

計畫編號：DOH100-DC-1030

行政院衛生署疾病管制局 100 年度科技研究發展計畫

計畫名稱：100 年國內多重抗藥性細菌之基因型變異現況及
臨床相關資料之蒐集計畫

研 究 報 告

執行機構：社團法人台灣感染管制學會

計畫主持人：李聰明

研究人員：馬偕紀念醫院李聰明、馬偕紀念醫院姜秀子
馬偕紀念醫院謝明安、台大醫院薛博仁
成大醫院柯文謙、柳營奇美醫院莊銀清
中山醫院盧敏吉、台中榮總醫院施智源
台北榮總醫院余國煥、新光醫院張藏能
亞東紀念醫院廖俊星、亞東紀念醫院朱芳業
萬芳醫院李文生、高雄醫學大學附設醫院
陳彥旭、雙和醫院劉永慶、三軍總醫院詹明錦
疾病管制局慕蓉蓉(依姓氏筆畫排列)

執行期間：100 年 8 月 2 日至 100 年 12 月 31 日

* 本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵
求本署同意*

目錄	頁碼
中文摘要	3-5
英文摘要	6-7
壹、前言	8-9
貳、材料與方法	9-13
參、結果	13-14
肆、討論	14
伍、結論與建議	15
陸、計畫重要研究成果及具體建議	15-16
柒、參考文獻	16-18
捌、附錄	19-21
附錄 1—各家醫院編碼	19
附錄 2—醫院檢討記錄	19-22
附錄 3—16 家醫院臨床資料總表	(詳見附錄 3)
附錄 4—2011 年 CRE 菌株監測結果	(詳見附錄 4)
附錄 5-1—CRE 第一次會議記錄	(詳見附錄 5-1)
附錄 5-2—CRE 第二次會議記錄	(詳見附錄 5-2)

中文摘要

關鍵字：carbapenem、NDM-1、腸內菌

近年來由於抗生素的研發，為人類感染性疾病帶來了治療方法。然而也隨著抗生素的使用，抗藥菌株出現的比例也逐年攀升。在腸內菌中也開始出現對後線藥物 carbapenem 具有抗藥性的臨床菌株，其中引起高度重視的是 carbapenemase 的散播。由於 carbapenemase 對於大部分的 β -lactam 類藥物皆可分解，且可水解後線藥物 carbapenem；因此，carbapenemase 的研究對於殺死抗藥性細菌與預防此類基因的散播都是很重要的。有鑑於此，本計畫藉由十三家教學醫院間的溝通合作，將臨床菌株做一有效的分類。本計畫整合了台灣地區中 2011 年對 carbapenem 抗藥的腸內菌，評估這些來自 2011 年的細菌對於 carbapenem 抗藥性的比例以及可用來治療抗生素的藥物敏感試驗。

利用 PCR 的方式偵測目前已知的 carbapenemase 包含 class A- β -lactamase (四種) 和 class B- β -lactamase (八種)，特別是 NDM-1 的偵測。進一步以脈衝式電泳分析這些菌株是否有 clonal spreading 的現象。針對已知 carbapenemase 偵測其周圍基因以及是否位於 integron 及 transposon 之內，評估台灣目前 carbapenemase 的傳遞方法是否有所改變。未知 carbapenemase 則希望利用 Shotgun/ fosmid Library 配合全基因定序的方式(whole genome sequence)快速找出未知基因為何以及傳遞的方式。

期望透過此計劃監測多重抗藥菌種之時間趨勢與時間分布，並能回饋醫療處置經驗性用藥之參考。

英文摘要

Keywords: carbapenem 、 NDM-1 、 *Enterobacteriaceae*

After more than several decades of antibiotic use, an emergent pattern of antimicrobial resistant spread is found among certain bacterial pathogens. A new resistant threat to public health is carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). Bacteria which are including in Enterobacteriaceae are among common pathogens in humans and causing pneumonia, peritonitis, bacteremia, and meningitis. Recently, multidrug resistance has emerged and become widespread especially resistant to carbapenem. Resistance to carbapenems in Enterobacteriaceae is generally caused by hydrolyzing enzymes. The most important among these are carbapenemases such as KPC, VIM, and NDM-1. Due to these reasons, we will collect CRE from 12 major teaching hospitals in Taiwan in 2011. These clinical isolates will perform that antimicrobial susceptibility of carbapenem, colistin, and tigecycline to survey the antimicrobial pattern in 2011.

Carbapenemase will detect by modified hodge test (MHT) and subsequently, confirm by 12 primers of PCR analysis which were designed from 12 important carbapenemases. Detection of NDM-1 will be included this project and report the surveillance results from three medical centers. Pulsed-field gel electrophoresis will use to analyze clonal spreading. Sequence of flanking region of carbapenemases and detection of integron and transposon will be important to monitor the mechanism of transference. Whole genome sequence will apply to find unknown carbapenemases in Taiwan. Subsequently, we will find out the transferring mechanism and evaluation of hydrolyzing efficacy in β -lactams.

Sixteen strains of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* were isolated from four hospitals in northern Taiwan in 2011. All the isolates were susceptible to amikacin and colistin but were resistant to carbapenems. All these isolates were clonally related and belonged to ST11. Four patients died within 14 days of hospitalization. Patients with KPC-KP were found in 4 different hospitals, and all of them were located in northern Taiwan. The distance between two major outbreak hospitals is about 10 kilometers only. However, the times and places of KPC-KP isolations are diverse, especially in Hospital B, which implies the isolates spreads not only inter-hospitals but also intra-hospital

In conclusion, in this national multi-center surveillance, we indentified regional spread of KPC-KP in northern Taiwan. Further surveillance and strict infection control should be enforced.

壹、前言

近幾年來細菌抗藥性問題一直受到醫療與公共衛生重視，本學會承接行政院衛生署疾管局研究計劃，收集相關 Carbapenem 類藥物抗藥性菌株，進行全國性抗藥性細菌監測，特別是 NDM-1 和 KPC 的偵測結果。主要監測項目包括：偵測細菌對 carbapenem 類藥物及 tigecycline、colistin 的抗藥性情形、偵測細菌中 carbapenemase activity。主要分析以聚合酶連鎖反應(polymerase chain reaction, PCR)及核酸序列分析法(DNA sequencing)，來研究抗藥基因及相關機制與毒性因子之調查。NDM-1 腸道細菌感染症為第四類法定傳染病，本計畫中若偵測到帶 NDM-1 之腸道菌，將進行脈衝電泳法(Pulsed-Field Gel Electrophoresis, PFGE)及南方點墨法(southern hybridization)實驗配合疾管局疫情調查。抗生素抗藥性對全民健康是一大威脅，需要醫界及民眾共同努力達成減量及合理的抗生素使用之目標。

隨著時代的進步，有越來越多種抗生素發現，也有些抗生素是由原先自生物體的製造物再加以改良其化學結構以求增加療效，這些抗生素挽救了許多得到病菌感染的患者，然而隨著這些藥物的大量使用，抗藥性的問題隨之而來，抗藥菌株出現的比例也逐年攀升；其中對於後線藥物carbapenem的抗

藥性問題最為嚴重。健保局對於醫師抗生素的使用都有嚴格規範，對於民眾的建議則是以下的「三不政策」：(一)不自行購買--抗生素是處方藥物，不要自己當醫師，有病一定要去看病！(二)不主動要求--抗生素是用來對付細菌的，所以要在確定細菌感染時才有療效，這就需要專業的評估，如果是感冒就醫，有百分之九十的感冒都不是細菌感染，而且抗生素並不能加速復原，不必主動向醫師要求開立抗生素。(三)不隨便停藥--抗生素治療針對不同的細菌及目的，有一定的療程，一旦需要使用抗生素來治療，就要乖乖地按時服藥，直到藥物吃完為止，以維持藥物在身體裏的足夠濃度，以免製造出抗藥性細菌而讓它伺機而起。在2006年時歐洲的抗藥性監控系統 (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS) 只有0.3% carbapenem 抗藥性的克雷白氏肺炎菌在菌血症的病人中發現(1)。但隨著 carbapenemase：KPC (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*) 被發現後散播的速度也較以往迅速(18)。住院病人的死亡率也被發現與44%的carbapenem 抗藥性克雷白氏肺炎菌有關，估計可能造成600人的死亡以及每十萬中八人死亡(9)。近年由於NDM-1(New Delhi metallo-beta-lactamase)的發現，以及在印度、巴基斯坦與英國的快速散播(4, 19)。全世界對於這個抗藥基因的傳播皆給予高度的重視。日前台灣亦由疾管局報導了在印度受槍傷之國人證實腸道無症狀帶NDM-1菌(2)。有鑑於此更加深了我們對於研究台灣腸內菌中帶有carbapenemase的種類及傳播途徑。台大醫院針對2009年的腸內菌進行分析，發現對於ertapenem具有抗藥性的菌株分佈分別如下：*E.coli.* (1.4%；n=696)、*Citrobacter spp* (1.5%, n=68)、*Enterobacter cloacae* (12.3%, n=315)、*Serratia marcesens* (3.3%, n=61)、*Klebsiella. spp* (9.3%, n=515)。此外，在*A. baumannii* (48.4%, n=427) 與*P. aeruginosa*(10.5%, n=378)也分別具有對後線藥物carbapenem抗藥的情況。這樣的結果顯示在台灣北部的確存在某種抗藥機轉促使細菌對於後線藥物具有抗藥性。根據衛生署疾病管制局院內感染通報資料顯示，對於ertapenem具有抗藥性的菌株分佈（2010年）分別如下：

E.coli. (2.2% ; n=1763) 、 *Enterobacteracea* (4.9%, n=5380) 、
Klebsiella.Pneumoniae (8.4%, n=1672) 。此外 , *A. baumannii* (70.8%, n=1809)
與 *P. aeruginosa* (18.5%, n=1471) 也分別具有對後線藥物 carbapenem 抗藥的情
況。

貳、材料與方法

本計劃自 100 年 6 月 18 日至 100 年 12 月 31 日收集十三家教學醫院（台大醫院、馬偕醫院、亞東醫院、台北榮總、新光醫院、萬芳醫院、台中榮總、中山醫院、成大醫院、奇美醫院、雙和醫院、三軍總醫院與高雄醫學院附設醫院） carbapenem 抗藥性腸內菌之抗藥分析，進行基因分型，實驗方法如下：

1. Carbapenem 類藥物及 tigecycline 、 colistin 的抗藥性檢測：

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

2. 改良賀治試驗（modified Hodge test）：

依美國臨床與實驗室標準研究所(Clinical and Laboratory Standards Institute ,CLSI)M100-S21 的建議進行 modified Hodge test 以確認腸道

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

3. 聚合酶連鎖反應(polymerase chain reaction, PCR)及核酸序列分析法 (DNA sequencing)：

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

引子序列：

IMP-F:GGA ATA GAG TGG CTT AAY TCT C

IMP-R:GGT TTA AYA AAA CAA CCA CC

SPM-F:AAA ATC TGG GTA CGC AAA CG
SPM-R:ACA TTA TCC GCT GGA ACA GG
VIM-F:GAT GGT GTT TGG TCG CAT A
VIM-R:CGA ATG CGC AGC ACC AG
OXA-F:GCG TGG TTA AGG ATG AAC AC
OXA-R:CAT CAA GTT CAA CCC AAC CG
GIM-F:TCG ACA CAC CTT GGT CTG AA
GIM-R:AAC TTC CAA CTT TGC CAT GC
SIM-F:TAC AAG GGA TTC GGC ATC G
SIM-R:TAA TGG CCT GTT CCC ATG TG
NDM-F:GGT TTG GCG ATC TGG TTT TC
NDM-R:CGG AAT GGC TCA TCA CGA TC
KPC-Fm:CGT CTA GTT CTG CTG TCT TG
KPC-Rm:CTT GTC ATC CTT GTT AGG CG

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

4. 脈場膠電泳分析(Pulsed field gel electrophoresis, PFGE):

產生 KPC 之克雷白氏菌之分型實驗，以脈衝電泳儀 CHEF-MAPPER (BIO-RAD, USA)，在 0.5x TBE buffer 將切斷的片段以電泳槽 CHEF-Mapper 跑膠質。使用 XbaI 限制酶切割，變換時間：

2-40 秒，電場值為 $6\text{V}/\text{cm}^2$ ，22.5 小時電泳時間；以 H9812 菌株當作片段大小指標。使用限制酶之脈衝圖譜，利用電腦將圖片掃描儲存成圖片檔，接著以套裝軟體 Phoretix 1D gel analysis advanced version 5.01 (Nonlinear Dynamics, UK) 對菌株進行親緣性樹狀圖分析，其原理是利用不同 DNA 片段電泳圖譜進行分析，以 UPGMA (unweighted pair group method using arithmetic averages) 的方式畫出樹狀圖 (dendrogram)，由樹狀圖對應出相似指數，分析菌株間分子關聯性。

5. 多位基因序列分析法(MultiLocus Sequencing Typing, MLST)：

選擇七個 housekeeping loci (*rpoB*, *gapA*, *mdh*, *pgi*, *phoE*, *infB*, *tonB*)，每個 locus 之 primer 如下：

***rpoB* : GTTTTCCCAGTCACGACGTTGTAGGCGAAATGGCWGAGAACCA**

***rpoB* : TTGTGAGCGGATAACAATTTTCGAGTCTTCGAAGTTGTAACC**

***gapA* : GTTTTCCCAGTCACGACGTTGTATGAAATATGACTCCACTCACGG**

***gapA* : TTGTGAGCGGATAACAATTTCTTCAGAAGCGGCTTTGATGGCTT**

***mdh* : GTTTTCCCAGTCACGACGTTGTACCCAACTCGCTTCAGGTTTCAG**

***mdh* : TTGTGAGCGGATAACAATTTCCCGTTTTTCCCAGCAGCAG**

***pgi* : GTTTTCCCAGTCACGACGTTGTAGAGAAAAACCTGCCTGTACTGCTGGC**

***pgi* : TTGTGAGCGGATAACAATTTCCGCGCCACGCTTTATAGCGGTTAAT**

***phoE* : GTTTTCCCAGTCACGACGTTGTAACCTACCGCAACACCGACTTCTTCGG**

***phoE* : TTGTGAGCGGATAACAATTTCTGATCAGAACTGGTAGGTGAT**

***infB* : GTTTTCCCAGTCACGACGTTGTACTCGCTGCTGGACTATATTTCG**

***infB* : TTGTGAGCGGATAACAATTTCCGCTTTCAGCTCAAGAACTTC**

***tonB* : GTTTTCCCAGTCACGACGTTGTACTTTATACCTCGGTACATCAGGTT**

***tonB* : TTGTGAGCGGATAACAATTTTCATTCGCCGGCTGRGCRGAGAG**

經 PCR 反應後，PCR 之片段送序列分析。PCR 反應條件、引子序列及 MLST 之分析，均參考巴斯德學院網站

http://www.pasteur.fr/recherche/genopole/PF8/mlst/primers_Kpneumoniae.html

。

參、結果

因為世界上多重抗藥性細菌越來越多，再加上去年開始 NDM-1 被注意且被列入第四類的法定傳染性疾病，針對多重抗藥性細菌的基因變異，今年 8 月台灣感染管制學會承接疾管局「100 年國內多重抗藥性細菌之基因型變異現況及臨床相關資料之蒐集計畫」，預計收集 500 株的 CRE，因 CRE 菌株收集數量無法達到預期，故依計劃加入 CR- *A. baumannii*，目前已達到 500 株的目標，疾管局配合的部分是實驗的操作，做的方式為 AST，包括 tigecyclin 及 colistin、Detect carbapenemase activity (MHT and DDST)、PCR detection of carbapenemase genes，在這個計劃當中 500 株發現比較多的 KPC，PCR detection of carbapenemase genes 會先做 Class B carbapenemases、Class A carbapenemases、Class D Serine β -lactamase，行有餘力再做 Class A Serine β -lactamase、Class C Serine β -lactamase、Porin loss、Integron，這個計劃是從今年七、八月開始，因為各家 IRB 的緣故所以菌株送進來的時間有點延後，所以時間很趕的情況下就先做 NDM、IMP、VIM、SPM、GIM、SIM、KPC、OXA-48 這幾個基因。計劃的收菌數以代號來輸入，有 13 家的醫院，每個菌株有醫院的代號及流水編號，收菌數當中有監測到 KPC 的有 4 家醫院【醫院的代碼：2、9、10、12】，總共有 16 株，以細菌的種類來分 Enterobacteriaceae 有 395 株、其中 Carbapenem resistant 有 307 株、GNF 有 117 株，其中 Carbapenem non-susceptible 有 114 株，所以總共有 220 株的 Carbapenem resistant 的 KP，裡頭有 16 株具有 KPC 的基因，用 fins（鳳凰號）這台機器做的 MIC 的結果，這 16 株菌的 Antimicrobial Susceptibility

testing 大概都很像，在 Gentamycin 16 株中的 15 株是 resistant 的，在這 16 隻的 KPC 當中，MHT 全部都是陽性，在這些 Class B carbapenemases 的基因當中都是陰性，KPC 都有，目前只有先做前面的 11 隻先做出來，KPC 已完成 sequence，是 KPCII，後面還有 6 隻在 sequence 當中，OXA-48 是沒有的，這是我們做的 16 株菌基因檢測。PFGE typing 只有 15 株，因為有 1 株沒有做得很好，所以先沒有放進來，在第 12 間醫院 7 隻當中有 6 隻都屬於同一個 PFGE 的 pattern，相差做多的是頭尾兩株，相差大約有四個 band，MLST typing 是 ST11，有一篇在 China 的報告中 ST11 在 China 是 dominant，當然還是有其他種類，但最多的還是 ST11，ST11 跟世界上流行在歐北最多的 ST258 非常相近，這 16 隻都是屬於同一種的 ST type。

肆、討論

在這次的菌株蒐集研究中總共有 16 株 CR-KP(KPC-2)被發現，所有的菌株都集中在北部的 4 家醫院，所有分離出來的菌株對 amikacin 及 colistin 都仍具有敏感性，但都對 carbapenems 有抗藥性，這些菌株都具有 clone 的相關性且都屬於 ST11，其中有 4 個病人在住院後 14 天死亡。4 家醫院中有 2 家被疑似為有院內感染的群突發，且這 2 家醫院相距只有 10 公里。但是這些具有 KPC-KP 菌株蒐集的時間跟場所仍具有差異性。這種現象可能說明 KPC-KP 菌株不僅在同一個醫院，甚至是在不同院際間傳播。

從此次的研究計劃結果顯示，KPC-KP 在北台灣醫院已經確定存在且可能正在院區及院際間傳播中，這種現象，仍需有進一步流行病學的探討。各醫院仍需加強相關的感染管制措施，以避免此種抗藥性菌株的傳播。

伍、結論與建議

亞東醫院及雙和醫院應該在接觸隔離上需注意，嚴格的接觸隔離是有需

求的，兩家醫院在實務上要做的這個部份，需要加強。因為很多個案都已經出院，很難提供即時的處理，包括隔多久要再監測菌株，依照 NDM-1 若病人仍在醫院，需定期被追蹤。嚴格遵守接觸隔離及主動監測菌株是否存在對於感控來說是很重要的。通報的目的希望可以有所掌握，知道問題存在哪些醫院，從院感的觀點可以做的事是嚴格遵守接觸隔離，洗手五時機及其他措施各家醫院遵守的強度不同，病人的菌株需被追蹤，需有證據才能釋放嚴格接觸隔離措施，每個病人都需要接觸隔離，但強度不同，各醫院及各單位要求的接觸隔離強度也不同，接觸 CR-KP 的病人就需要穿隔離衣、手套、接觸前後洗手。環境的部份也很重要，腸道菌比較容易在人身上及環境存在。應遵從接觸隔離、持續追蹤菌株、推動抗生素管制、配合健保體制、加強教育訓練及行政措施。有些末期的病人仍使用最後一線的抗生素，這些觀念需加強，主動通報跟監測繼續進行，避免新興的 carbapenemase 擴散。

陸、計畫重要研究成果及具體建議

1. 計畫之新發現或新發明

本計畫發現具 KPC 抗藥性基因之克雷白氏菌，菌株以分子分型技術分析之結果顯示這些克雷白氏菌來源相似，且個案均無旅遊史，代表本土之具 KPC 抗藥性基因之克雷白氏菌已在台灣現蹤。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

近年來由於抗生素的研發，為人類感染性疾病帶來了治療方法。然而隨著抗生素的使用，抗藥菌株出現的比例也逐年攀升，其中對於後線藥物 carbapenem 的抗藥性問題最為頭痛，故期望此計劃的結果，能使民眾對於抗生素的合理使用具有正面教育的意義，以避免抗藥性菌株基因的散播。

3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議：

以脈衝電泳法（PFGE）分析可能具有 clonal spreading 之現象，表示有

地緣性，病人可能在相同地區不同醫院就診，故針對醫藥衛生政策之具體建議如下所列：(1) 建議各醫院需建立抗藥性病人標記的作業標準，如此在病人入院時可立即提供接觸隔離措施，不僅可保護醫療工作人員，對於防疫也是一大助益。(2) 抗藥性病人轉院前需告知轉入的醫院，應主動通報及監測，以期做好防護措施。(3) 醫院應提供入院病人篩檢，以提早發現抗藥性菌株並治療。(4) 變異性基因的多重抗藥性細菌，在臨床及公共衛生上極具威脅，長期監測及追蹤是必要的措施。

柒、參考文獻

1. European Antimicrobial Resistance Surveillance System Web site.
<http://www.rivm.nl/earss/>. Accessed November 14, 2008.
2. <http://www.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=30849&ctNode=220&mp=1>.
3. Bratu, S., D. Landman, M. Alam, E. Tolentino, and J. Quale. 2005. Detection of KPC carbapenem-hydrolyzing enzymes in *Enterobacter* spp. from Brooklyn, New York. *Antimicrob Agents Chemother* 49:776-8.
4. Kumarasamy, K. K., M. A. Toleman, T. R. Walsh, J. Bagaria, F. Butt, R. Balakrishnan, U. Chaudhary, M. Doumith, C. G. Giske, S. Irfan, P. Krishnan, A. V. Kumar, S. Maharjan, S. Mushtaq, T. Noorie, D. L. Paterson, A. Pearson, C. Perry, R. Pike, B. Rao, U. Ray, J. B. Sarma, M. Sharma, E. Sheridan, M. A. Thirunarayan, J. Turton, S. Upadhyay, M. Warner, W. Welfare, D. M. Livermore, and N. Woodford. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 10:597-602.
5. Naas, T., L. Vandel, W. Sougakoff, D. M. Livermore, and P. Nordmann. 1994. Cloning and sequence analysis of the gene for a carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, Sme-1, from *Serratia marcescens* S6. *Antimicrob Agents*

Chemother 38:1262-70.

6. Queenan, A. M., and K. Bush. 2007. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. Clin Microbiol Rev 20:440-58, table of contents.
7. Queenan, A. M., W. Shang, P. Schreckenberger, K. Lolans, K. Bush, and J. Quinn. 2006. SME-3, a novel member of the *Serratia marcescens* SME family of carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 50:3485-7.
8. Queenan, A. M., C. Torres-Viera, H. S. Gold, Y. Carmeli, G. M. Eliopoulos, R. C. Moellering, Jr., J. P. Quinn, J. Hindler, A. A. Medeiros, and K. Bush. 2000. SME-type carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamases from geographically diverse *Serratia marcescens* strains. Antimicrob Agents Chemother 44:3035-9.
9. Schwaber, M. J., S. Klarfeld-Lidji, S. Navon-Venezia, D. Schwartz, A. Leavitt, and Y. Carmeli. 2008. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. Antimicrob Agents Chemother 52:1028-33.
10. Shibata, N., Y. Doi, K. Yamane, T. Yagi, H. Kurokawa, K. Shibayama, H. Kato, K. Kai, and Y. Arakawa. 2003. PCR typing of genetic determinants for metallo-beta-lactamases and integrases carried by gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. J Clin Microbiol 41:5407-13.
11. Tseng, S. P., P. R. Hsueh, J. C. Tsai, and L. J. Teng. 2007. Tn6001, a transposon-like element containing the *bla*_{VIM-3}-harboring integron In450. Antimicrob Agents Chemother 51:4187-90.
12. Tseng, S. P., J. C. Tsai, L. J. Teng, and P. R. Hsueh. 2009. Dissemination of transposon Tn6001 in carbapenem-non-susceptible and extensively

- drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Taiwan. J Antimicrob Chemother 64:1170-4.
13. Villegas, M. V., K. Lolans, A. Correa, J. N. Kattan, J. A. Lopez, and J. P. Quinn. 2007. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase. Antimicrob Agents Chemother 51:1553-5.
 14. Walsh, T. R., M. A. Toleman, L. Poirel, and P. Nordmann. 2005. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev 18:306-25.
 15. Yan, J. J., P. R. Hsueh, W. C. Ko, K. T. Luh, S. H. Tsai, H. M. Wu, and J. J. Wu. 2001. Metallo-beta-lactamases in clinical *Pseudomonas* isolates in Taiwan and identification of VIM-3, a novel variant of the VIM-2 enzyme. Antimicrob Agents Chemother 45:2224-8.
 16. Yan, J. J., P. R. Hsueh, J. J. Lu, F. Y. Chang, W. C. Ko, and J. J. Wu. 2006. Characterization of acquired beta-lactamases and their genetic support in multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Taiwan: the prevalence of unusual integrons. J Antimicrob Chemother 58:530-6.
 17. Yan, J. J., W. C. Ko, C. L. Chuang, and J. J. Wu. 2002. Metallo-beta-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*. J Antimicrob Chemother 50:503-11.
 18. Yigit, H., A. M. Queenan, G. J. Anderson, A. Domenech-Sanchez, J. W. Biddle, C. D. Steward, S. Alberti, K. Bush, and F. C. Tenover. 2001. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 45:1151-61.

19. Yong, D., M. A. Toleman, C. G. Giske, H. S. Cho, K. Sundman, K. Lee, and T. R. Walsh. 2009. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla*(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 53:5046-54.
20. Yu, Y. S., X. X. Du, Z. H. Zhou, Y. G. Chen, and L. J. Li. 2006. First isolation of *bla*_{IMI-2} in an *Enterobacter cloacae* clinical isolate from China. *Antimicrob Agents Chemother* 50:1610-1.
21. Yum, J. H., D. Yong, K. Lee, H. S. Kim, and Y. Chong. 2002. A new integron carrying VIM-2 metallo-beta-lactamase gene cassette in a *Serratia marcescens* isolate. *Diagn Microbiol Infect Dis* 42:217-9.

捌、附錄

附錄 1—各家醫院編碼：

醫院名稱	編碼	醫院名稱	編碼
馬偕	1	新光	8
台大	2	亞東	9
成大	3	萬芳	10
奇美	4	高醫	11
中山	5	雙和	12

中榮	6	三總	13
北榮	7		

附錄 2—醫院檢討記錄：

雙和醫院：已經注意 CRE 一直在增多，但不知道原因。說明如下：

(一)此次 7 件 KPC(+)個案說明如下：

6-2(MI16)、6-6(MI12)、6-7(MI15)這三個病人都是 CVS 開刀，第一個【流水編號：12-6-2】是 6/8 blood/culture 有長 CRKP，第二個【流水編號：12-6-6】是 7/2 sputum/culture 長 CRKP，第三個【流水編號：12-6-7】是 6/22 wound infection 也培養出 CRKP，同一個 A 區 ICU 住院期間有相關聯，最後這三個病人都去世了；第四個是胸腔科【流水編號：12-6-8(11B091)】於前次入院時住 MI10 與上述【流水編號：12-6-2、12-6-7】CVS 的病患曾經在同時期同一個 AICU 住院，出院後第 13 天再度入院 urine 培養出 CRKP，出院後回安養中心 9 月初於安養中心 expired；第五個【流水編號：12-6-10(MI15-9C021)】是新陳代謝科的病患 sputum 培養出 CRKP，住院期間也曾經入住 MI15 與【流水編號：12-6-6、12-6-7】同一個時間同一區 AICU，已出院無死亡；第六個【流水編號：12-7-1(MI43)】是 B 區 ICU 胸腔科的病人，於前一次住院時(此次住院前 7 天)入住 MI05 住院時間與【流水編號：12-6-6、12-6-7、12-6-10】同一個時間同一區 AICU，此次住院第 1 天 sputum 培養出 CRKP 第 2 天 expired；第七個【流水編號：12-7-10(MI17-11A133)】是腎臟內科的病人，曾入住 A 區 ICU 治療未曾與上述個案同時期，後轉入 11A 病房時 urine 培養出 CRKP，於 11A 病房與【流水編號：12-6-6、12-6-8、12-6-10】曾同時期已出院無死亡，從調查資料中可以了解這 7 件 KPC(+)個案應有交叉感染的情形。

(二)執行抗生素管理情形：抗生素第一部份跟第二部份要用電腦填寫適應症，第一個就是健保局的規定要用第二線時要符合適應症，第二個就是藥劑部第二天看到適應症有問題再會感染科。有注意到 ICU 的開藥情

形，要改進的部份就是洗手要記錄，其它依照我們醫院規定執行，ICU 一個人住一間。本院 45 個病人菌株中有 7 個，表示確實是有問題本院應該處理。過去是細菌室馬上通知感控，現在由我們主動跟病房（大多是 ICU）聯繫。我們的感控護理師人數一直都不穩定，6 月以前 1-2 位感控護理師，現在增加為 4-5 位感控護理師，另外感染科醫師也是一樣，目前有 3 位。唯一的改變是洗手，每天去 ICU 稽核，執行率有增高，從現在開始，ICU 洗手要記錄，目前還是宣導期，第三個禮拜開始要處罰。

(三)加強落實醫院感染管制措施：

- 1.加強抗生素的管理後線抗生素的使用需會診感染科醫師。
- 2.監測抗藥性菌株的病患落實單位接觸隔離措施。
- 3.落實手部衛生加強稽核。
- 4.加強醫療照人員的認知辦理相關教育訓練。
- 5.落實環境清潔消毒。

亞東醫院說明如下：

疾管局告知若 CRE 有旅遊史的要通報，這 6 個病人中都沒有旅遊史，所以都是我們自己國內的，另一個問題是，是否這些病人都要隔離，若 CRE 要全面隔離的話量會很大，所以當時我們並未因 CRE 而全面隔離，若疾管局認為有需要，我們可再跟醫院要求。這些 case 都有選樣誤差，因為我們希望收臨床有意義的檢體，而不是每一個 CRE 都收，當初是說收臨床有意義的檢體，但是有一些 would、sputum 不見得有意義，但實際上是應該都收，所以在選樣上應該有些誤差。

(一)陽性個案之感染管制：6 個 case 中有 1 個住 SICU、4 個住 MICU、1 個住病房。分析如下：

9-7-1：7/4—81 歲 Ascites 女性，2008 年 colon cancer stage IV，一直在做化療，6/14 住院，因為 bowel obstruction，住外科 ICU，未用過

Carbapenem，7/2 去外科開刀，Retroperitoneal abscess formation，出來是 CRKP，過了三個禮拜出現抗體，治療用 Doripenem 及 amikacin。

9-8-3：7/25—83 歲 DM 病人，因高血糖、意識改變住進內科 ICU，住院後才診斷有 Colon cancer with liver and lung metastasis stage IV，住一般病房發燒，sputum culture：CRKP，之前未用過 Carbapenem，9/3 因癌末 sepsis 去世。

9-8-7：8/7—68 歲男性，SDH、Dementia，住在護理之家，住院原因為 Nosocomial pneumonia，住內科 ICU，sputum culture：CRKP，之後回安養院。

9-9-7：9/5—47 歲男性，8 月住院住原本來是說 cellulitis，住院後發現是 AML，C/T 後 Neutropenic fever，blood/culture：CR-KP，此例應該是院內 CR-KP 的感染。

9-9-16：9/25—77 歲女性，有 COPD 及 CVA 病史，因 Pneumonia 住內科 ICU，sputum culture：CR-KP 同時也有 E-coli，並沒有針對 CR-KP 去治療，Pip-tazo 使用，10/12 出院。

9-10-9：10/12—87 歲女性，有 DM 病史，9/23 因 seizure 住院，後來發現 tachycardia suspected sick sinus syndrome 放置 pacemaker，住院 3 個禮拜 S/C:CR-KP，並沒有針對 CR-KP 去治療，住過內科 ICU，10/21 轉台大（但此菌株台大並沒有送 CDC，因為剛好收菌截止）。

(二)本院執行抗生素管理情形：本院抗生素管制方式為線上申請，除了第一線以外，第一線用藥醫師可以自己開，第二線以上用藥都要電腦線上申請，申請後感染科醫師線上審核，抗生素審核有分經驗性跟治療性，經驗性就是 3 天到期，需要重新開一張，感染科醫師重新看一次，治療性是 7 天，感染科醫師若不同意抗生素的使用，使用醫師需回覆抗生素使用原因才能用藥（不同意比例約 20%），若回覆則不能開抗生素，若特殊抗生素強制會診感染科醫師。我們遇到的困難點是要全面接觸隔

離，7月本人自國外回來開會時在醫院的會議上討論是否要做這件事，如果疾管局希望全面接觸隔離，但會有執行上的困擾，我們都會先看病人是否有旅遊史，但這些個案都沒有旅遊史。

附錄 3—16 家醫院臨床資料總表：(見附錄 3)

附錄 4—2011 年 CRE 菌株監測結果：(見附錄 4)

附錄 5-1—CRE 第一次會議記錄：

台灣感染管制學會會議記錄

第一次 專案小組會議

- 會議名稱：「100 年國內多重抗藥性細菌之基因型變異現況及臨床相關資料之蒐集」第一次 專案小組會議
- 會議日期：100 年 7 月 4 日(星期一) 下午 18：30-20:30
- 會議地點：台北馬偕醫院福音樓 8 樓董事會議室
(台北市中山北路 2 段 92 號)
- 列席指導：
- 出席人員：
主持人：李聰明理事長(召集人)
出席人員：應出席人數：17 人 實際出席人數(%)：12 人(71%)
李文生 委員、姜秀子 委員、施智源 委員、張藏能 委員
莊銀清 委員、陳彥旭 委員、詹明錦 委員、慕蓉蓉 委員
盧敏吉 委員、薛博仁 委員、謝明安 委員
(依姓氏筆畫排列，以上敬稱省略)

列席人員：學會秘書處 盧彥伶、廖佩芝 助理

請假人員：余國煥 委員、朱芳業 委員、柯文謙 委員、廖俊星 委員
劉永慶 委員（以上敬稱省略）

記錄：廖佩芝 助理 100.07.04

壹、長官致詞：

此計劃的進度已在審查階段，會盡快彙整委員的意見給感控學會，目前委員給的意見都很正向，科技計畫會順利通過。

貳、主席報告：

這計畫比較趕，臨時召開此次會議，這計劃勢必會執行，也給各位添麻煩這麼臨時請大家來，計畫在年底就結束，主要是 MDN-1 的問題，這問題很敏感也要了解國內的狀況到底怎麼樣，所以希望可以收集菌株，時間在年底之前，稍後秀子會有詳細解說，很感謝大家來參與，由薛教授負責菌株之收集，實驗室由昆陽實驗室負責，可能只開一次會議，中間有任何問題再召開臨時會議，主要收 CRE-無菌部位優先，例如血流感染，真的收不夠的話也要考慮收非無菌的，若還是不夠，計畫上有留伏筆要收 CR-AB，故收 CR-AB 也是很有意義的。

參、報告事項：

一、「100 年國內多重抗藥性細菌之基因型變異現況及臨床相關資料之蒐集」。

1. 計劃期間：100.6.1-100.12.31 (1 年型計劃)。不追溯 1~5 月之資料只收 6 月以後。
2. 承辦：台灣感染管制學會
3. 成員介紹：

計劃主持人：李聰明理事長

計劃協同主持人：(見出席人員名單)

台灣感管學會專案小組成員：共 17 人

4. 計劃內容介紹：

(1) 詳如 附件一

(2) 補充：100.6.29 完成各參加醫院計劃協同主持人發文，各協同參與醫院如有問題可以與計劃這邊聯繫。

肆、提案討論：

一、確定參加醫院型態、家數、留菌窗口、菌株流病窗口及IRB 申請。附件二

說明：請各位委員於7月7日前回覆。

決議：（一）為簡易型的IRB，各醫院要提IRB，IRB內容及所需的資料，包含：主持人GCP證明、倫理學分證明，皆會掃描寄給各醫院，以便各醫院申請，請各位申請後將IRB字號回覆給秀子，須包含受試者同意書(上面註記為了防疫的需要收集菌株)，請依各位醫院的格式做填寫，病人個資的部分檔案會以加密處理，主要是為了法定傳染病。

（二）原則上4種CRE只要有一種就收，先收無菌部位，平均每個醫院一個月送15隻菌株。各醫院的留菌窗口和流病的窗口請在7/7號前回覆，回覆後會有相關人員和各醫院窗口接洽，7月中先開始收第一批菌株。

二、計劃工作進度及相關職責說明及討論(Gantt chart)：附件三

說明：（1）日期：100.6.1-100.09.30

（2）菌種留菌條件：

1.住院病人。

2.感染症狀且經由該醫療機構檢驗具Carbapenem抗藥性的腸道菌（Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae，CRE），以KP及E.coli為主。若至9月仍未達300株則以加收CR-A.baumannii為主，檢體部位以血液檢體及其他無菌部位所分離出的菌株為優先採集，其次為痰液。

3.一人僅送一株抗藥性菌株為原則，若多重部位感染，以血液檢體所分離出的菌株為優先採集。

4.預計收500株；500株/13家醫院=平均38-40株/每家;40株/4個月(6-9月)=均10株/每家/每月決議：8月30仍未達300株則以加收CR-A.baumannii為主，窗口會通知。收500株；500株/13家醫院=平均38-40株/每家;40株/4個月(6-9月)=均10株/每家/每月。

三、是否需透過台灣感管學會或疾管局主動發文至各參加醫院以利計劃進行。

說明：窗口－姜秀子委員

決議：請各醫院和秀子聯絡，需要再發公文。

四、菌株送驗流程及費用分配說明：【薛博仁 醫師報告】附件四

說明：總負責－薛博仁醫師。

決議：(1)每個月受委託廠商補給各醫院15片BP、15swab，運送菌株直接用BP送。

(2)費用部分:台大薛教授會統一處理好帳務給感管學會。

(3)菌株資料處理費:500元，200元 (耗材費，提供收據核銷)、300元給醫院各人頭，300元平分150給感管師，150給醫檢師。

五、菌株實驗室檢驗流程及費用分配說明：【慕蓉蓉 委員報告】**附件五**

說明：1.總負責－慕蓉蓉委員。

2.內容：(1)AST,including tigecyclin and colistin。

(2)Detect carbapenemase activity (MHT and DDST)。

(3)PCR detection of carbapenemase genes。

(4)NDM-1 epidemics:

a. PFGE。

b. southern hybridization：analyze NDM-1 plasmid。

決議：參考**附件3**。

1.菌株的處理:菌種先放保存在薛教授實驗室，菌的進出須有文件且提到生物安全委員會，一個月送一次，流病的窗口是秀子。

2.菌種保存方法:存放在菌種保存管，各醫院定期分離菌株因為運送時無法-70℃，所以請各醫院在送出來前先分離菌株，以sawb送出菌株。廠商會補 plate 給大家，一個月補 15 片，每個月的月底(最後一個禮拜)去收菌由窗口連絡。收的時候需有菌株、病人資料(可後補)、受試者同意書(可後補)，菌株的編號要與病人編號相同。

3.填寫資料：

(1)**附表一**:要填寫 14 天內所使用的抗生素。

(2)編號：第一個號碼－各醫院代號如附件二的編碼，第二個編號－病人編號。

(3)月份寫在**附件一**上。

(4)醫院名稱：各醫院的檢體編號。

(5) APACBE Scor:有才填寫。

六、菌株流病資料收集說明：【姜秀子 委員報告】

說明：請各醫院窗口於菌株送件後15天內，將菌株流病資料e-mail至馬偕醫院窗口，聯絡方式如下：

姜秀子感管師	02-25433535*3091	hideko@msl.mmh.org.tw
廖佩芝助理	02-25433535*3091	

七、上述費用核銷流程：【姜秀子 委員報告】

說明：1.戶名：台灣感染管制學會－統一編號：19886583

2.核銷帳目如有問題，請洽馬偕醫院盧彥伶感管師
02-28094661*2395,0968-977-016

3.核銷日期：100.07.01-100.09.30

決議：上述需於100.10.10前完成，以利帳目管理及核銷。

伍、臨時動議：

一、提議：IRB費用可否由此計劃支出？

決議：因此次費用較為緊縮，會再和疾管局討論後再通知各醫院。

二、提議：實驗室何時給報告？

決議：1.疾管局兩個禮拜發一次，6月份開始有菌株就送，7月中再送一次菌株。

2.Swab會一次送齊，Bp因有效期的關係，所以一個月送30片給各醫院窗口。附件一會再更改。

陸、散會

柒、下次開會日期：(另行通知)

附錄 5-2—CRE 第二次會議記錄：

台灣感染管制學會會議記錄

第二次 專案小組會議(期末會議)

- 會議名稱：「100 年國內多重抗藥性細菌之基因型變異現況及臨床相關資料之蒐集」第二次 專案小組會議 (期末會議)
- 會議日期：100 年 11 月 21 日(星期一) 下午 15:00-16:30
- 會議地點：台大醫學院二樓杏園餐廳
- 列席指導：
- 出席人員：
主持人：李聰明理事長 (召集人/計劃總主持人)
出席人員：應出席人數：17 人 實際出席人數 (%)：13 人 (76%)

余國煥 委員、姜秀子 委員、施智源 委員、莊銀清 委員
陳彥旭 委員、詹明錦 委員、廖俊星 委員、劉永慶 委員
慕蓉蓉 委員、盧敏吉 委員、薛博仁 委員、謝明安委員
(依姓氏筆畫排列)

列席人員：學會秘書處 盧彥伶、吳方吟 助理

請假人員：朱芳業 委員、李文生 委員、柯文謙 委員、張藏能 委員

■ 記錄：吳方吟 助理

捌、主席報告：

一、有關此次計劃初步成果報告：

薛教授及各位主任，首先很感謝各委員，因為臨危受命接下 CDC 這個計劃，經費及時間很緊，因 CDC 想看國內有沒有 NDM-1 的問題，結果我們收菌發現引出一個問題，疾管局非常關心於 100.11.16 召開了一個 KPC 會議，產生 16 株的 KPC (台大 2 株、萬芳 1 株、雙和 7 株、亞東 6 株)，疾管局後續會再追蹤，首先感謝合作，因計劃需要給報告，資料分散在各位手上，希望各位按照秘書長說明把資料匯集出來，能順利完成報告，契約我們還是要遵守，至於各位委員若要寫 paper 這邊不會干涉，所以今天主要目的是拜託大家把資料匯過來，才有辦法跟 CDC 結案。另外，此計劃非常成功，也發現新問題，101 年 CDC 有一個 4 年計劃已提出申請，但聽說有很強的對手在競爭，所以可能拿不到此計劃，不過不管如何，對國內的流行病學都有幫助。議程第三項是 11/16 meeting 收案菌株發現有 16 株 (台大 2 株、萬芳 1 株、雙和 7 株、亞東 6 株)，分布可能跟醫院的地緣性有關，可能等到下一批的流行病學出來，才會比較知道，蓉蓉這邊也做了一些 PFGE 看起來好像有相關性，當然有牽涉到雙和及亞東醫院的院感，其實問題一定是早就存在，只是之前沒有被發覺，到時劉主任跟廖主任可能要把資料分析更詳細，之後 CDC 也會到醫院關心狀況，其他醫院大部份是沒有發現 KPC，這是當天會議的內容，希望這兩天把資料彙集，因 11/25 前要送期末報告，很謝謝蓉蓉，也很配合提供資料，因 11/16 有委員沒有參加會議，所以再來請 CDC 實驗室蓉蓉幫我們報告。

二、本計畫有申請 101 年疾管局科技計劃案。計劃名稱：「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」。

三、其他：非常高興上週五到澳洲墨爾本代表感染症學會跟感控學會去拿 2015 年主辦權，第一次參加就取得主辦權算是很不簡單，也感謝大家的支持。

玖、報告事項：

一、有關16株KPC陽性病例及感控作為專家會議。附件一P3

重點如下：(李聰明理事長報告)

1. 時間：100.11.16 1530-1730 CDC 1 樓會議室。
2. 討論內容：
3. 決議：

二、CDC實驗室報告(慕蓉蓉 委員)：

今年收到500多株細菌，其中有300株Enterobacteriaceae、200多株CRE，100多株AB菌，其中幾乎都是CR-AB，在基因當中我們把所有Class B carbapenemases都做完了，資料都已給秀子，有16株KPC基因出現，其他有很大的一部份不知道裡面有甚麼樣的基因，因各家IRB來的時間不一定，所以剛開始來的菌株稍微慢一點，後來來不及做到這麼多的基因檢測，所以基因檢測只有做到這個部份，我們是用finis機器（鳳凰號）來做，所有data都已交給秀子，上週開KPC會議，16株KPC都出現在KP這個細菌中，我們已經把分子分型都做完了，對於這個計劃有這樣的產出，對於明年的科技計劃標案會更有利，另外，每個有參與計劃的委員都會把名字列入計劃報告中，流病部份就要靠秀子，實驗部份到這為止，會放比較多時間把KPC整理完畢。那天局長有說在12月底前那4家醫院如果還有CR-KP或CRE還是可以送，以法傳系統送驗，後續的就不會放在計劃中。

劉永慶回應：臨床資料還是會一起拿出來，因為還是有實驗室的 data。

廖俊星回應：因為局長下週就要到我們醫院，所以我們已跟 IRB 講好了，菌株都會留下來，看多久送及如何送。

三、計劃擬於100.11.15全部結束，請各醫院於11.22 1200 前完成回報以利請款、撥款及成果書繳交。目前進度如下：附件二P4

- 菌株資料處理費：300元平分150給感管師，150給醫檢師。申請格式會後另mail給各醫院)

核銷帳目如有問題，請洽馬偕醫院盧彥伶感管師

02-28094661*2395,0968-977-016

- 菌株流病資料收集：

姜秀子感管師	02-25433535*3091	hideko@msl.mmh.org.tw
吳方吟助理	02-25433535*3091	grace_11024@hotmail.com

姜秀子報告：

1. 因 CDC 要求 11/25 交完所有報告，所以各位手邊的資料請儘快交給我。

2. 11/30 要做期末報告，李主任跟相關人員會前往 CDC 報告，到時會有專家委員來諮詢期末報告。
3. 大家菌株 500 多株已送完，我們也會按照當時的契約，請看到 P.2 有關菌株處理費的部份，在第一次會議就有跟各位講會發公文，用匯票的方式給各窗口，例如：馬偕醫院送 30 株，就依照一株 150 元給檢驗科，還有感管師，因為有流行病學的部份，也是佔我們計畫中很重要的部份，之前已有流水號，所以一定會追各位流病資料，其中特別有院內感染的這部份一定都要交給我們，原則上匯票會先準備好，雖然已結束期末報告，希望各位把流病資料給我們，若未繳交者請儘快完成。
4. 雙和及亞東醫院部份，疾管局局長會到這兩家醫院實地勘查，上次檢討會有提到還要再送菌株，這部份已寫信給疾管局，原則上應該是到 12 月 31 日，菌株走法傳系統，後續的菌株會直接送到蓉蓉，在 P.2 有請款及資料部份可以再跟我們聯繫。

四、有關本計劃研究成果資料契約注意事項說明：附件三P5-P7

姜秀子報告：

議程第三項契約注意事項是當時 CDC 給我們，我認為跟各位比較有相關的部份在附件 3 (P.5-7)，請大家可以自己看。P.7 蓉蓉的部份範例，想要寫的計劃產出名稱及產出的形式，各位都可以去發表，但還是要告知我們，因對 CDC 的承諾，我們要知道大家投稿到哪些地方，要彙整一個表給 CDC (若雙和有發表則必須 IRB 通過)。P.4 工作相關分配，除了三總、雙和醫院不用申請 IRB，其他醫院應該都有完成，已完成的請把同意書轉成 pdf 檔或 jpg 檔，mail 給我們，可把申請 IRB 正本的收據寄給學會這邊，我們會匯款給各位，其他檢驗費用到最後會做總清算，會再與各位聯絡。

李聰明指示：最後一項 CDC 契約希望大家要有現況報告的具體建議，就是做這計劃後參與的狀況及具體的建議，比如說亞東這邊有發現，那要怎麼去做，請各家報告。

肆、提案討論：

一、各家醫院參與現況報告與具體建議

1.馬偕 (<u>謝明安</u>)：因事先都有留菌株，有跟微生物研究室菌庫要菌株，所以我們醫院送菌株沒什麼問題，無建議。
2.台大 (<u>薛博仁</u>)：從實驗室的層面，建議CRE要先定義清楚，要把500多株的MIC做清楚，有關菌株部份是不是可以請CDC提供。 <u>慕蓉蓉</u> 回應：會提供菌株給台大。
3.奇美 (<u>莊銀清</u>)：感覺計劃才剛開始，就要準備期末報告，建議以後要比較有時間讓大家去做事。

<u>李聰明</u>回應：劉主任表示這計畫初步已有成效，然後希望大家能繼續下去，做臨床的運用及感管上的效果、成效。
4. 中山（<u>盧敏吉</u>）：配合辦理。我有興趣的是，收菌北部8家、南部3家、東區2家，當在跑PFGE及其他study時culture菌株的狀況，希望針對KP的pattern做比較。 <u>慕蓉蓉</u>回應：目前做16個都是具有KPC基因的KP，其他所有的KP部份，因時間太短還沒辦法全部做完，日後會再繼續執行。
5. 中榮（<u>施智源</u>）：剛有講到300株做了Class B及KPC，KP因做PCR不容易成功，所以想知道Class B及KPC加起來陽性率是多少？有百分之20嗎？ <u>慕蓉蓉</u>回應：(1)沒有仔細去算，陽性率沒有百分之20那麼高。 (2)這次的KPC是否為外來的？ <u>薛博仁</u>回應：(1)分母的菌株不一致，所以很難去計算。 (2)不是外來的，和大陸不同。
6. 北榮（<u>余國煥</u>）：這次的study還沒開始做已經快結束了，主要仍是申請IRB的問題，因為太繁瑣了，又要申請IRB，又要送菌，很複雜，希望下次主持人這邊能統一處理，再告訴我們如何配合辦理。 <u>慕蓉蓉</u>回應：現在IRB比較嚴格，這次這次計劃中行政單位要求的比較嚴格，流病資料要的太細，因為會需要病人的個資，所以還是請各位依行政程序配合辦理。 <u>陳彥旭</u>回應：建議可否不要個資，因牽涉到個資就要病人同意書。 <u>余國煥</u>回應：建議先按照菌株處理，確實有意義時，疾管局再來文要個資，流病資料有意義才解密。 <u>姜秀子</u>回應：這次的流病主是是個資的部份，拿掉「姓名」、「身分證字號」兩項，各位的IRB才通過。 <u>慕蓉蓉</u>：謝謝大家的幫忙，在這麼短時間要收菌株。
7. 亞東（<u>廖俊星</u>）：我跟劉主任會先把臨床跟流病資料看一下，之後繼續收菌就看要怎麼執行。
8. 高醫（<u>陳彥旭</u>）：配合辦理，因為各位都講完了。
9. 雙和（<u>劉永慶</u>）： (1)希望蓉蓉可以把問題帶回給疾管局，我們為何不參加IRB的原因，是因為申請後要等IRB通過才能進行，所以當時才不參加IRB申請。 (2)這個研究找到KPC，而且至少沒有NDM-1，對於CDC可以交差。 (3)讓臨床第一線可以使用MIC，可以大概分出CRE，至少讓臨床第一線實驗室可以用，我們的目的要用到臨床，回去蓉蓉把MIC集中一下，看有沒有很清楚的KPC。 <u>李聰明</u>回應：臨危受命接下CDC這個計劃，經費、時間很吃緊，當然主要是因為CDC想看國內有無NDM-1問題，結果在大家的努力下成功發現KPC，這對CDC及防疫上是很有幫助的，希望101年同樣的科技計劃能續接成功，讓大家更有時間去執行，包括感控措施。

10.三總（詹明錦）：很高興跟各位主任參與這計劃，跟各位報告沒有申請IRB的原因，我們醫院IRB表示不發表報告也沒有要做實驗，只是配合國家政策收菌，則只需生物安全委員會通過即可，另外我們送了20株的CRE及20株的AB菌，想知道全台灣CRE及KP有幾型？

薛博仁回應：AB菌是分母的問題，所以不是每一家醫院都有送AB菌，因為分母很難去抓。

壹拾、 臨時動議：無

壹拾壹、 散會：100 年 11 月 21 日 16 時 30 分

附件一

KPC 陽性病例及感控作為專家會議議程

- 開會時間:100 年 11 月 16 日(星期三) 下午 3 時 30 分
- 開會地點:本局林森辦公室一樓會議室
- 主 席:張局長峰義

背景說明:

近幾年來細菌抗藥性問題一直受到醫療與公共衛生重視，本局以委外科技計畫方式，委由「台灣感染管制學會」，收集相關 Carbapenem 類藥物抗藥性菌株，進行全國性抗藥性細菌監測。至本(100)年 10 月 24 日止，該承作單位送至本局昆陽實驗室檢驗的菌株中，共 11 株具有 KPC(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)陽性反應，其中 6 株來自台北醫學大學雙和醫院、3 株來自板橋亞東醫院及台大和

萬芳醫院各 1 株。為瞭解上述各院之 KPC 陽性個案及感控作為情形並共同討論防治對策，安排本次會議。

■ 出席人員：

- (1) CDC 代表：
- (2) 感控專家代表：
- (3) 台灣感管學會計劃代表：

■ 會議議程：

一、主席致詞

二、研檢中心報告：

該計畫送驗菌株檢驗出 KPC 陽性之說明。

三、請各醫院針對以下議題報告(各院報告時間 10 分鐘)：

- (一)、說明陽性個案之感染管制作為，另請雙和醫院及亞東醫院說明檢測陽性之間關連性。
- (二)、目前執行抗生素管理情形。

四、臨時動議

五、散會

附件二

工作追蹤表

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
項次	內容	馬偕	台大	成大	奇美	中山	中榮	北榮	新光	亞東	萬芳	高醫	雙和	三總
	基本資料	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
	分讓	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	☑否	☑否
	分讓同意書交回		V											
	IRB	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	☑否	☑否
	IRB 字號		11MMH IS090				SE111 88			100067- E				
	IRB 同意書交回						○							
	IRB 費用收據			☑2000										
	IRB 費用給付													
	完成菌株送驗(窗口 薛博仁)	V	V	V	X	V	V	V	V	V	V	V	V	V
	流病資料送(窗口秀 子)				X									
	給醫院檢驗費用				X									
	給醫院流病檢驗費 用				X									

附件三

有關本計劃研究成果資料契約注意事項說明：

行政院衛生署疾病管制局委託計畫採購契約書

行政院衛生署疾病管制局(以下簡稱機關)及台灣醫院感染管制學會(以下簡稱承作單位)雙方為辦理「100年國內多重抗藥性細菌之基因型變異現況及臨床相關資料之蒐集計畫」(編號：DOH100-DC-1030)同意依政府採購法(以下簡稱採購法)及其主管機關訂定之規定訂定本契約，共同遵守，其條款如下：

(內容很多...只 SHOW 部份)

行政院衛生署疾病管制局委託研究計畫研發成果歸屬契約書

行政院衛生署疾病管制局(以下簡稱機關)同意將委託台灣醫院感染管制學會(以下簡稱承作單位)執行之「100年國內多重抗藥性細菌之基因型變異現況及臨床相關資料之蒐集計畫」(編號：DOH100-DC-1030)研發成果歸屬於承作單位，經雙方協議，訂定條款如左：

- 一、承作單位對於研發成果的管理、運用及權益分配等所有實質及程序之相關事宜，悉依本契約、「政府科學技術研究發展成果歸屬及運用辦法」及其他相關法令及之約定辦理。研究成果歸屬之認定及應用依下列優先次序為之：1. 本契約書；2. 「科學技術基本法」、「政府科學技術研究發展成果歸屬及運用辦法」；3. 其他相關之法令規定辦理。
- 二、機關就歸屬於承作單位所有之本研發成果，享有無償、全球、非專屬及不可讓與之實施權利。
- 三、承作單位應就本研發成果負管理及運用之責，其權限包括申請及確保國內外權利、授權、讓與、收益、委任、信託、訴訟或其他一切與管理或運用研發成果有關之行為。對於研發成果之維護、確保、推廣、管理及其他相關費用由承作單位自行負擔。

承作單位就本研發成果非經機關同意後，不得授權或讓與第三人。
- 四、承作單位運用研發成果時，有下列情形之一者，機關得要求承作單位將研發成果授權第三人實施，或於必要時將研發成果收歸國有，承作單位不得異議：
 - (一) 承作單位於合理期間無正當理由未有效運用研發成果。
 - (二) 承作單位以防礙環境保護、公共安全或公共衛生之方式實施研發成果。
 - (三) 為增進國家重大利益或維護公眾權益。
- 五、機關依前條規定行使該項權利，應先以書面通知承作單位。承作單位應於通知書送達之次日起三個月內以書面申覆，除先行聲明理由，經機關准予展期外，逾期不申覆或申覆理由不成立者，機關得逕予處理。承作單位就機關前述之處理，不得為任何權利之主張或損害賠償之請求。
- 六、承作單位應於本契約生效後，依機關指定之日期，就研發成果之產出、管理及運用情形，定期向機關提出書面報告。
- 七、承作單位因管理或運用本研發成果所獲得之收入，應依機關指定之日期，將研發成果收入繳交機關：研究機構為公、私立學校或從事科學技術研究發展之政府機關(構)者，應將研發成果收入之百分之二十繳交機關；其

他研究機構或企業，應將研發成果收入之百分之五十繳交機關。上述研發成果收入之繳交，得以承作單位所獲得之授權金、權利金、價金、股權或其他權益為之。

- 八、承作單位違反第三條第二項、第六條或第七條之約定時，機關除得向承作單位追繳應繳交之研發成果收入外，必要時並得將本研發成果收歸國有，承作單位不得異議。其相關程序準用第五條之約定辦理。
- 九、本契約書未約定事項，雙方得以換文方式另行約定，修正時亦同。本契約所約定事項如遇有訴訟時，雙方同意以台灣台北地方法院為第一審管轄法院。
- 十、本契約書正本二份，副（影）本六份，分送雙方保存，以資信守。

_____年度計畫著作一覽表

計畫名稱：_____

主 持 人：_____ 計畫編號：DOH100-DC-_____

列出貴計畫於本年度中所有計畫產出於下表，包含已發表或已被接受發表之文獻、已取得或被接受之專利、擬投稿之手稿（manuscript）以及專著等。「計畫產出名稱」欄位請依「臺灣醫誌」參考文獻方式撰寫；「產出形式」欄位則填寫該產出為期刊、專利、手稿或專著等，舉例如下：

序號	計 畫 產 出 名 稱	產 出 形 式	SCI*
1	(範例) Travell JG, Rinzler S, Herman M: Pain and disability of shoulder and arm. <i>J Am Med Asso</i> 1942;120:417-22.	期刊	SCI 5.0
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			

*SCI: Science Citation Index，若發表之期刊為SCI所包含者，請填寫其影響係數（Impact Factor）。