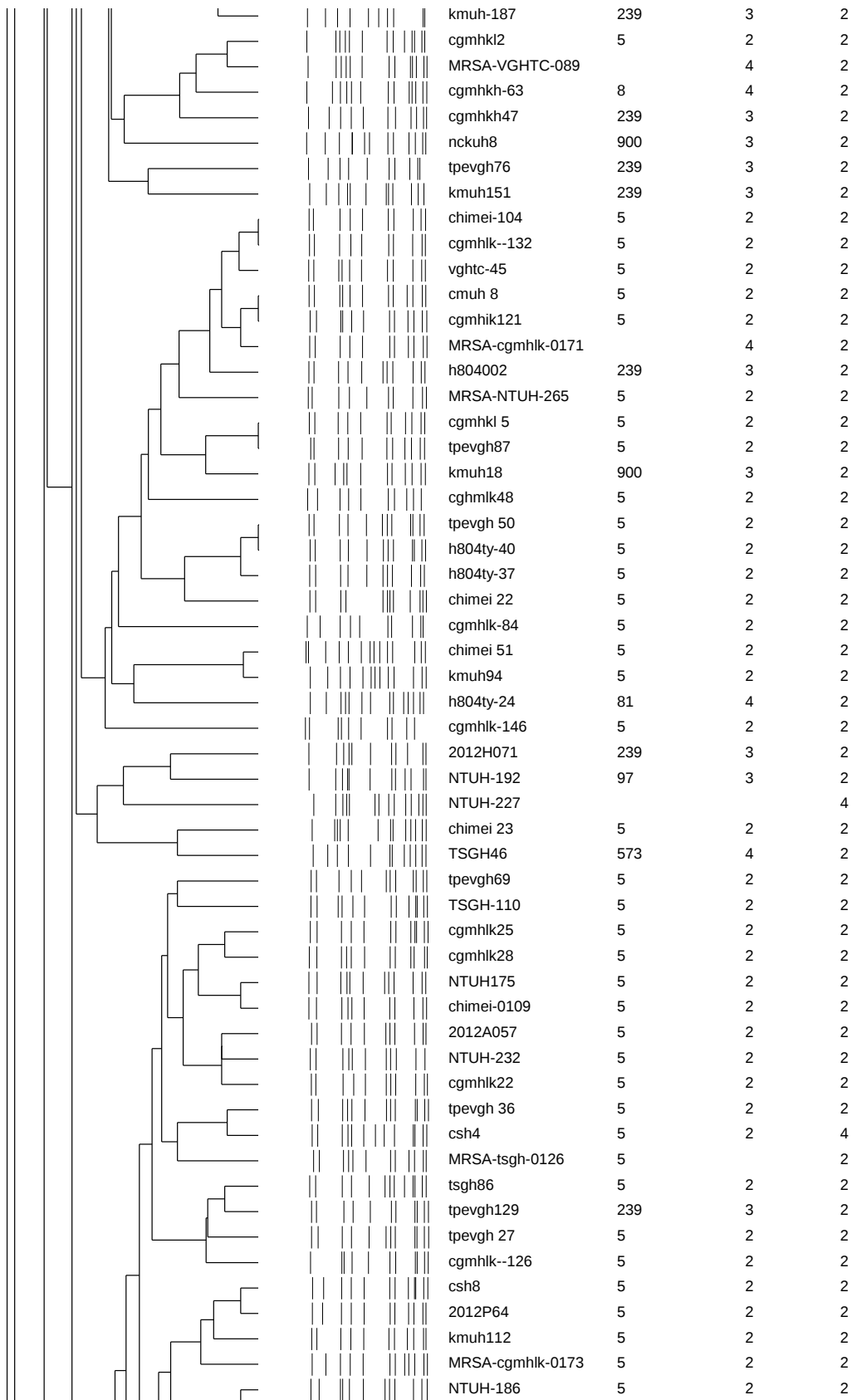
續圖 9、



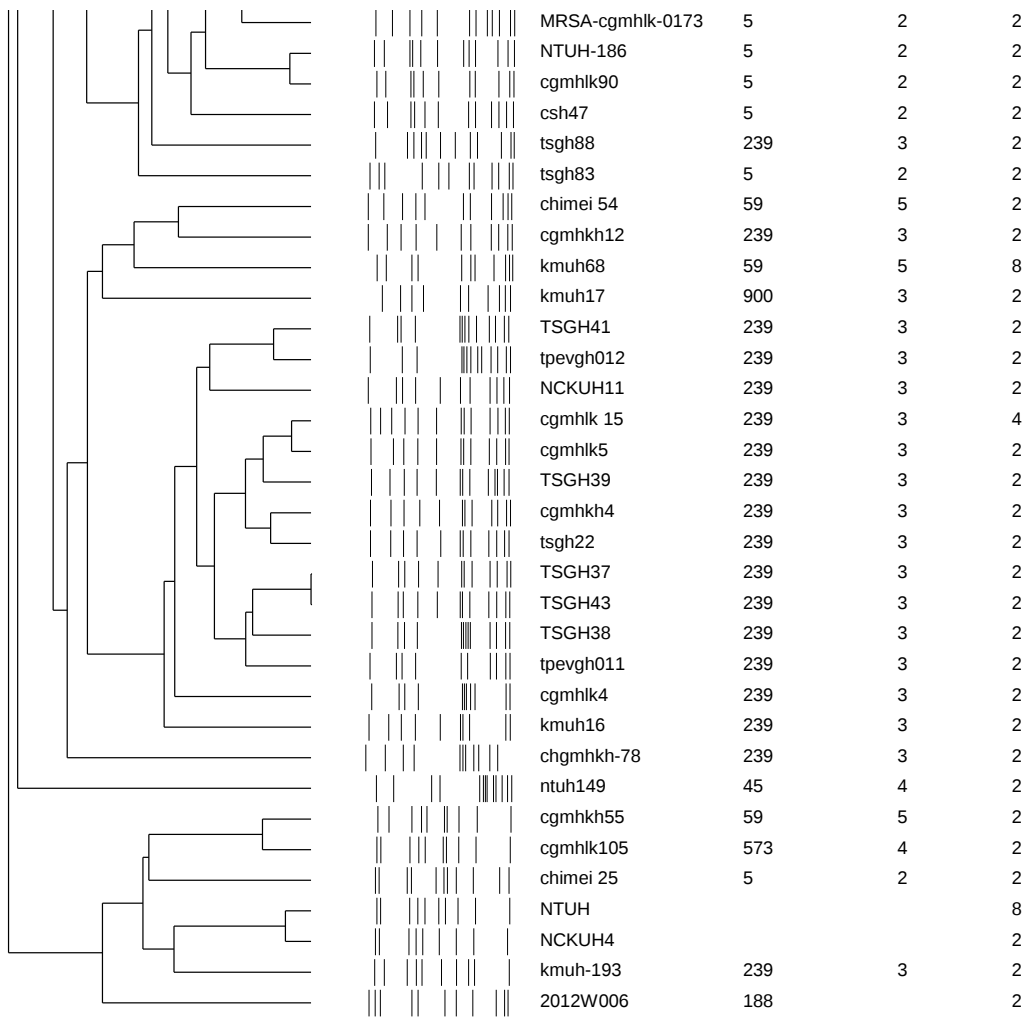
續圖 9、



續圖 9、



續圖 9、



續圖 9、

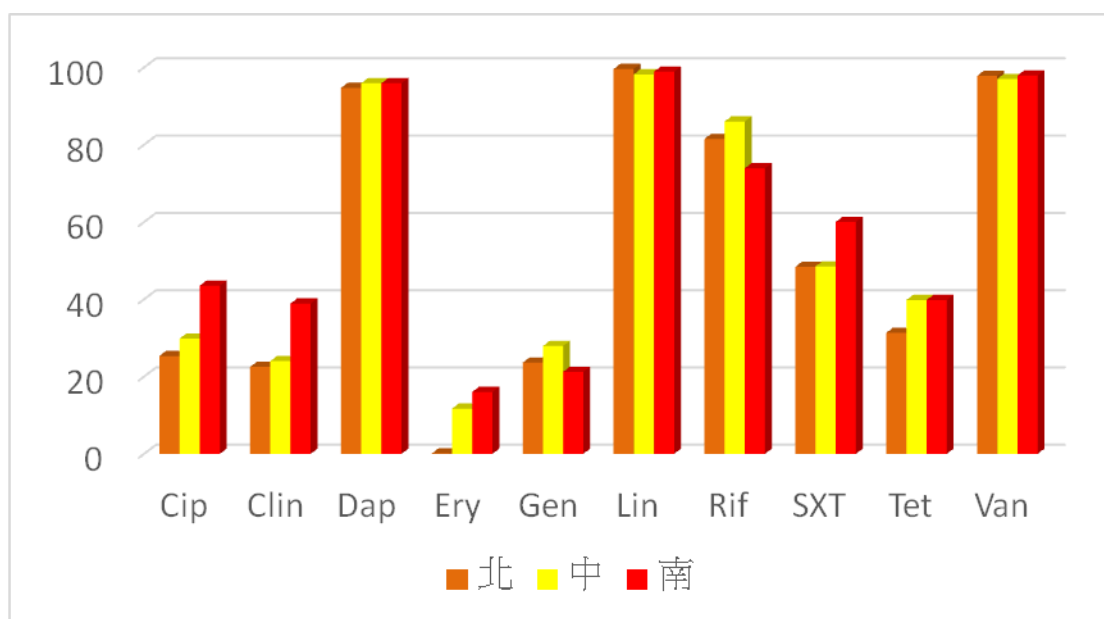
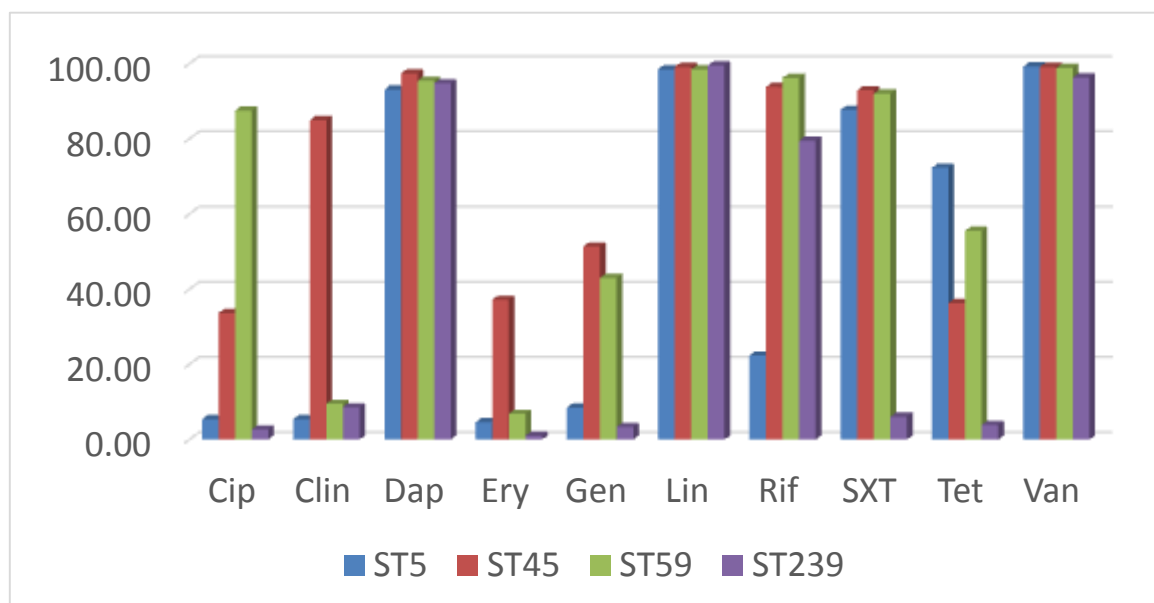
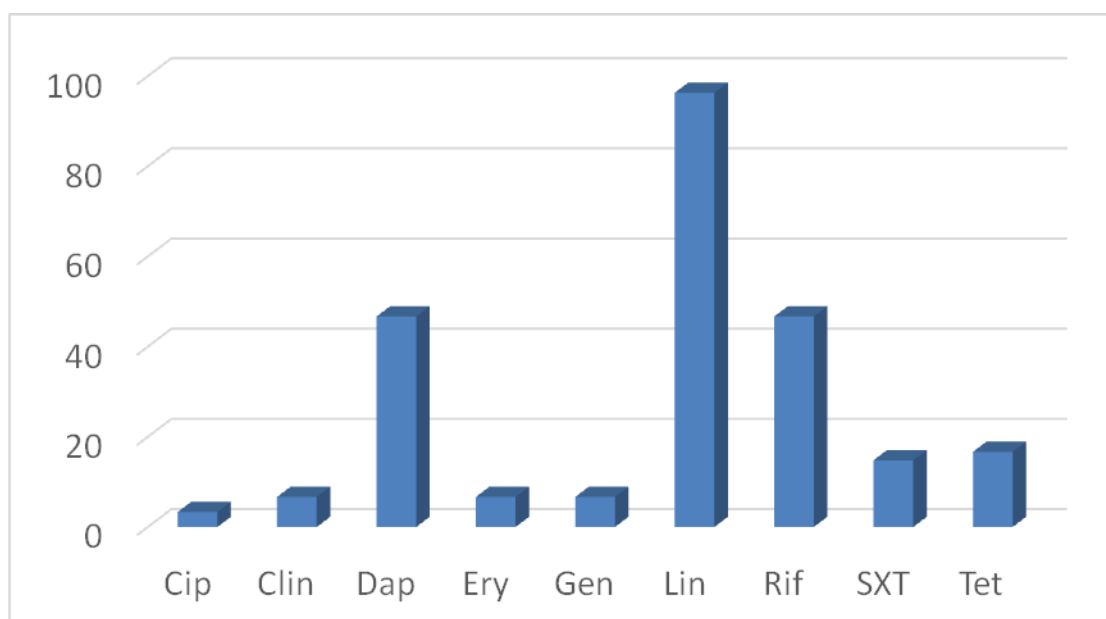


圖 10、依地理分布考慮 MRSA 菌株對各種抗生素的感受性



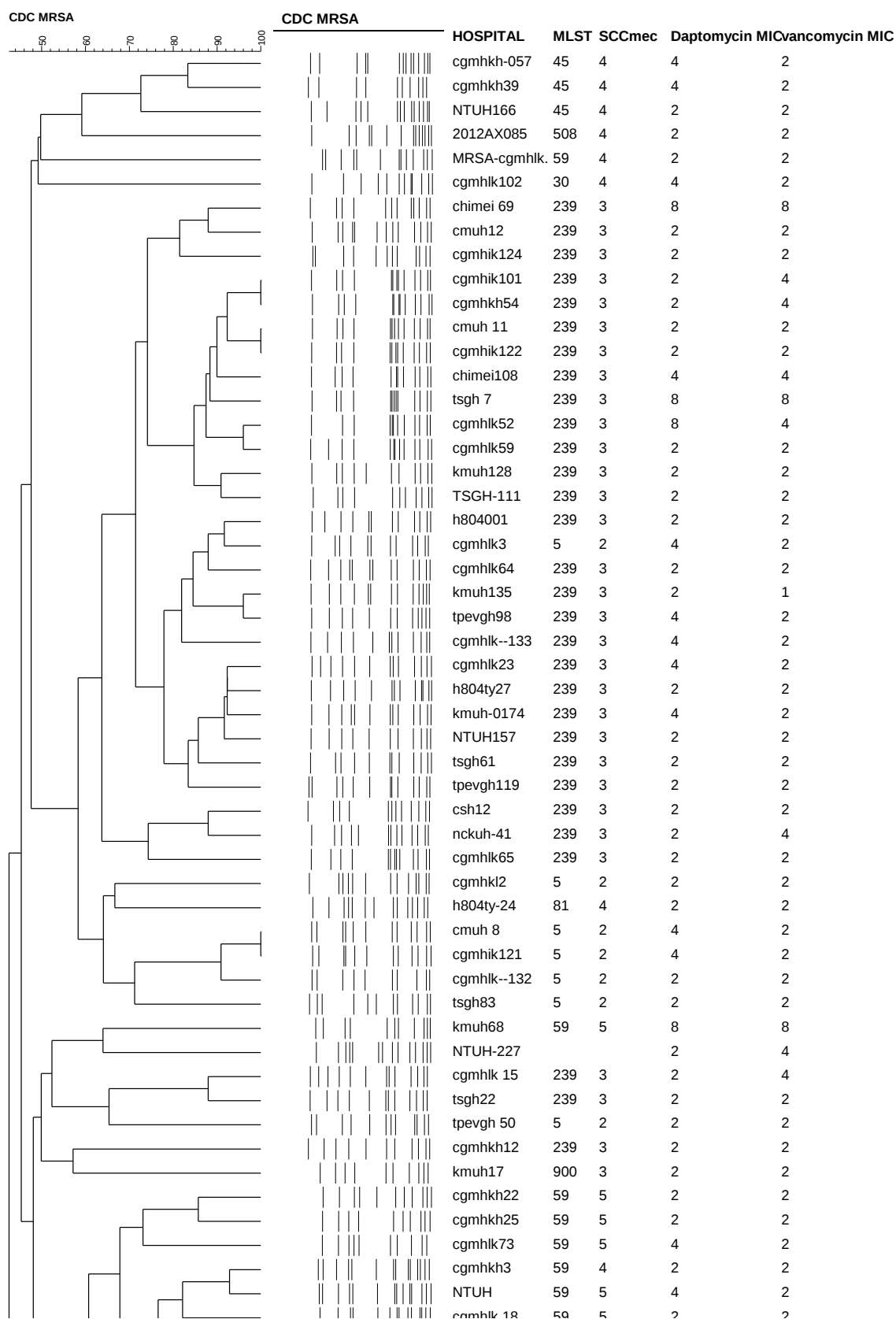
Abbreviation: Cip, ciprofloxacin; Clin, clindamycin; Dap, daptomycin; Ery, erythromycin; Gen, gentamicin; Lin, linezolid; Rif, rifampin; Tei, teicoplanin; Tet, tetracycline; SXT, trimethoprim/sulfamethoxazole; Van, vancomycin.

圖 11、依主要的 MLST types，考慮 MRSA 菌株對各種抗生素感受性



Abbreviation: Cip, ciprofloxacin; Clin, clindamycin; Dap, daptomycin; Ery, erythromycin; Gen, gentamicin; Lin, linezolid; Rif, rifampin; Tei, teicoplanin; Tet, tetracycline; SXT, trimethoprim/sulfamethoxazole.

圖 12、27 株 VISA 菌株的藥物感受性



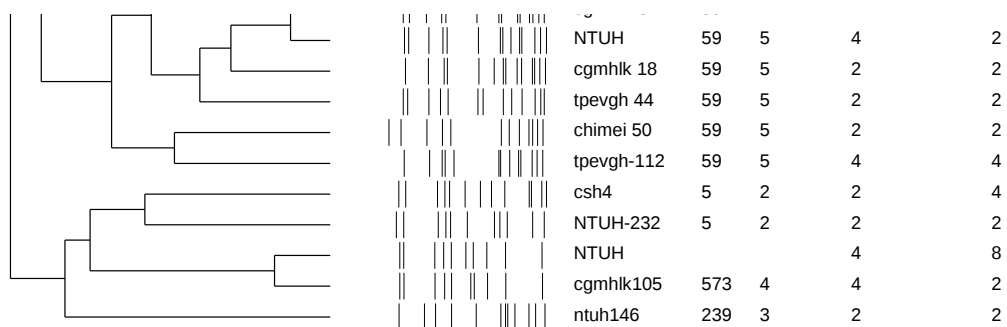


圖 13、對 daptomycin 或 vancomycin 不具感受性的菌株之 PFGE 圖

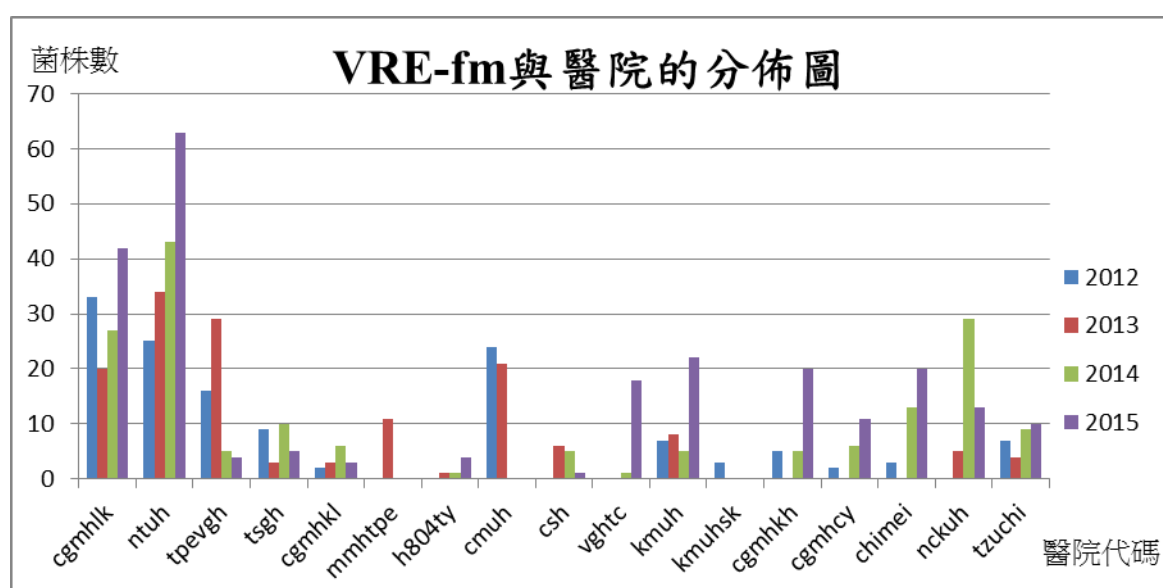
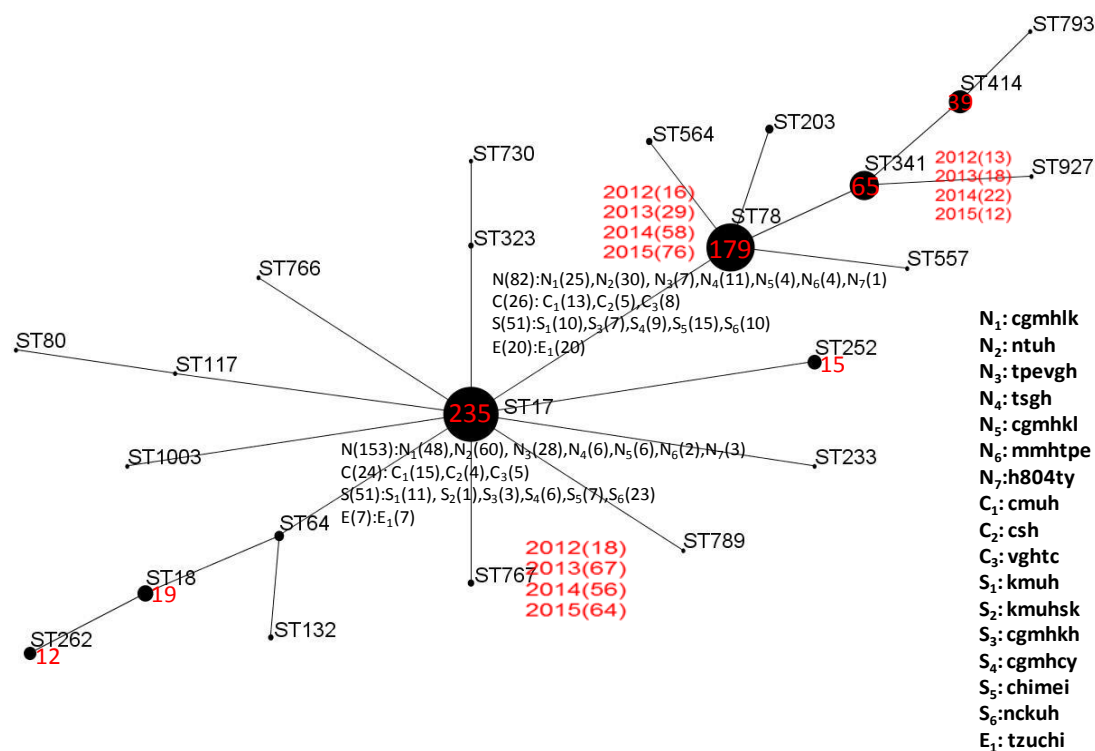


圖 14、2012~2015 年收集之 VRE 菌株數在各醫院的分佈圖



註 1：ST 型旁及括號內的數字為分佈的菌株數。

註 2：醫院代號: N₁~N₇ 代表北台灣醫院；C₁~C₃ 代表中台灣醫院；S₁~S₆ 代表南台灣醫院；E₁ 代表東台灣醫院。

註 3：不包含新的 15 株 ST 型。

圖 15、2012~2015 年 6 月 VRE-fm 菌株經 eBRUST program 分析的結果及各醫院分佈的情況。

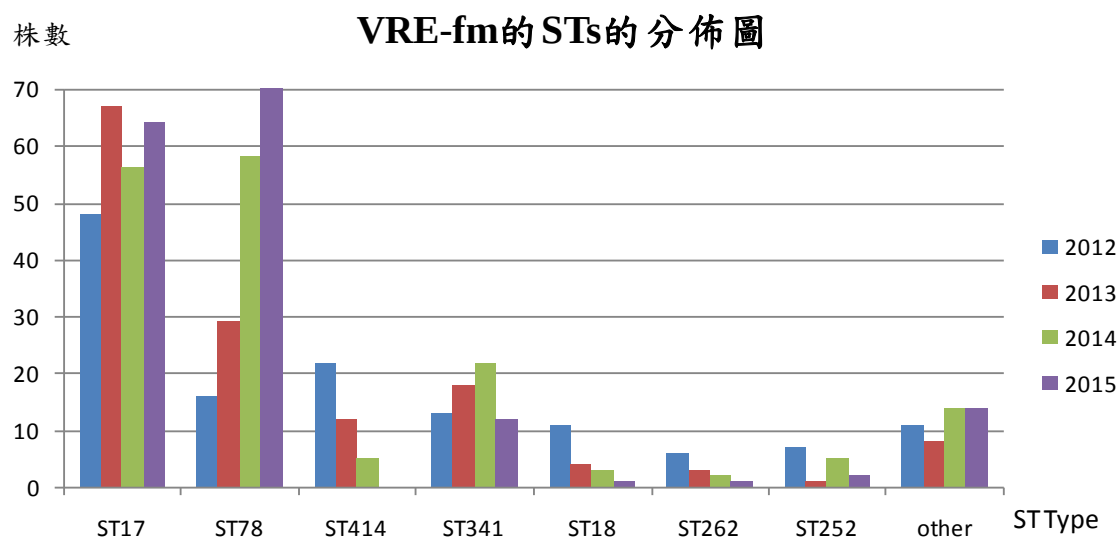


圖 16、2012~2015 年 6 月 VRE-fm 菌株的 STs 型流行的分佈圖

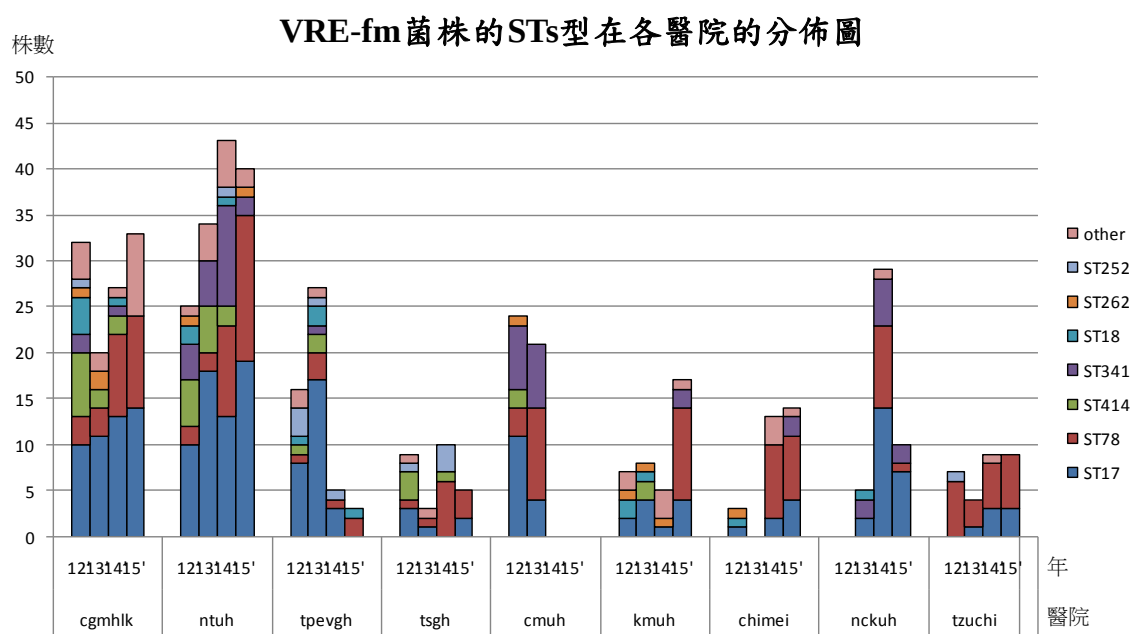


圖 17、VRE-fm 菌株的 STs 型在各醫院的分佈圖

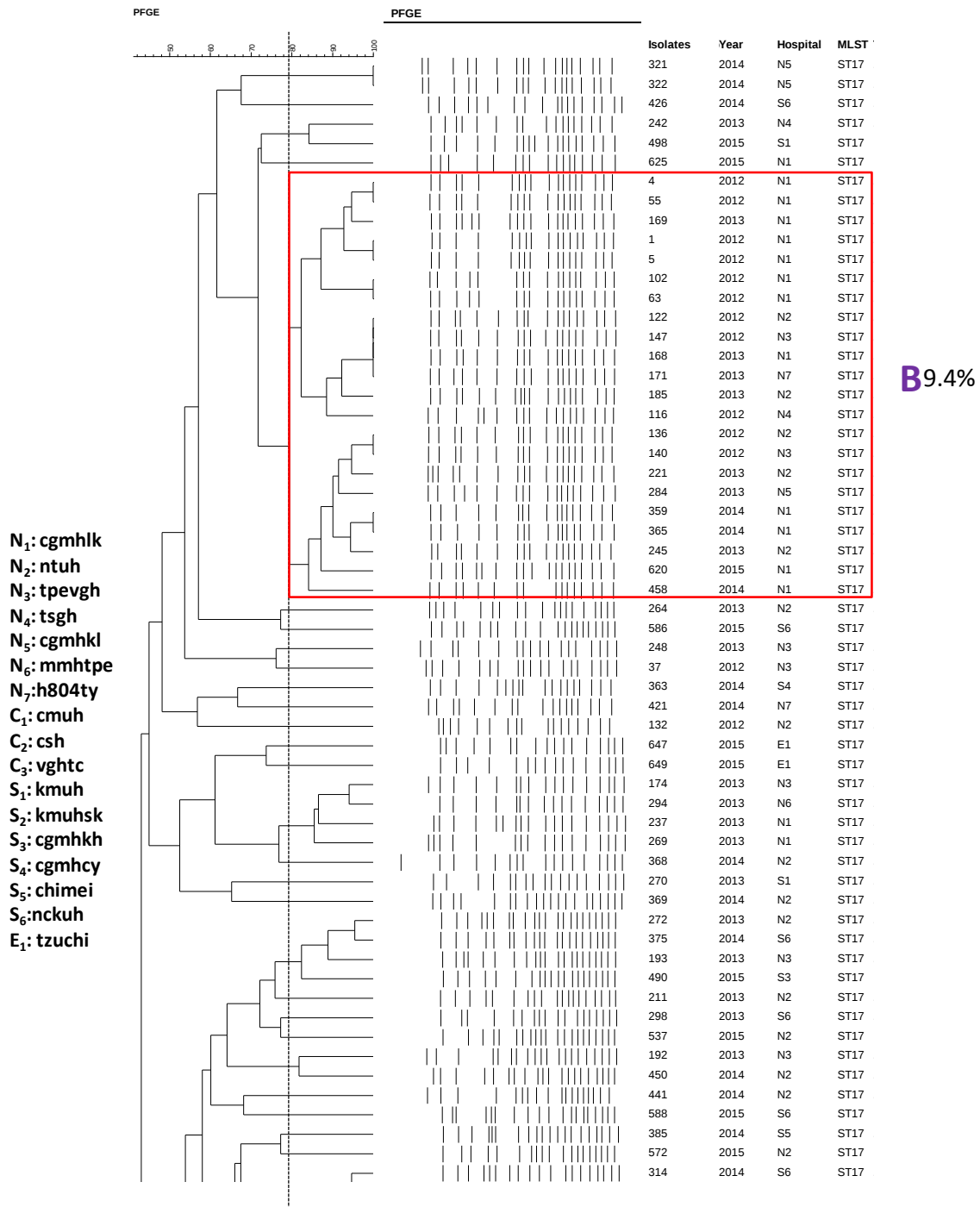


圖 18-1、2012~2015 年 6 月 ST17 之 PFGE (235 株)

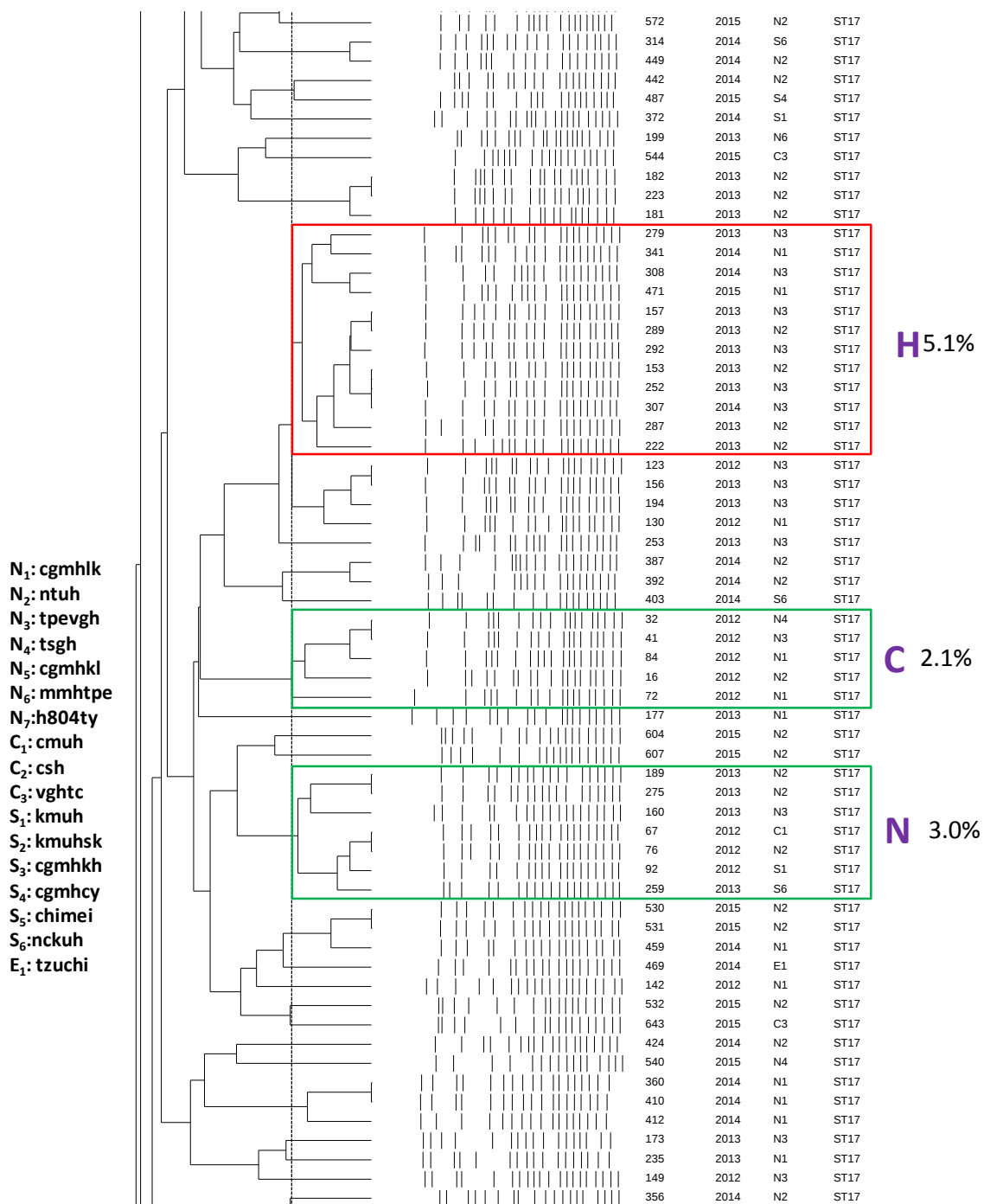


圖 18-2、2012~2015 年 6 月 ST17 之 PFGE (235 株)

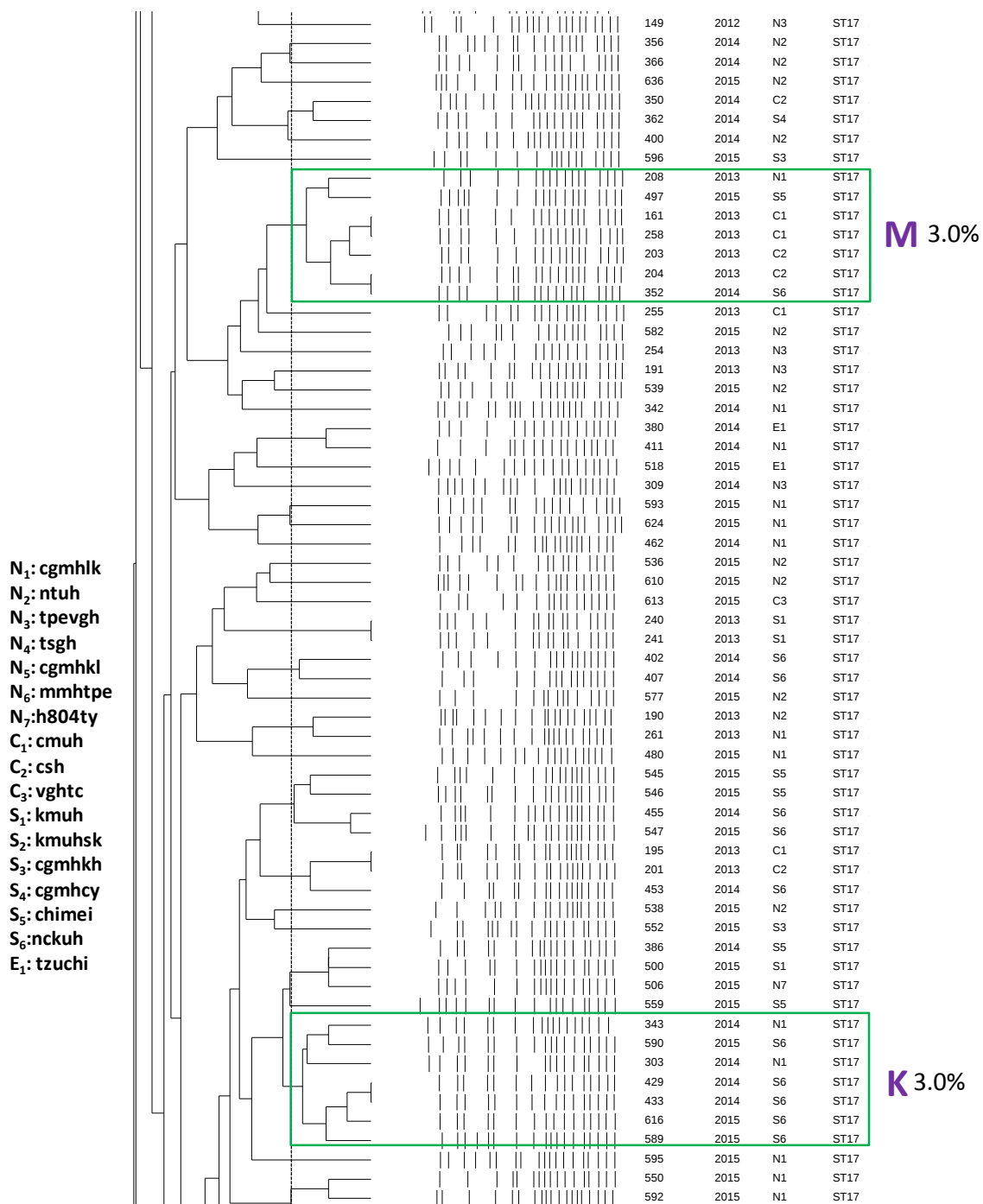


圖 18-3、2012~2015 年 6 月 ST17 之 PFGE (235 株)

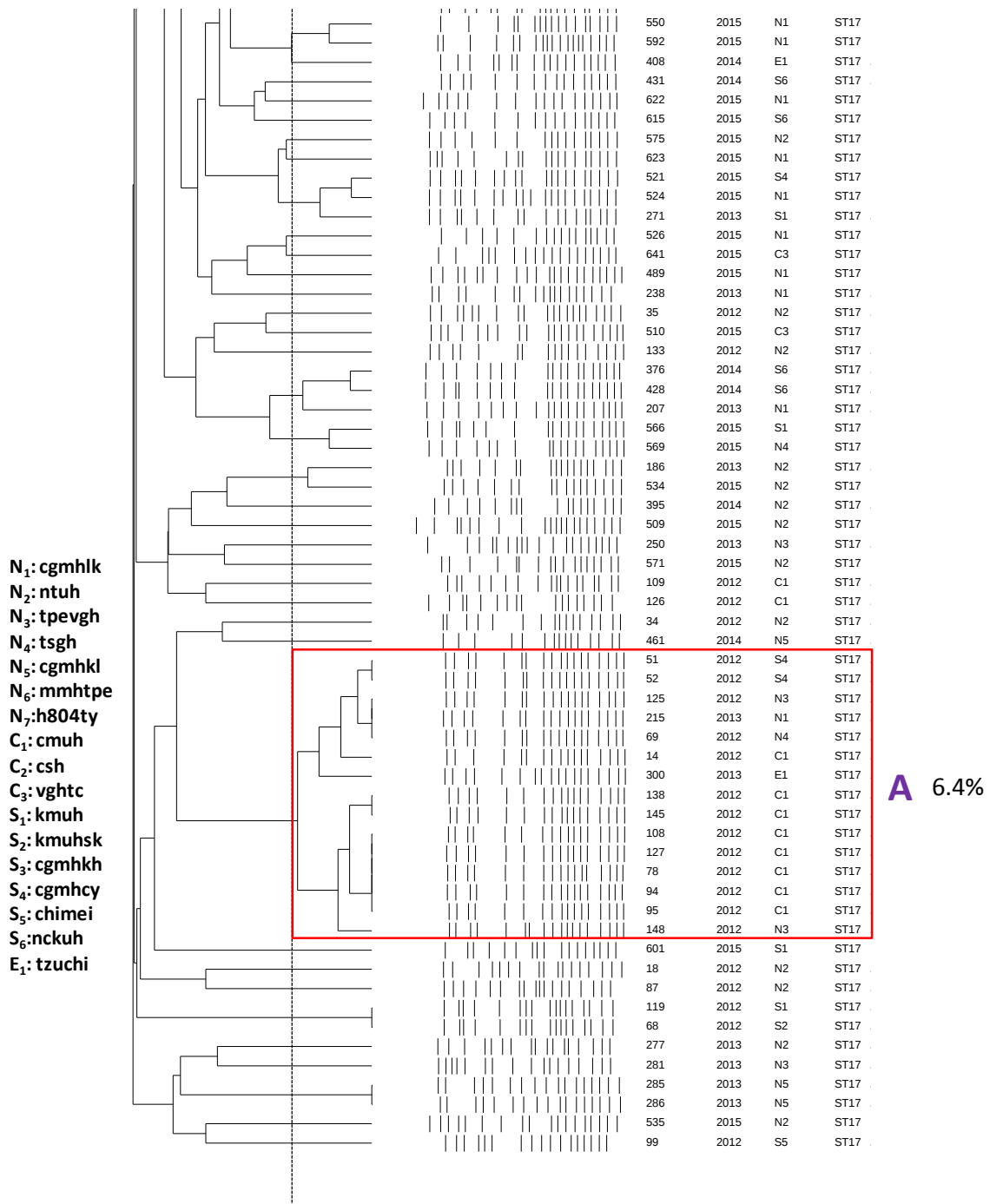


圖 18-4、2012~2015 年 6 月 ST17 之 PFGE (235 株)

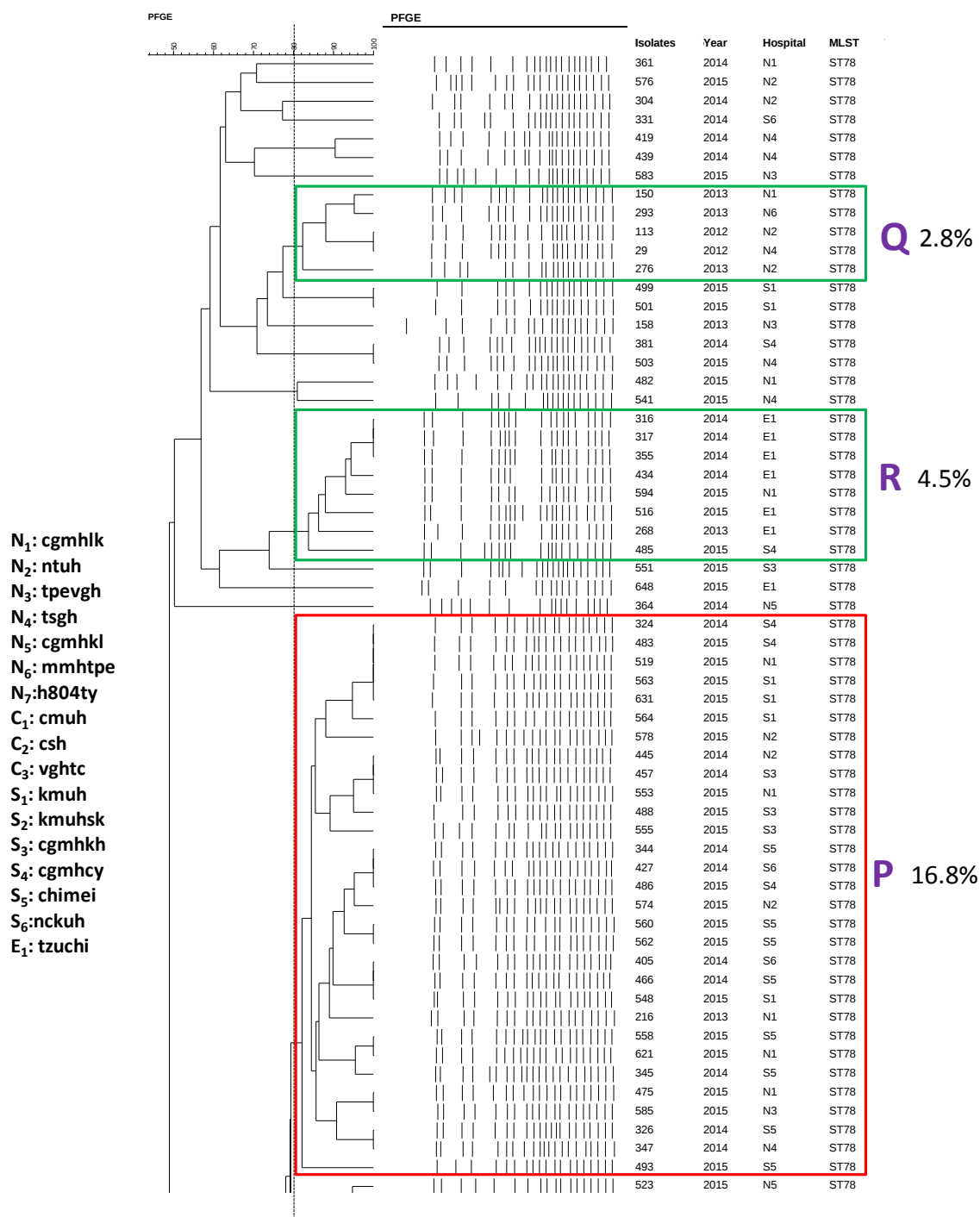


圖 19-1、2012~2015 年 6 月 ST78 之 PFGE(179 株)

N₁: cgmhik
N₂: ntuh
N₃: tpevgh
N₄: tsgh
N₅: cgmhkl
N₆: mmhtpe
N₇: h804ty
C₁: cmuh
C₂: csh
C₃: vghc
S₁: kmuh
S₂: kmuhsk
S₃: cgmhkh
S₄: cgmhcy
S₅: chimei
S₆: nckuh
E₁: tzuchi

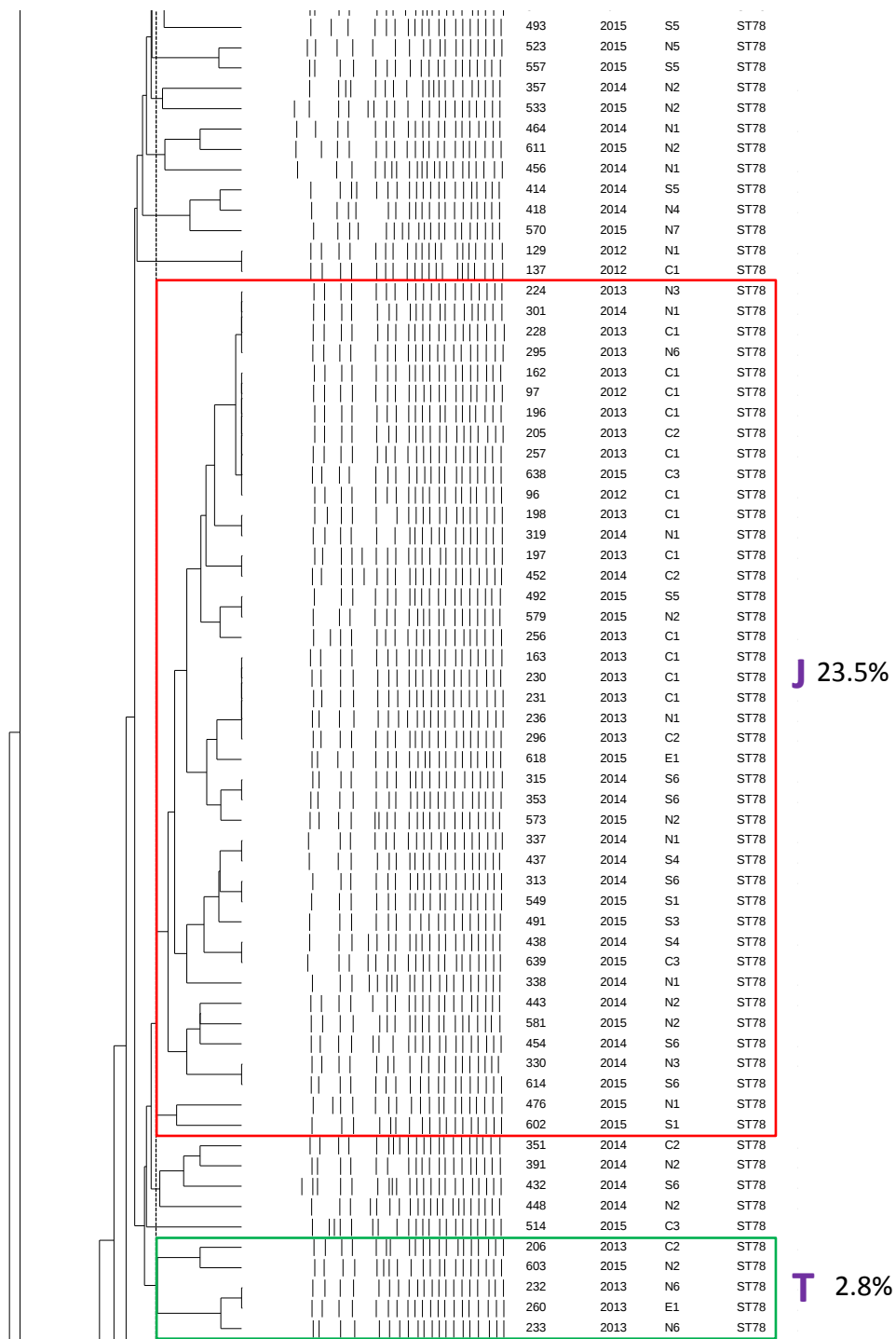
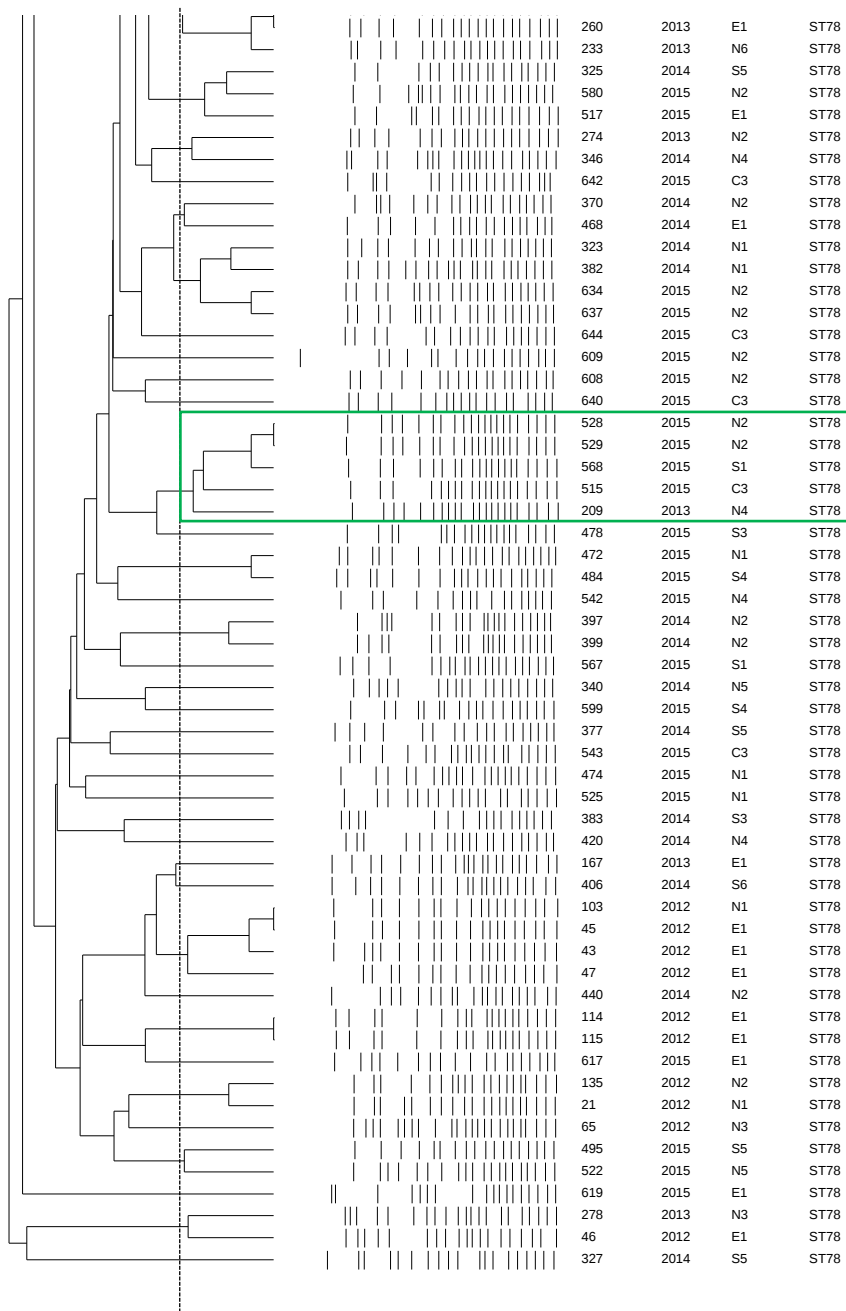


圖 19-2、2012~2015 年 6 月 ST78 之 PFGE (179 株)

N₁: cgmhik
N₂: ntuh
N₃: tpevgh
N₄: tsgh
N₅: cgmhkl
N₆: mmhtpe
N₇: h804ty
C₁: cmuh
C₂: csh
C₃: vghctc
S₁: kmuh
S₂: kmuhsk
S₃: cgmhkh
S₄: cgmhcy
S₅: chimei
S₆: nckuh
E₁: tzuchi



S 2.8%

圖 19-3、2012~2015 年 6 月 ST78 之 PFGE (179 株)

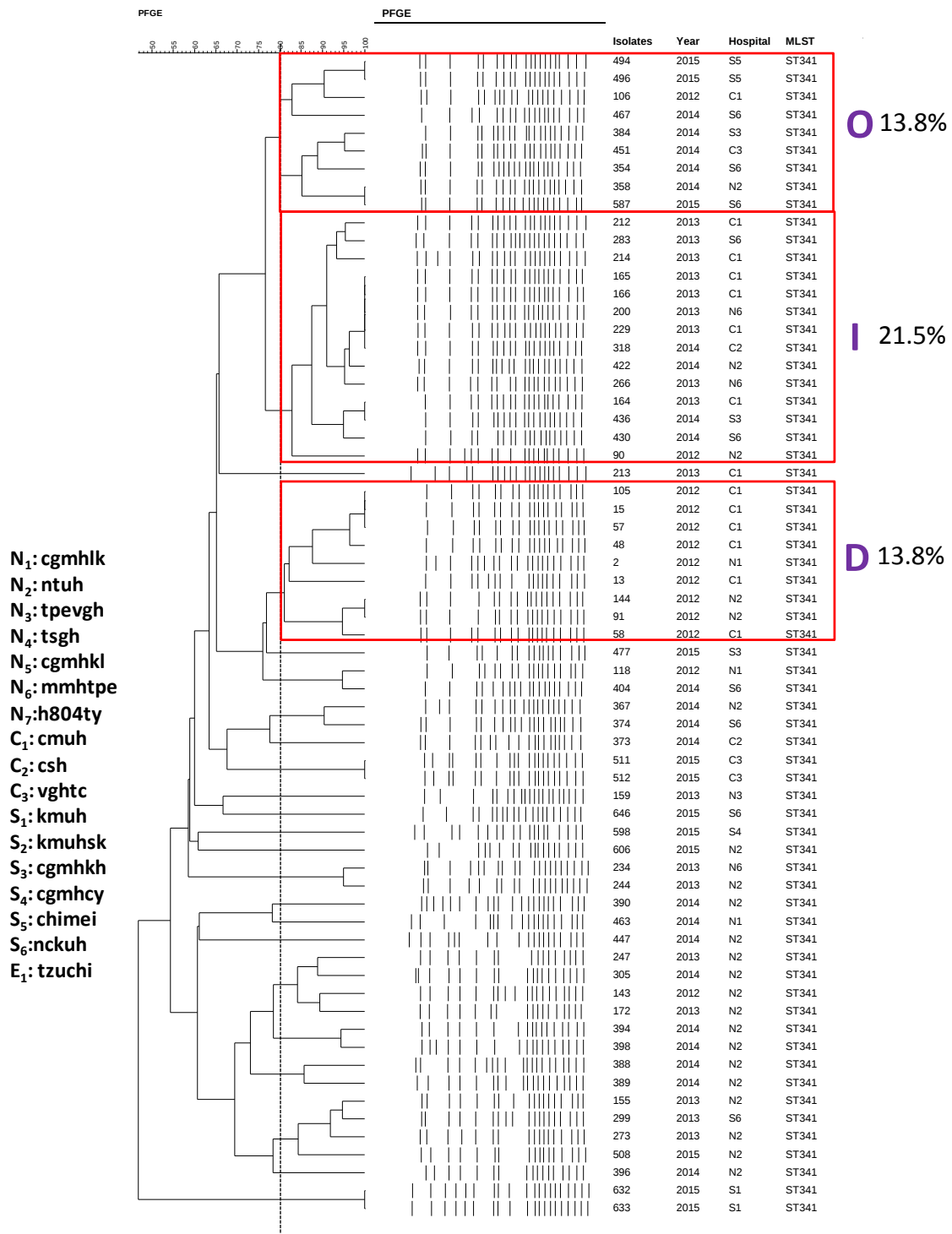


圖 20、2012~2015 年 6 月 ST341 之 PFGE(65 株)

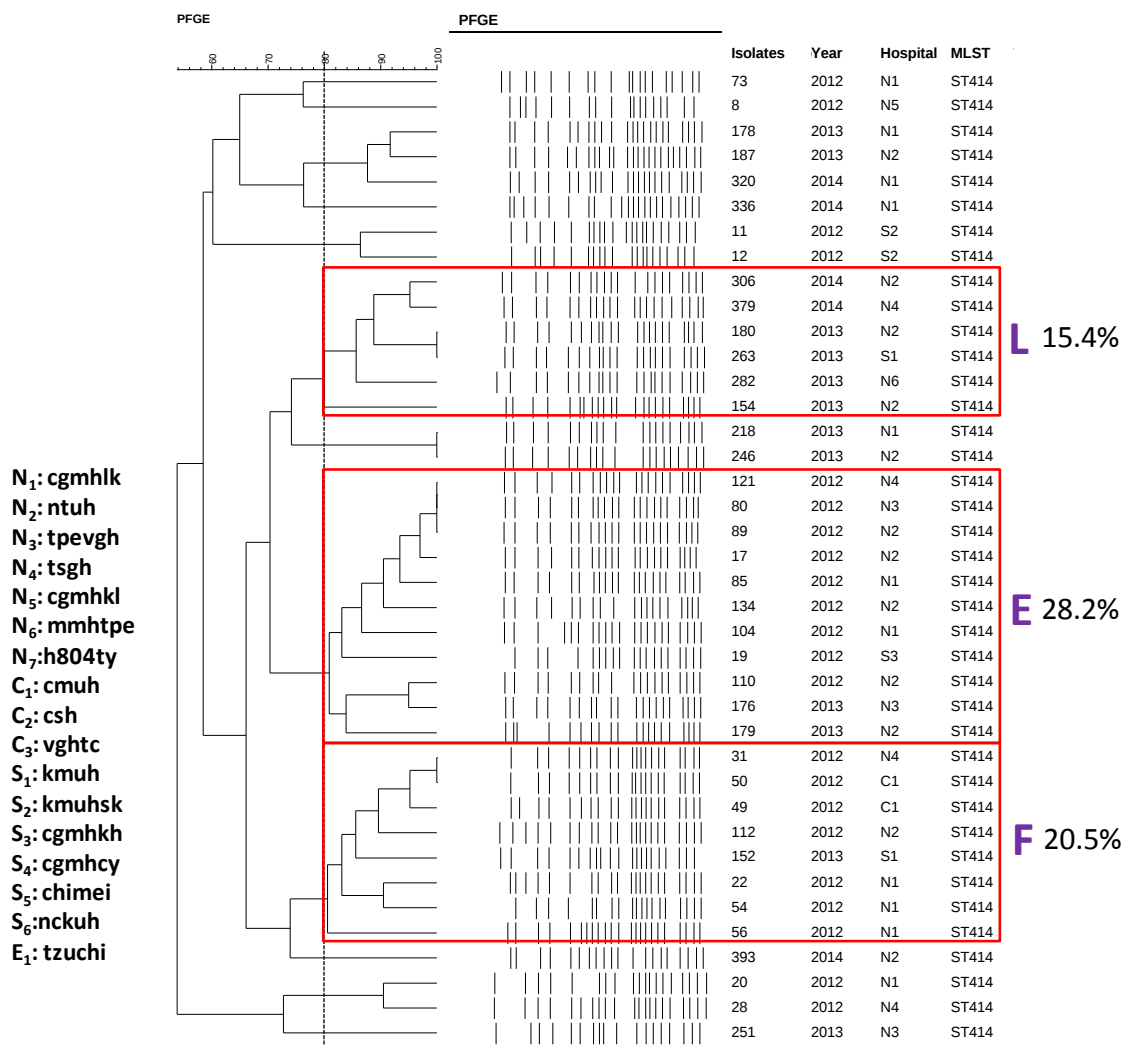


圖 21、2012~2015 年 6 月 ST414 之 PFGE(39 株)

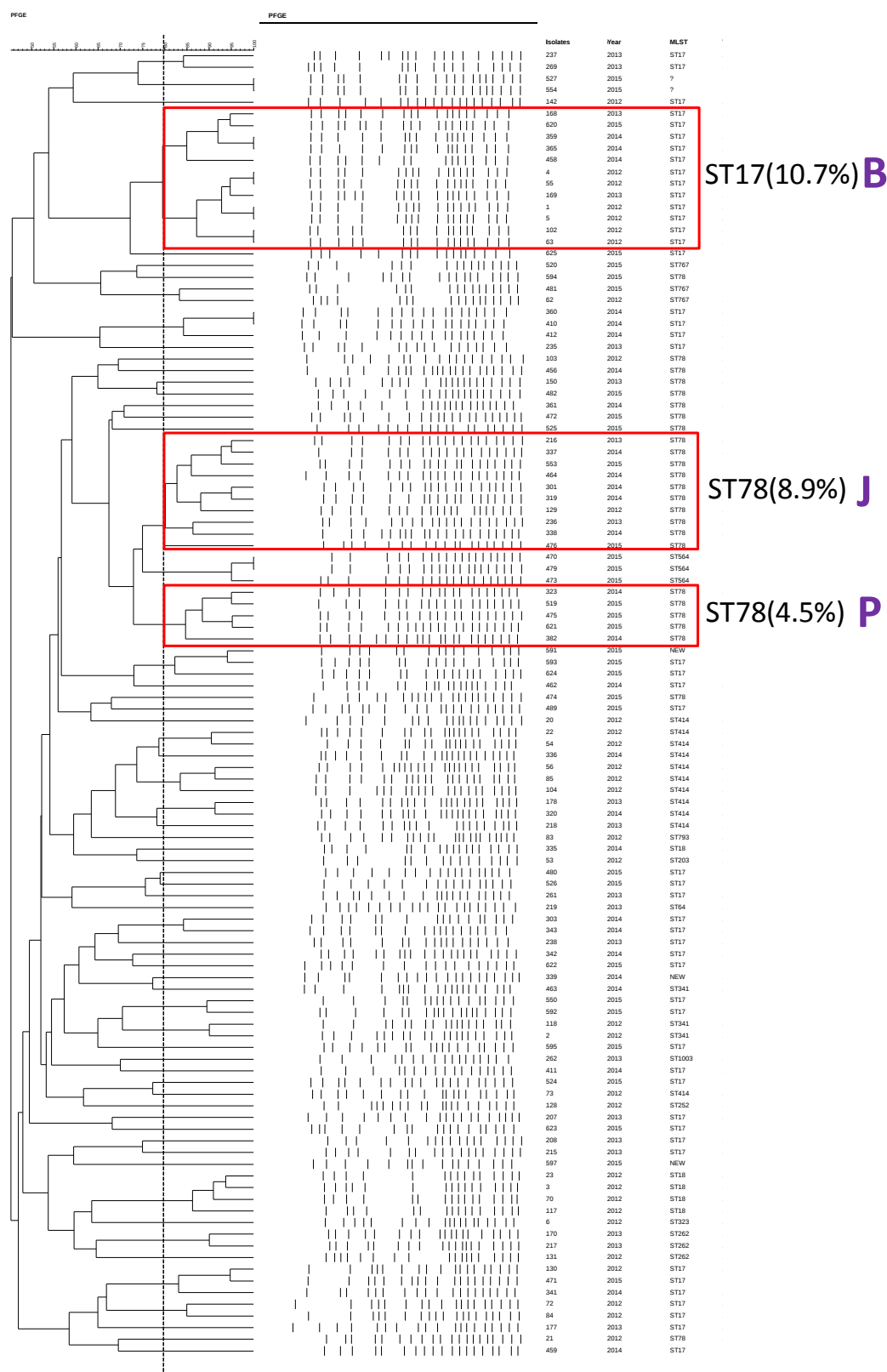


圖 22、2012~2015 年 6 月 cgmlhk 之 PFGE (112 株)

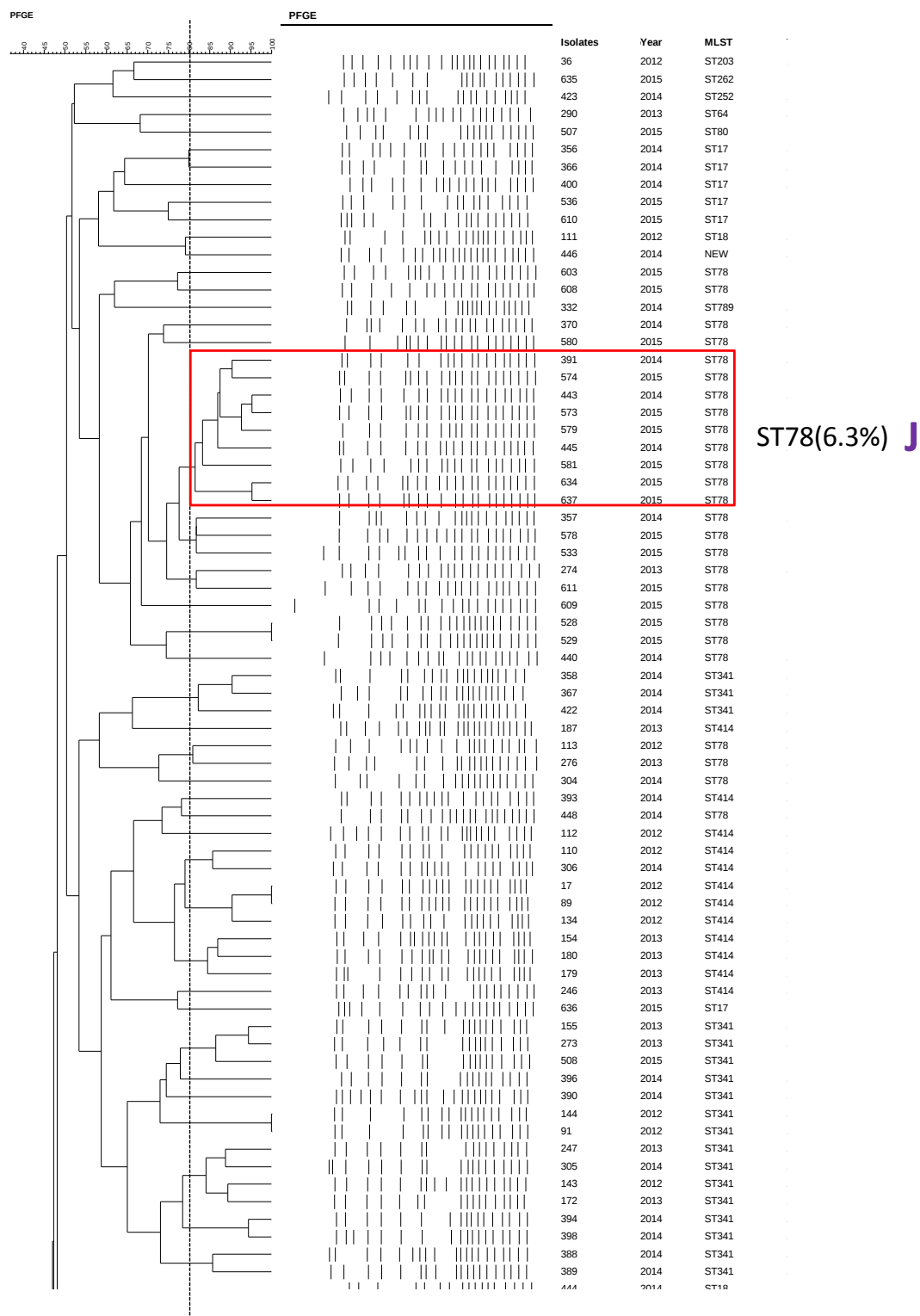


圖 23-1、2012~2015 年 6 月 ntuh 之 PFGE (142 株)

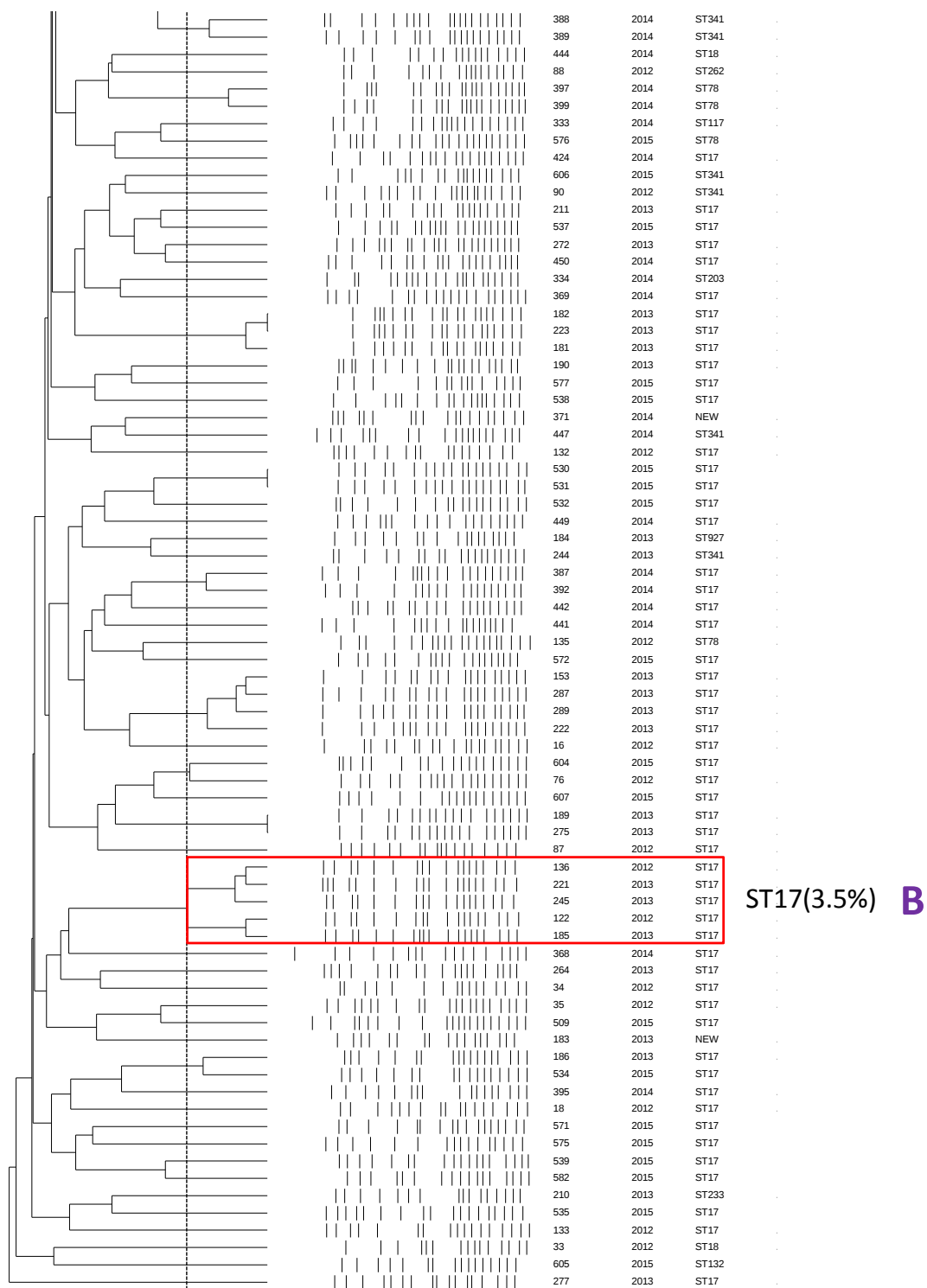


圖 23-2、2012~2015 年 6 月 ntuh 之 PFGE (142 株)

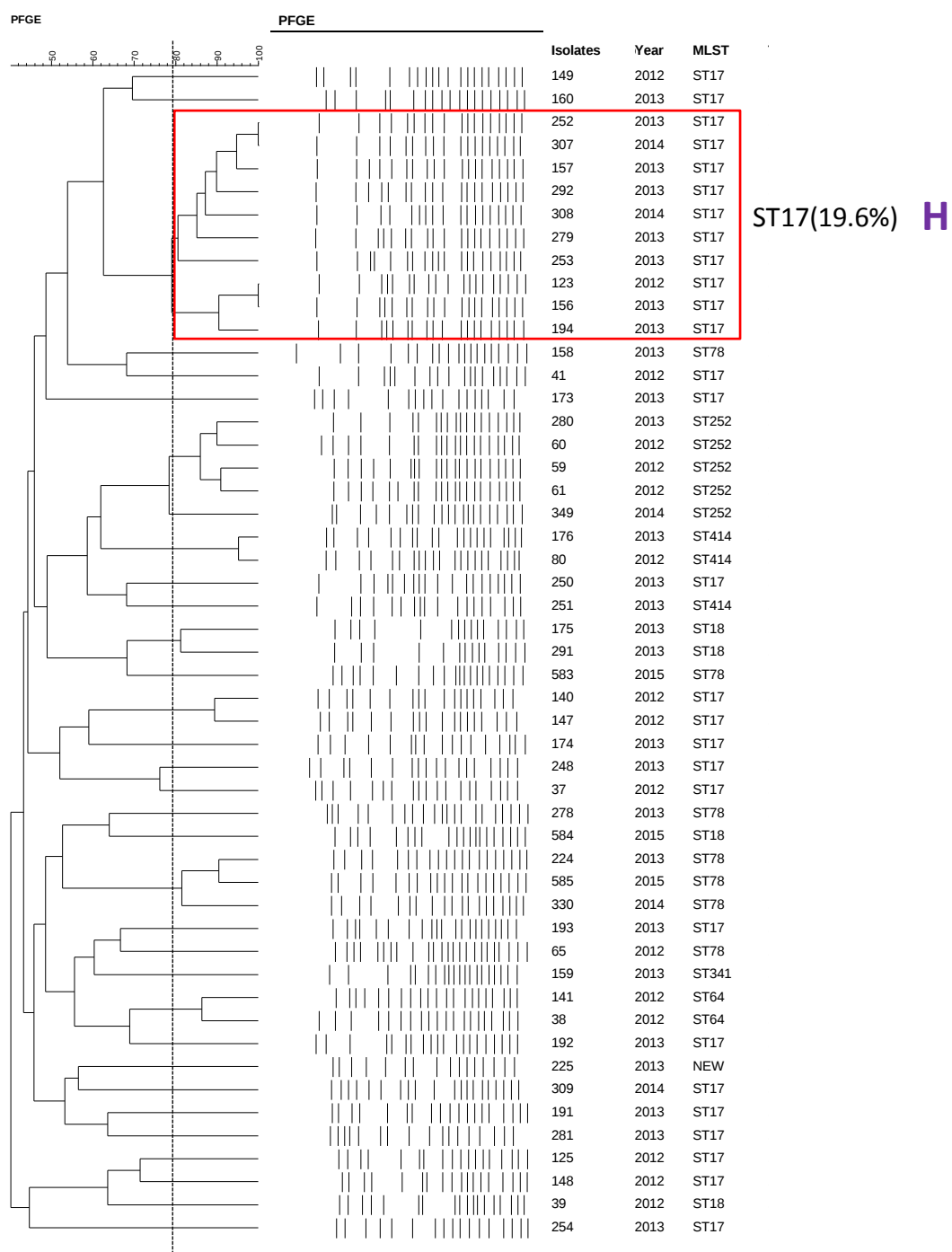


圖 24、2012~2015 年 6 月 tpevgh 之 PFGE (51 株)

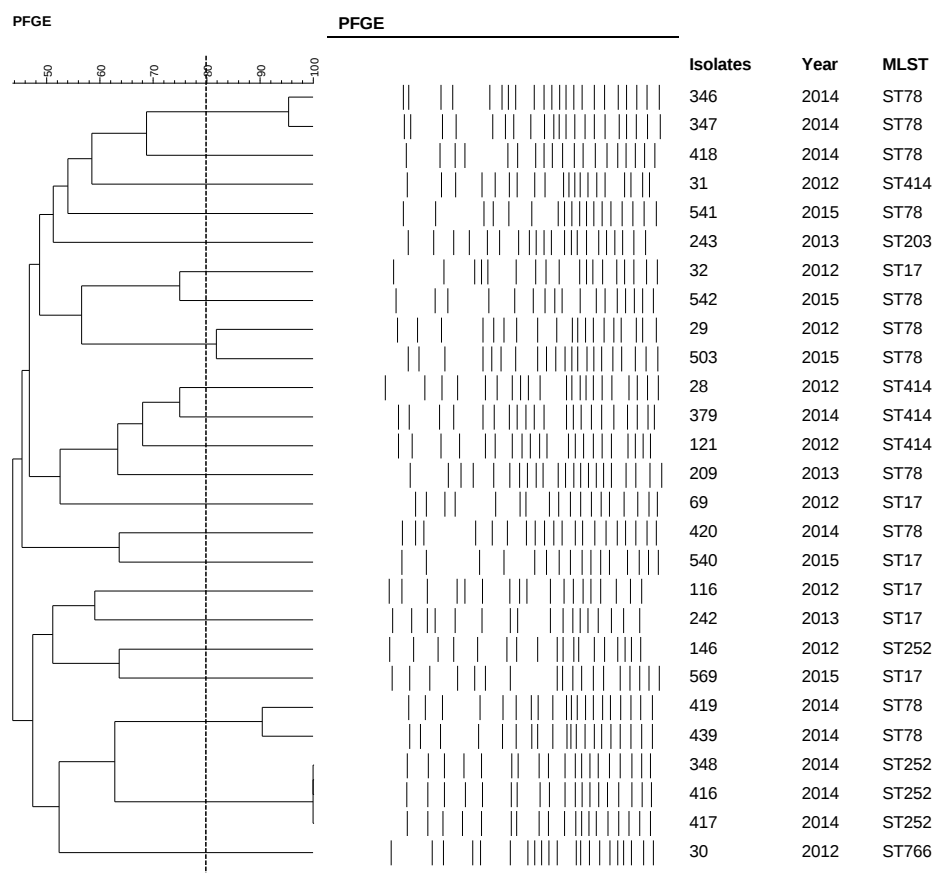


圖 25、2012~2015 年 6 月 tsgh 之 PFGE(27 株)

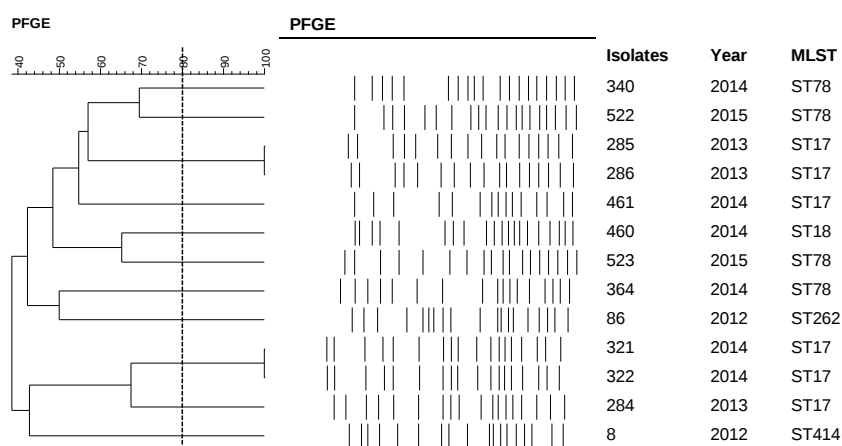


圖 26、2012~2015 年 6 月 cgmhkl 之 PFGE (13 株)

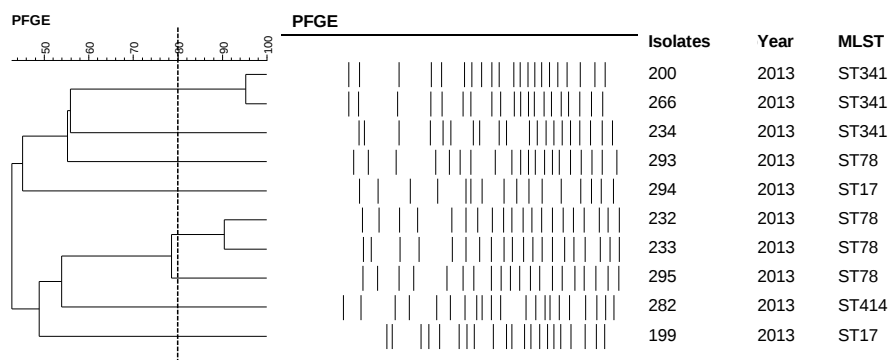


圖 27、2013~2015 年 6 月 mmhtpe 之 PFGE (10 株)

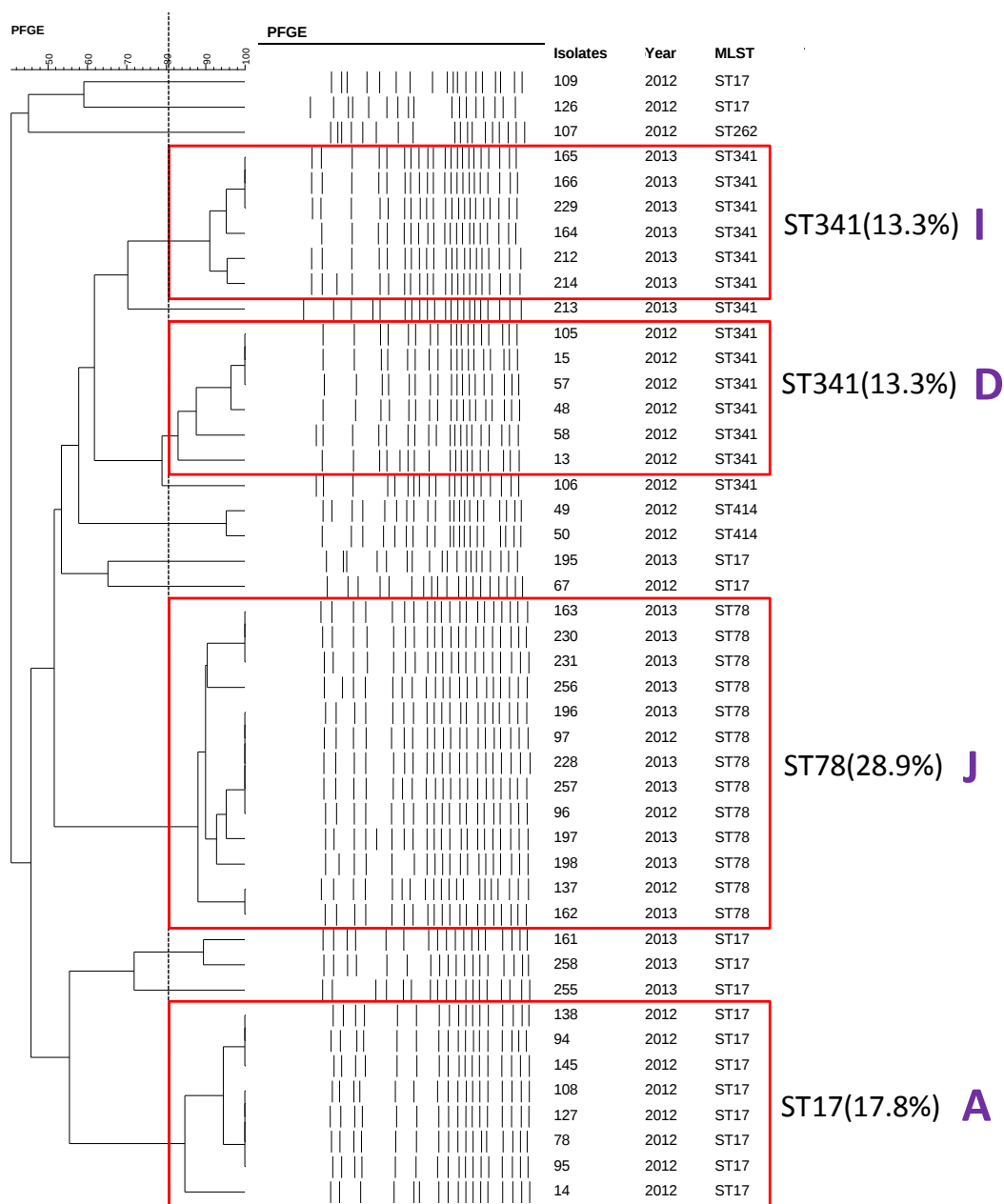


圖 28、2012~2013 年 6 月 cmuh 之 PFGE(45 株)

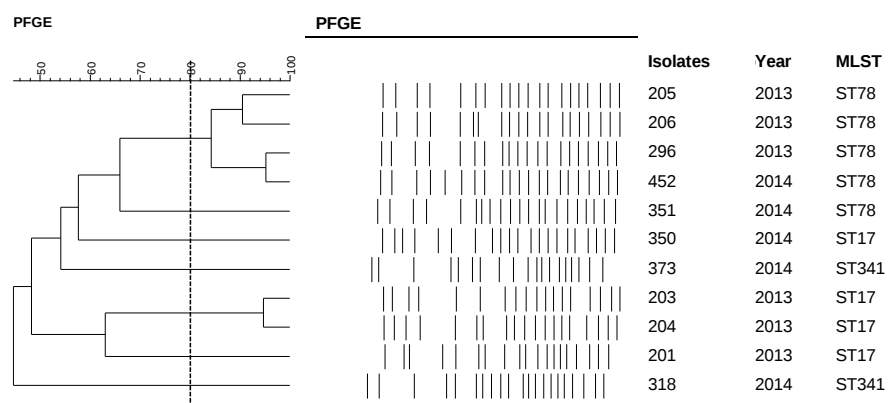


圖 29、2013~2015 年 6 月 csh 之 PFGE (11 株)

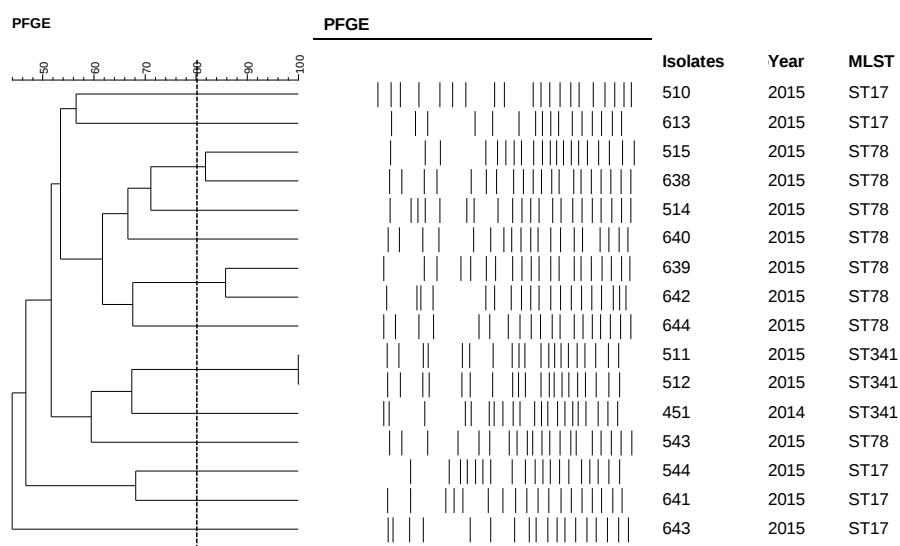


圖 30、2014~2015 年 6 月 vghtc 之 PFGE (16 株)

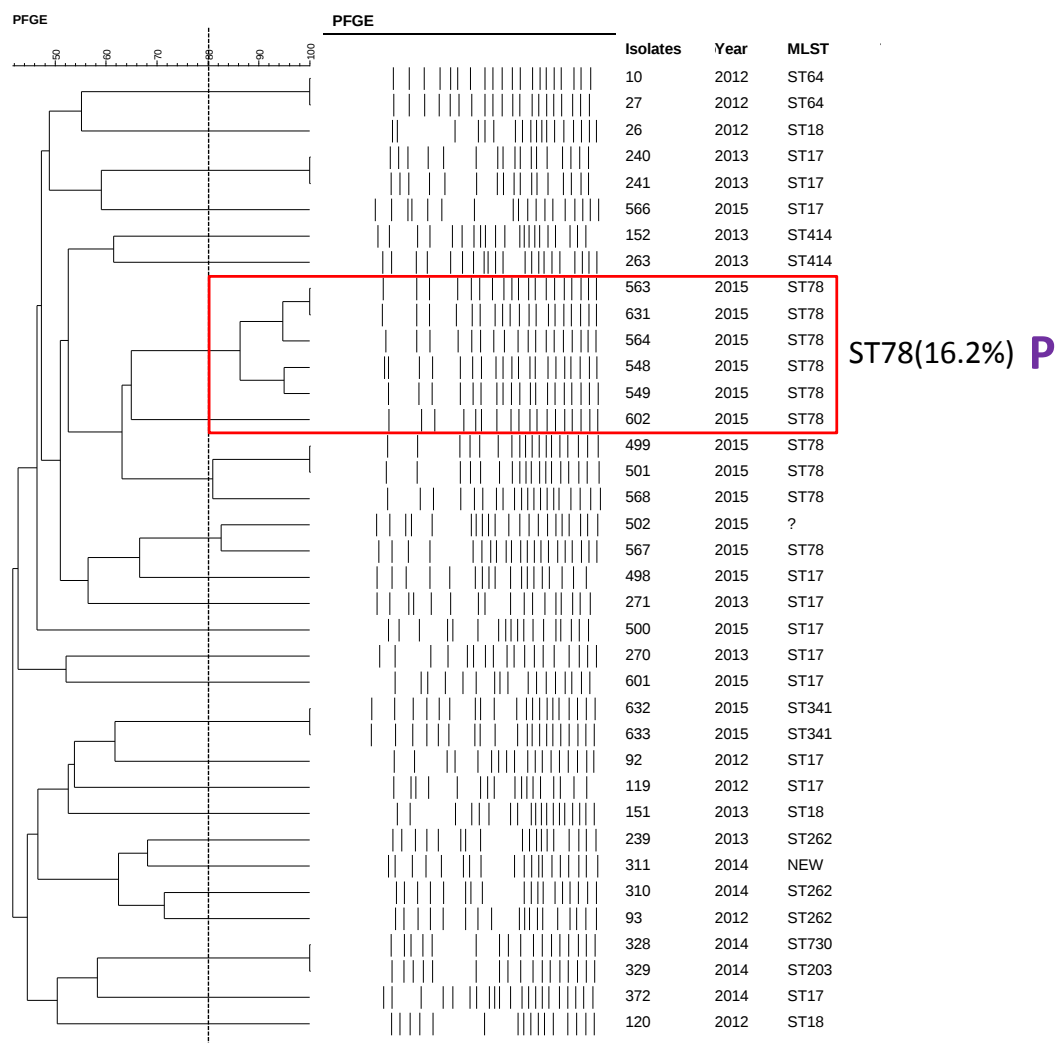


圖 31、2012~2015 年 6 月 kmuh 之 PFGE (37 株)

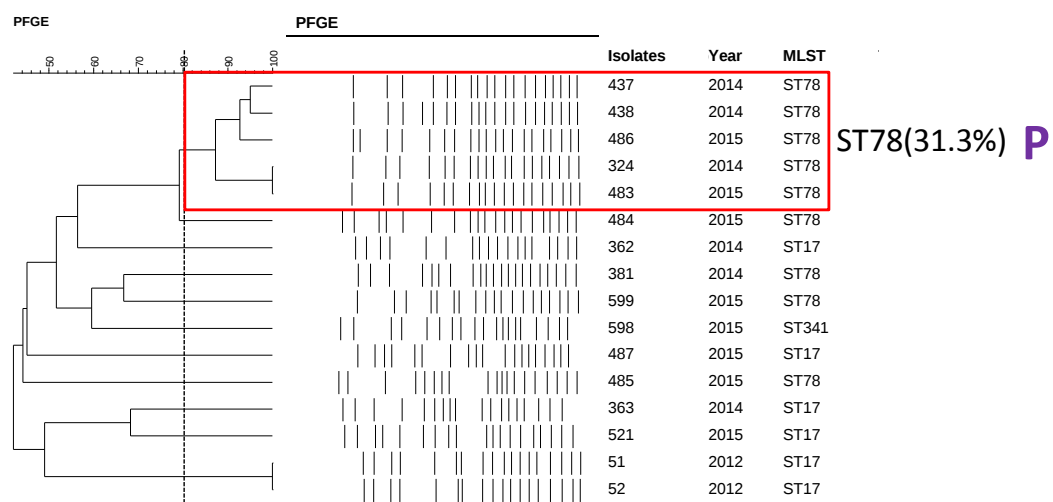


圖 32、2012~2015 年 6 月 cgmhcy 之 PFGE (16 株)

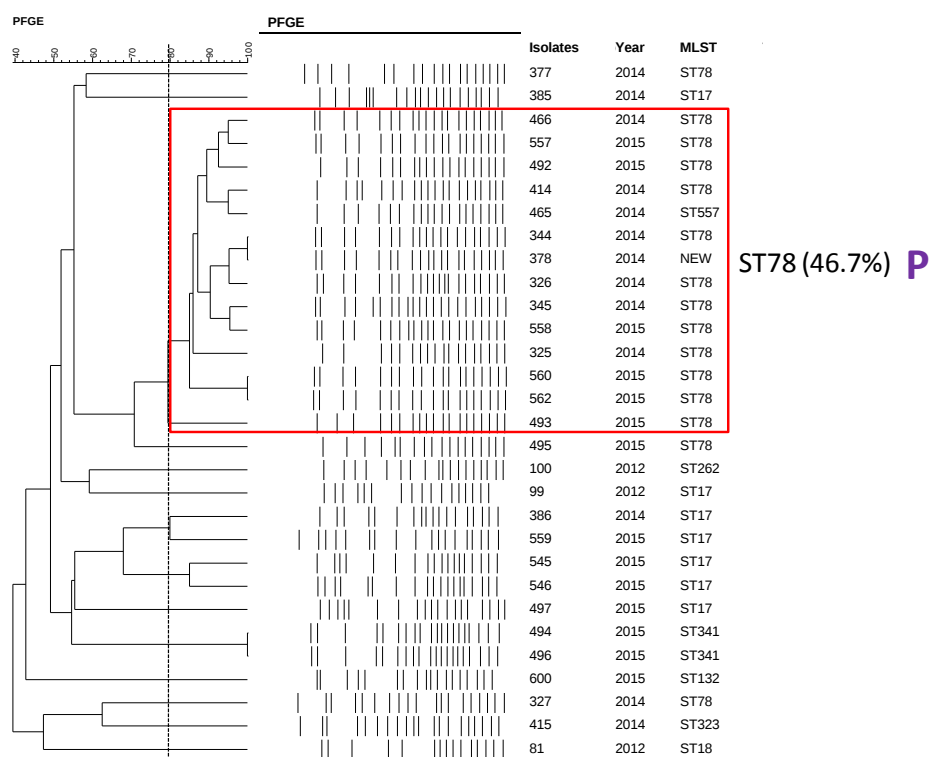


圖 33、2012~2015 年 6 月 chimei 之 PFGE (30 株)

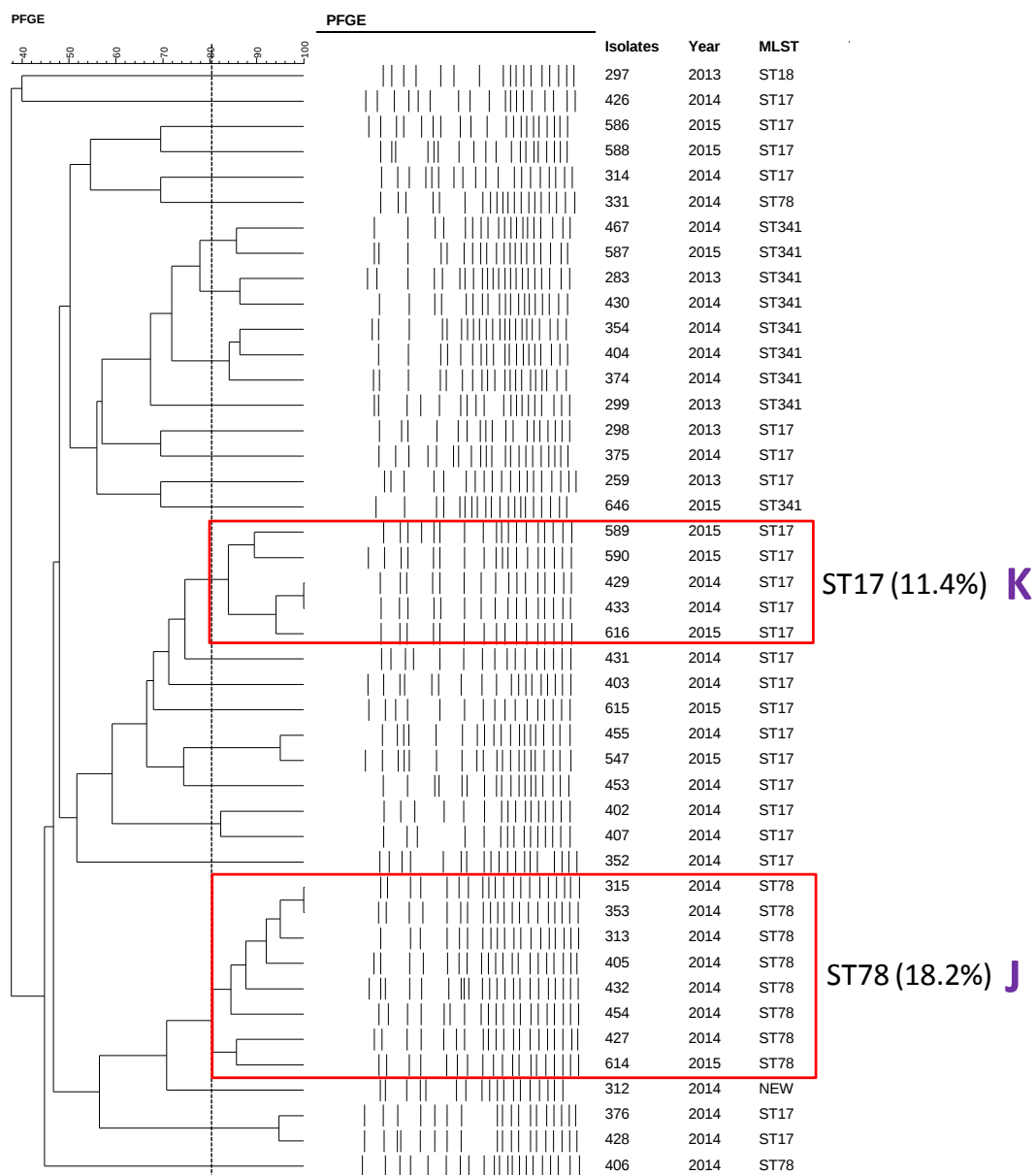


圖 34、2013~2015 年 6 月 nukuh 之 PFGE (44 株)

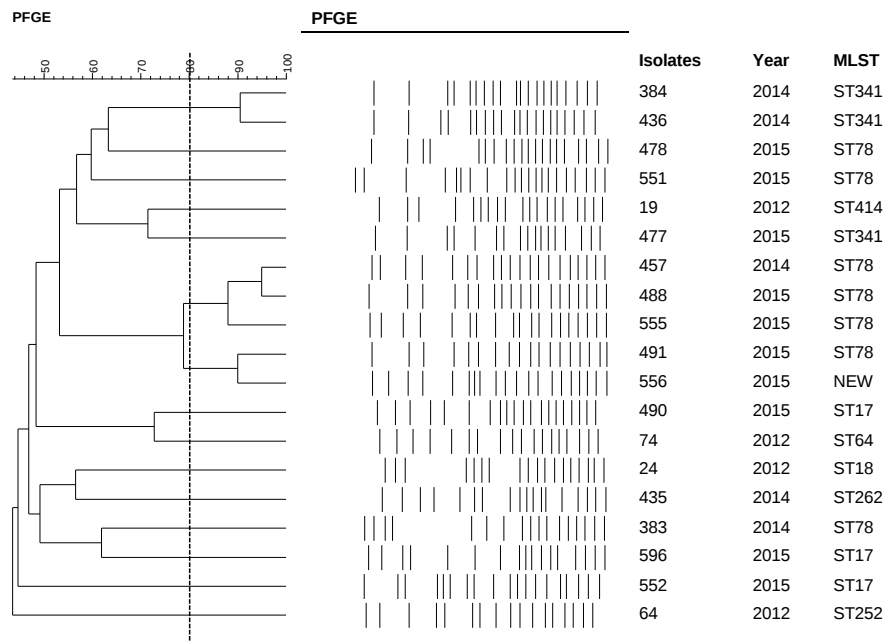


圖 35、2012~2015 年 6 月 cgmlhkh 之 PFGE (19 株)

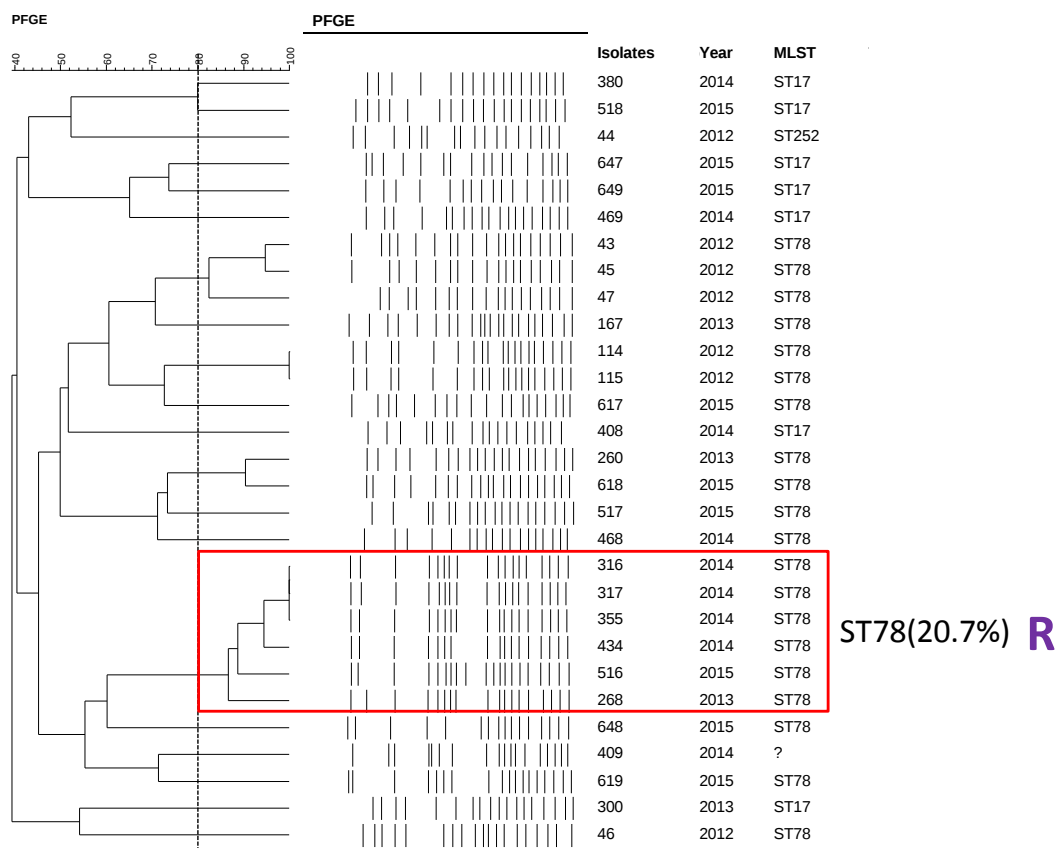


圖 36、2012~2015 年 6 月 tzuci 之 PFGE (29 株)

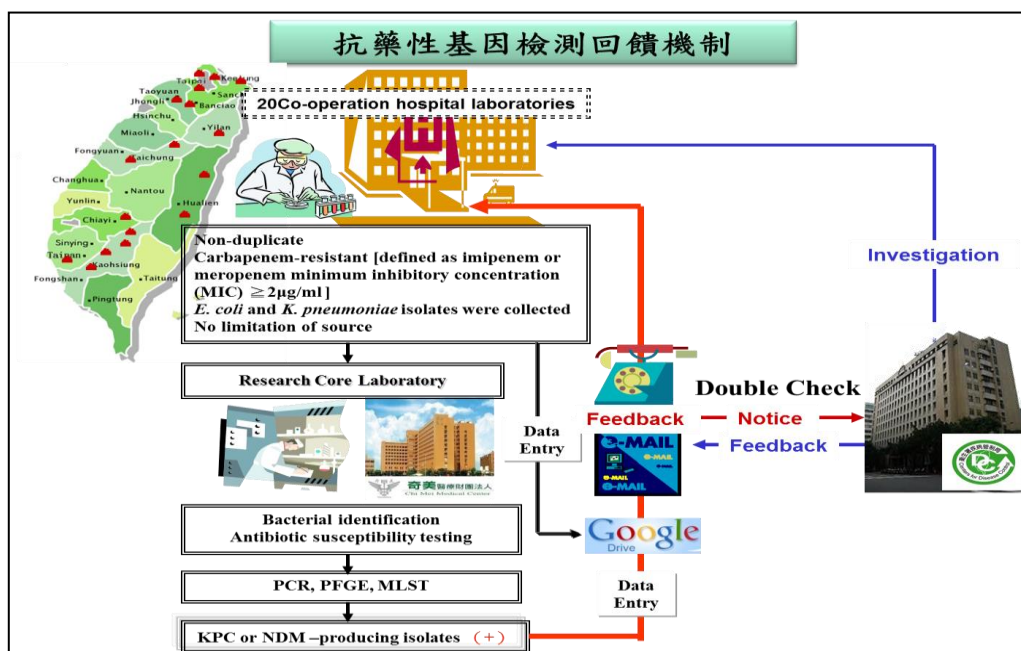


圖 37、抗藥性基因檢測回饋機制圖

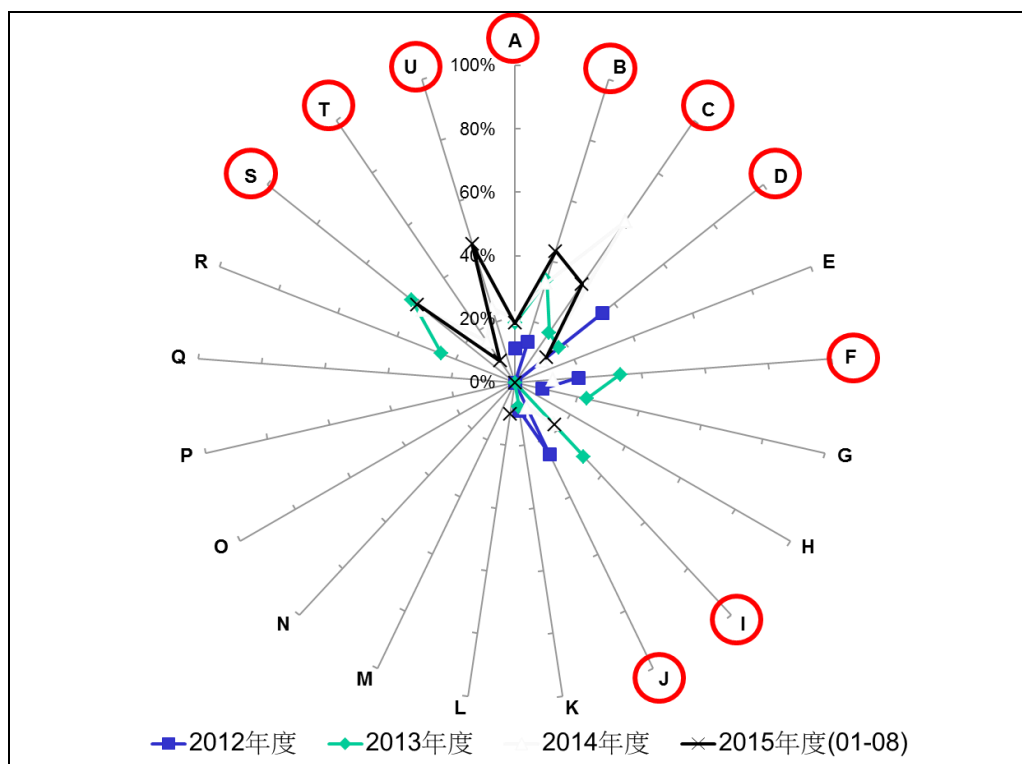


圖 38、KPC 總檢出率趨勢出現警訊之醫院

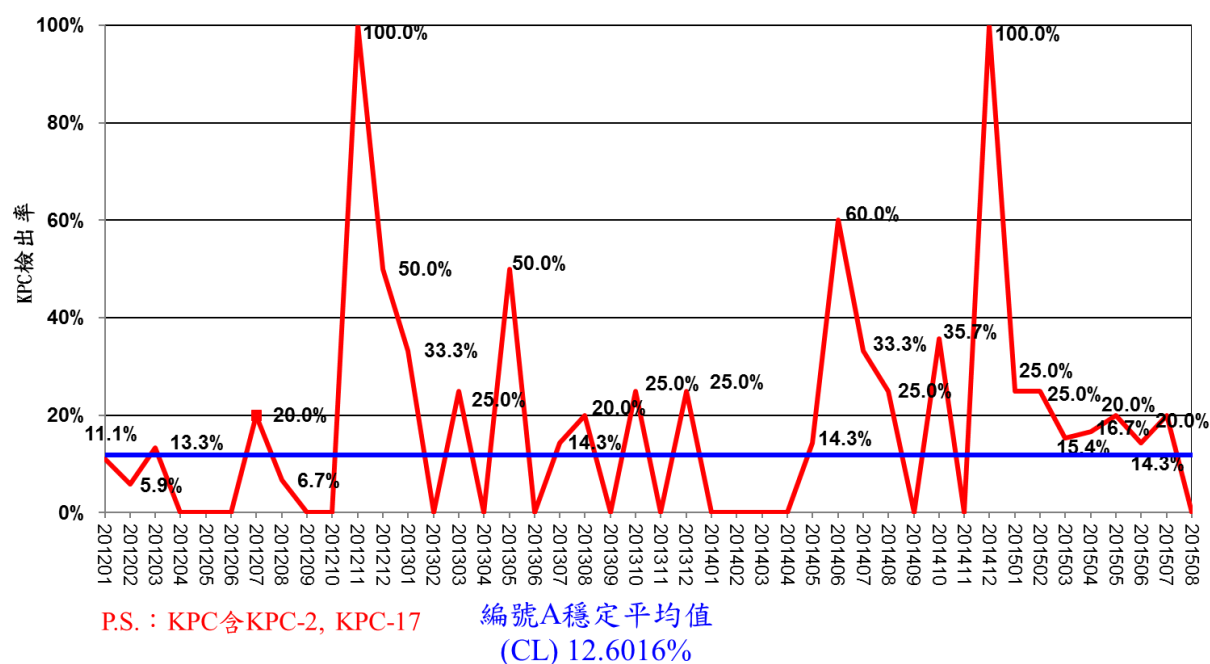


圖 39、編號 A 醫院 KPC 檢出率之趨勢分析圖

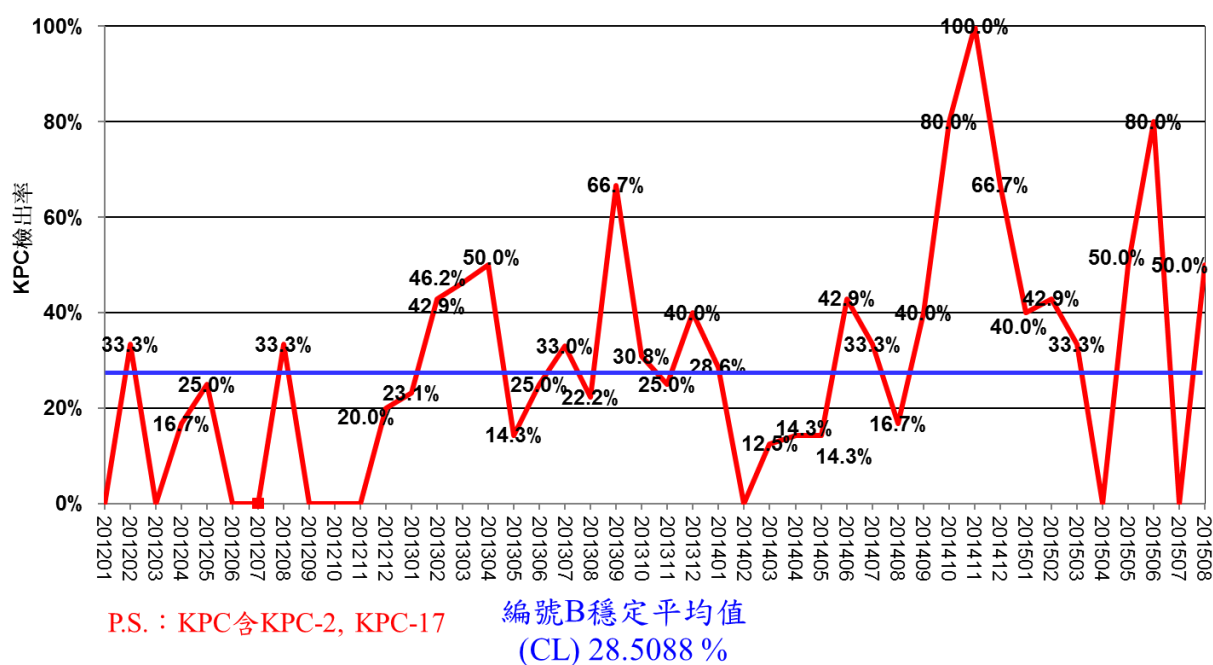


圖 40、編號 B 醫院 KPC 檢出率之趨勢分析圖

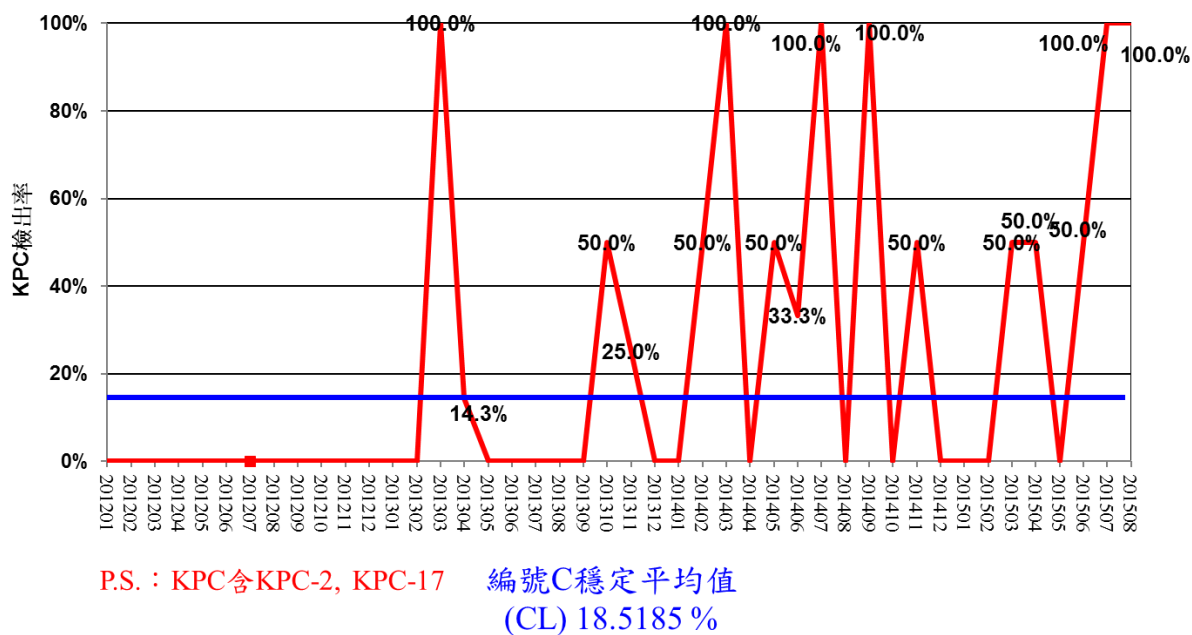


圖 41、編號 C 醫院 KPC 檢出率之趨勢分析圖

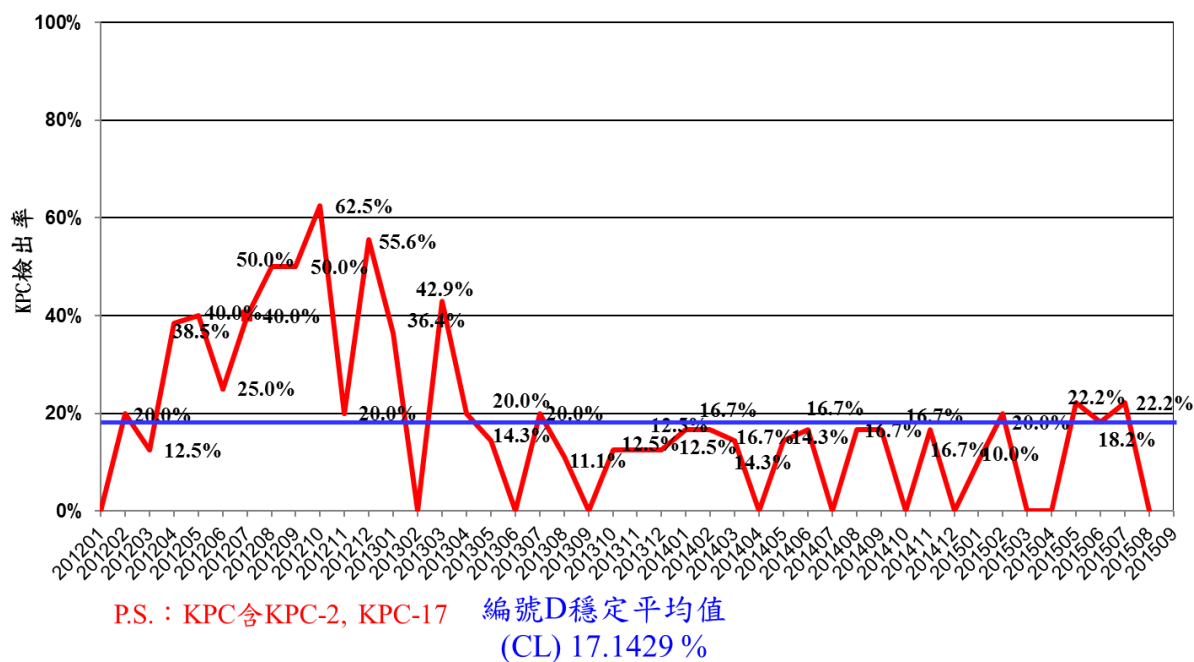


圖 42、編號 D 醫院 KPC 檢出率之趨勢分析圖

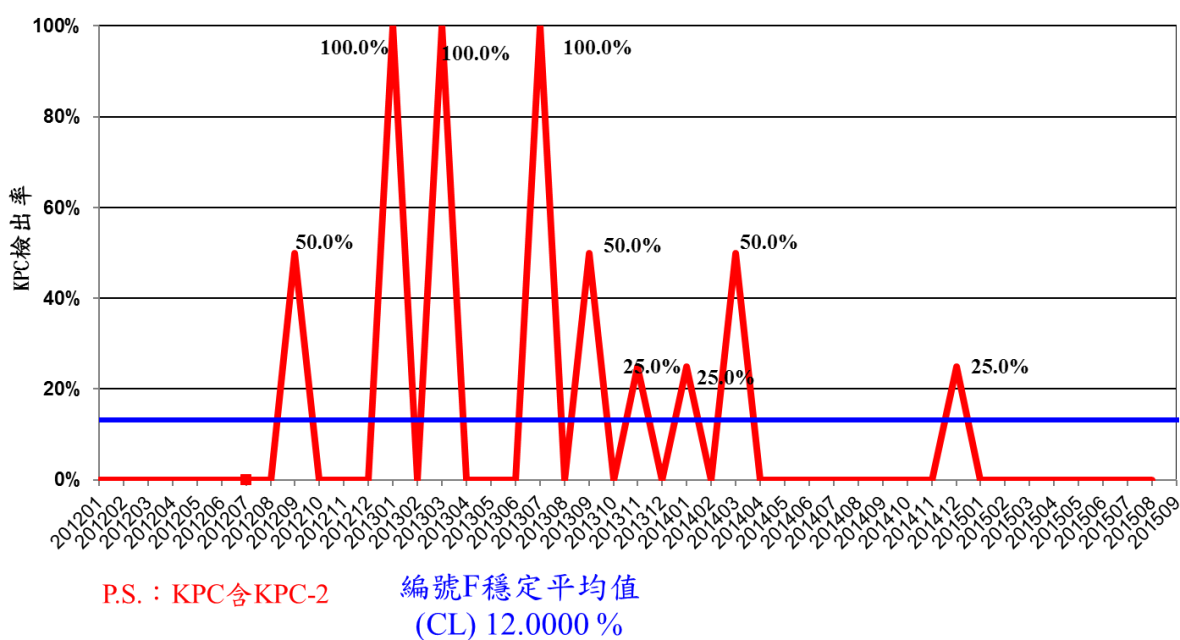


圖 43、編號 F 醫院 KPC 檢出率之趨勢分析圖

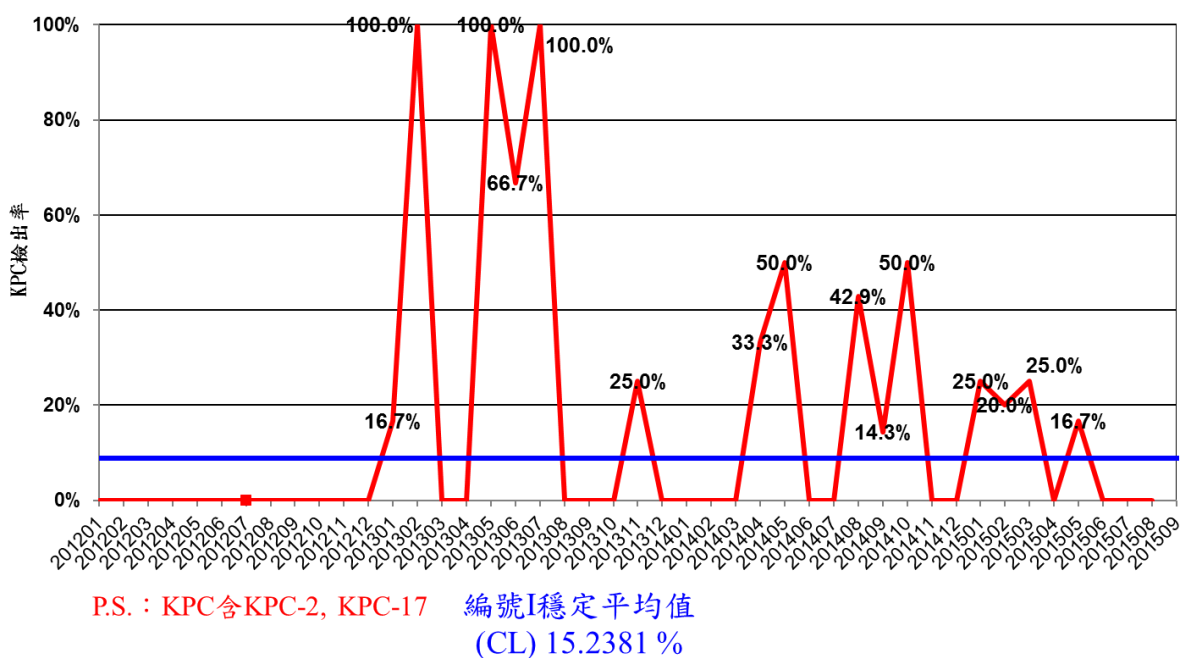


圖 44、編號 I 醫院 KPC 檢出率之趨勢分析圖

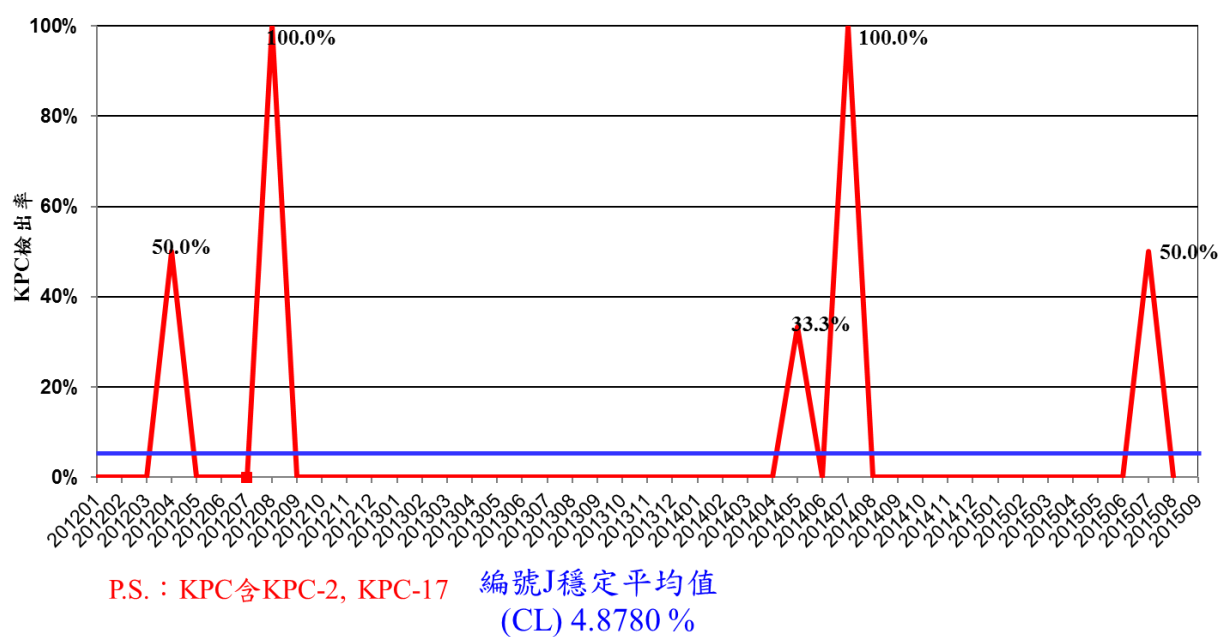


圖 45、編號 J 醫院 KPC 檢出率之趨勢分析圖

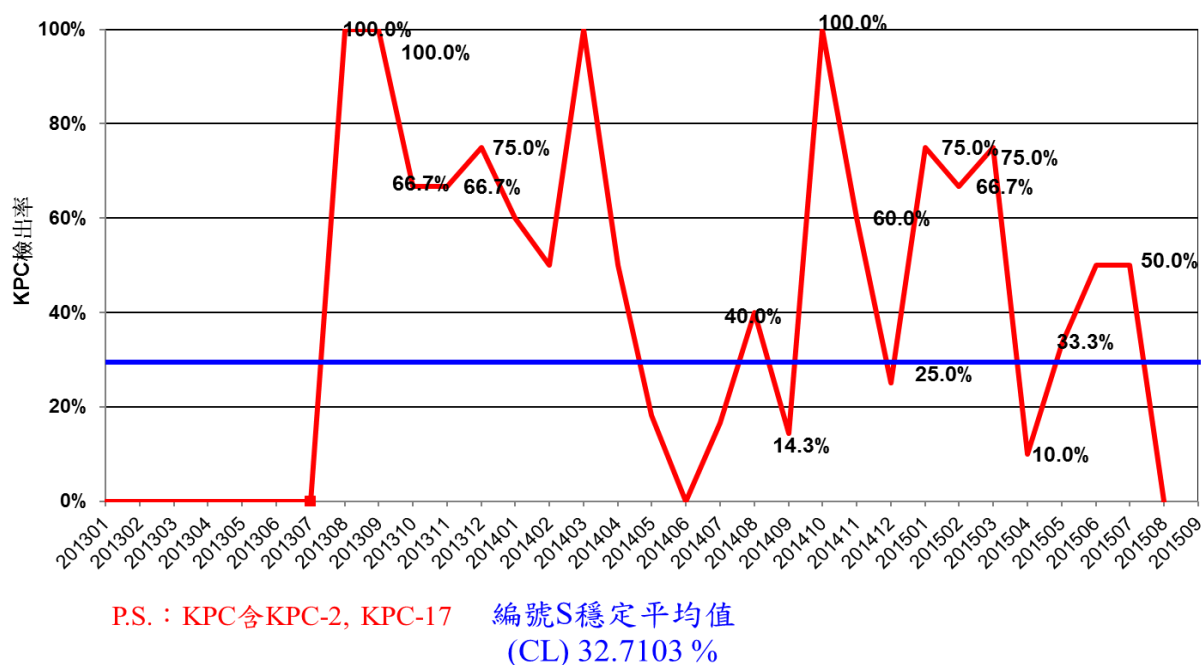


圖 46、編號 S 醫院 KPC 檢出率之趨勢分析圖

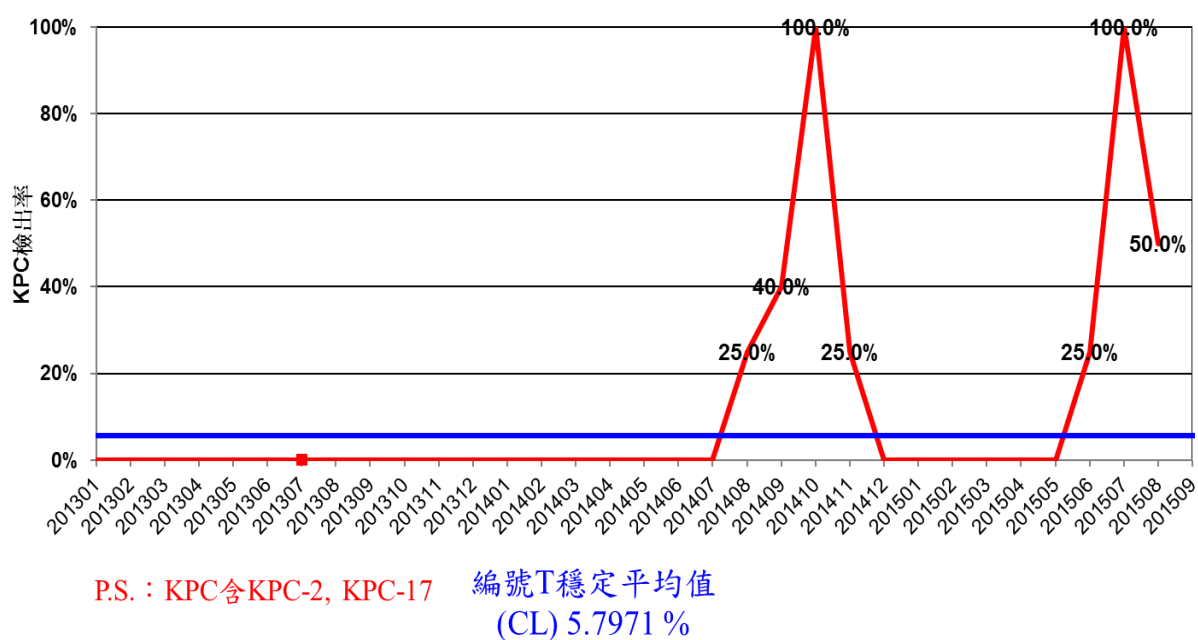


圖 47、編號 T 醫院 KPC 檢出率之趨勢分析圖

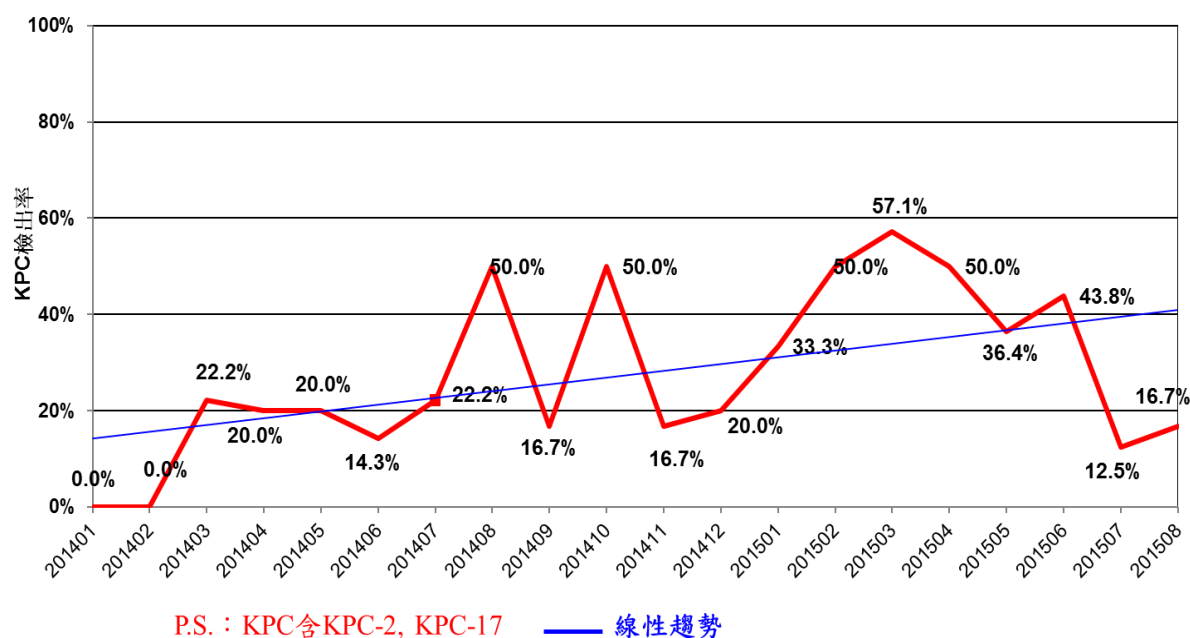


圖 48、編號 U 醫院 KPC 檢出率之趨勢分析圖

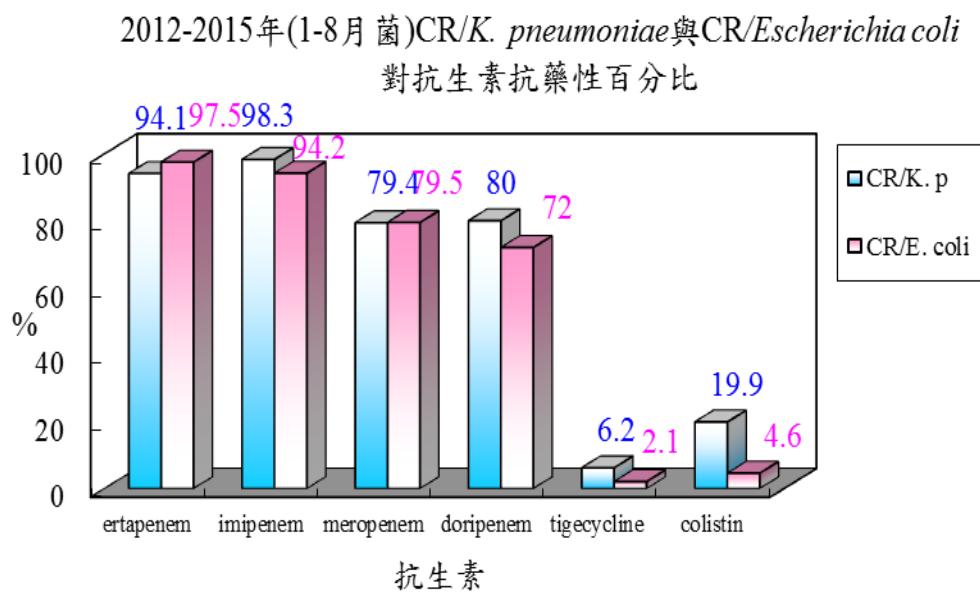


圖 49、WHONET 統計軟體分析圖_2012-2015 年度(1-8 月)CR/*K. pneumoniae* 與 CR/*Escherichia coli* 抗生素藥敏試驗結果