

新的超級細菌在台灣 – 具碳青黴烯抗藥性之腸桿菌科細菌

盧柏樑

高雄醫學大學附設中和紀念醫院 內科

摘要

腸桿菌科 (*Enterobacteriaceae*) 是臨床上十分重要的致病菌，其中包括克雷伯氏肺炎菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 與大腸桿菌 (*Escherichia coli*)，可造成社區或醫療相關感染。在 2010 年台灣出現帶有 *K. pneumoniae* carbapenemase-2 (KPC-2) 與 New Delhi metallo-beta-lactamase-1 (NDM-1) 的具碳青黴烯類抗生素 (carbapenem) 抗藥性克雷伯氏肺炎菌，這些具碳青黴烯抗藥性腸桿菌科細菌 (CRE) 常具有多重抗藥性，因為缺乏有效治療之藥物，形成臨床治療上的一大問題。雖然台灣地區目前 CRE 的主要抗藥性機轉為菌株同時有廣效性乙內醯胺酶 Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) (如 CTX-M 或 SHV 基因型) 或 / 並有 AmpC 型乙內醯胺酶 (Amp-C beta-lactamase)，並帶有某些外膜蛋白的遺失，然而帶有碳青黴烯酶 (carbapenemase) 的腸桿菌科細菌，因為抗藥性基因大多位於質體上，可以傳播給其它細菌，所以容易造成碳青黴烯抗藥性的快速散播。因此，對於有效的檢驗與治療 CRE 感染，並在醫院層級加強對 CRE 進行預防與管制，才能有效治療 CRE 感染者，減少 CRE 的傳播，從而降低 CRE 對臨床與病患的傷害與衝擊。

關鍵詞：碳青黴烯酶 (Carbapenemase)
抗藥性 (Resistance)
腸道菌 (*Enterobacteriaceae*)
感染管制 (Infection control)

大腸桿菌與克雷伯氏肺炎菌為屬於腸桿菌科 (*Enterobacteriaceae*) 的革蘭氏陰性細菌 (Gram-negative bacteria)，在自然環境與人類腸道中普遍存在。兩者都是人類感染常見的致病菌，造成肺炎，尿路感染，菌血症等各種感染症。兩者也都是社區感染的致病菌，同時也是院內感染常見的細菌。然而細菌感染疾病的治療，需靠抗微生物製劑，1928 年人類發現的第

一種抗生素—青黴素 (盤尼西林, penicillin)，1932~1933 年間人類合成具抗菌功效的化學藥物，磺胺 (sulfonamides)。在抗微生物製劑發展的初期，少有細菌抗藥性出現，對於大腸桿菌與克雷伯氏肺炎菌的感染，有多種藥物可以用來治療相關感染，乙內醯胺 (β -lactams) 類抗生素，包括盤尼西林類與頭孢子素類等，都可有效治療此類細菌感染。但隨著越來越廣泛的抗

生素使用，漸漸細菌產生抗藥性，所以有廣效性乙內醯胺 (Extended spectrum beta-lactams) 的研發問世，如第三代頭孢子素，aztreonam 等藥物，可用來治療對第一代或第二代頭孢子素與 penicillin, amoxicillin 具有抗藥性的腸桿菌科。然而細菌應對人類的增加使用廣效性乙內醯胺，就是開始出現具有廣效性乙內醯胺酶 [extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)] 的腸桿菌科，因此大部份盤尼西林類，第三代頭孢子素，aztreonam 等藥物對會製造 ESBL 的腸桿菌科感染就失效了，也因此增加了感染病人的死亡率。由於會製造 ESBL 的腸桿菌科大多數都同時具有對 aminoglycoside, fluoroquinolone 等各類藥物的抗藥性，因此對於會製造 ESBL 的腸桿菌科感染，碳青黴烯 (carbapenem) 類抗生素 (包括 ertapenem、imipenem、meropenem、doripenem) 是有效可靠的藥物，此所謂有效可靠，可由許多年來各醫院對於大腸桿菌與克雷伯氏肺炎菌的藥物敏感性試驗都幾乎 100% 對碳青黴烯類抗生素有感受性得到證明。但隨著 ESBL-producing 腸道菌的增多、臨床上碳青黴烯類抗生素的使用量也隨之增加，近幾年來具有碳青黴烯抗藥性的腸桿菌科細菌 (Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE) 也隨之出現^{1,4}。

CRE 在印度與英國等地流行的是新德里金屬乙內醯胺酶一型 [New Delhi metallo-beta-lactamase-1 (NDM-1)] 的 carbapenemase 抗藥機轉^{3,4}。在美國流行的則是 KPC 這種 carbapenemase 抗藥機轉 (命名源自 *K. pneumoniae* carbapenemase)^{1,2}，在土耳其與地中海沿岸則是 OXA-48 這種 carbapenemase (命名源自 oxacillinase)⁵。雖然各地流行的抗藥機轉不同，在各國的調查中，CRE 類細菌所佔的比例有慢慢增加的趨勢。

CRE 的出現，不但使得過去治療腸道菌很有效的碳青黴烯類抗生素變得無效，同時由於其對多類抗生素也幾乎都有抗藥性，造成幾乎無藥可用的狀況。因此在這種具碳青黴烯抗藥性之腸桿菌科，尤其是大腸桿菌與克雷伯氏肺炎菌在台灣的流行現況值得大家注意，如何治療這樣的感染症並阻止此種細菌的傳播也應該

儘早準備。

CRE 的抗藥性機轉

碳青黴烯酶 (carbapenemase) 是目前全球最重要、最需要監測的抗藥性機轉。因為讓細菌製造出 carbapenemases 的基因幾乎都位於質體 (plasmid) 上，而質體可以由一株菌株傳到另一株菌株，有些質體可以跨菌種傳播，例如由一株大腸桿菌轉移到克雷伯氏肺炎菌中，因此細菌若得到具 carbapenemase 的質體，就會從不具碳青黴烯抗藥性變成具有碳青黴烯抗藥性的菌株。目前在腸桿菌科出現的 carbapenemases 共有三類：第一類為可被 clavulanic-acid 抑制的 class A Beta-lactamase，包含 *Serratia marcescens*-type and *Serratia fonticola* carbapenemase-1 (SME), imipenem-2 (IMI), Guyana extended spectrum-type variants (GES), and *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC)；第二類為金屬 Beta-lactamase (metallo-β-lactamase) 的 class B Beta-lactamase, 包括 imipenemase (IMP)、verona imipenemase (VIM)、NDM-1；第三類為 extended-spectrum oxacillinase (屬 class D beta-lactamases)：如 OXA-23, 24, 48, 51, 58等⁵。

菌株只要具有以上的 carbapenemase，就具有碳青黴烯抗藥性。另外也有一些菌株沒有 carbapenemase，但是因為同時具有多種對 Beta-lactam 產生抗藥性的機轉，也會因此對碳青黴烯具有抗藥性例如以下幾種機轉：(1) 同時為產生 ESBL (如 CTX-M 或 SHV)，並帶有外膜蛋白的變化 (outer membrane loss，這會使藥物不易進入細菌的細胞膜，因此細菌得以對藥物產生耐受性) (2) 同時產生 ESBL，並帶有 up-regulation of efflux pump 的機轉 (這會使得藥物到細菌的細胞膜時，被 efflux pump 排出到細菌細胞外，因此細菌得以對藥物產生耐受性)；(3) 同時為產生 AmpC 型乙內醯胺酶 (Amp-C β-lactamase)-producing，並帶有外膜蛋白的變化 outer membrane loss；(4) 同時為 Amp-C β-lactamase-producing，並帶有 up-regulation of efflux pump 的機轉。這四個機制在沒有 carbapenemase 的情況下，仍可以產生對碳青黴烯的抗藥性⁶。

CRE 的流行病學

全球首次發現 KPC 這種 carbapenemase 是在一株 1996 年在美國的克雷伯氏肺炎菌，那時發現有一株克雷伯氏肺炎菌對所有的 β -lactams 都具抗藥性，其對碳青黴烯的抗藥性在加入 clavulanate 這種 β -lactam 分解酶之後會變成有感受性，後來證實為屬於 Class A beta-lactamase 的 carbapenemase，命名為 *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC)-1¹。KPC 因基因序列的不同，有多種分解酶，命名為 KPC-1, KPC-2, KPC-3, ……。在美國各地陸續有具 KPC carbapenemase 的克雷伯氏肺炎菌感染與群突發。目前在美國最常見於腸道菌的 carbapenemase 就是 KPC。2006 年以色列的多家醫院也爆發其對碳青黴烯具抗藥性克雷伯氏肺炎菌的流行，也是 KPC 中的 KPC-2 與 KPC-3 造成的²。KPC 基因多存在於細菌的質體上，而不是在染色體 (chromosome) 上，因此在菌株間傳播的能力比較快，目前全世界許多國家都已發現具 KPC 抗藥基因的 CRE。

NDM-1，最早於 2008 年被發現³。初期大多發生在印度半島 (例如印度或巴基斯坦) 與英國⁴，除了這些和英國有密切關係的國家外，目前在全球各地也都陸續有案例報告。除了行程一個全球性的問題外，也因其不只出現於大腸桿菌與克雷伯氏肺炎菌，也出現於多種腸桿菌科的細菌，包含：克雷伯氏肺炎菌、大腸桿菌、*Enterobacter cloacae*、*Citrobacter freundii*、*K. oxytoca* 以及 *Proteus*。這種可由質體傳播的 NDM 基因的全球性與跨菌種的傳播引起各國在臨床照顧與預防控制上的重視。

台灣的 CRE 抗藥機轉，和以上各國多以 KPC，或是 NDM 為主要的抗藥性機轉造成不同。台灣的大腸桿菌與克雷伯氏肺炎菌的主要抗藥機轉為為菌株同時有 ESBL (如 CTX-M 或 SHV) 或/並有 AmpC 型乙內醯胺酶 (AmpC β -lactamase)，並帶有外膜蛋白的變化 (outer membrane loss，這會使藥物不易進入細菌的細胞膜，因此細菌得以對藥物產生耐受性⁶⁻⁹。

台灣首次有 NDM-1 的克雷伯氏肺炎菌菌

株出現在 2010 年由新德里回來的病人¹⁰。帶有 KPC-2 的克雷伯氏肺炎菌也是 2010 年在台灣首次被分離到¹¹。之後陸續有 KPC-2 報告^{12,13} KPC-2 主要都發現在 MLST (Multilocus sequence typing) 多位點測序分型 ST (sequence type) 11 型的克雷伯氏肺炎菌。近來也有 KPC-3, KPC-16, KPC-17 在台灣出現^{14,15}。

在 2012 年出現第一株具 KPC-2 的大腸桿菌菌株與具 NDM-1 的大腸桿菌。2010 有一株具 IMP-8 的大腸桿菌⁷。台灣地區的對碳青黴烯不具感受性的大腸桿菌 主要為 MLST ST131 型⁷。關於克雷伯氏肺炎菌與大腸桿菌以外的其他腸桿菌科，也有 IMP-8，VIM-2 與 NDM-1 的出現¹⁶。

CRE 在臨床實驗室的診斷

在臨床實驗室，受限於實驗室的目的與經費，通常無法用分子生物學的方法來找出 carbapenemase 基因，所以都是使用藥物敏感性試驗來鑑定具有碳青黴烯的抗藥性，近年來因為考量有些具 carbapenemase 的 CRE 其最低抑菌濃度 (MIC) 低於舊版的 (2011 以前) CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute) 實驗室規範中用以判定為具抗藥性的濃度，這樣會發生有些具有 carbapenemase 的 CRE 在臨床實驗室的藥物敏感性試驗會被實驗室檢測為具碳青黴烯的感受性，從而造成醫師使用碳青黴烯來治療 CRE，造成無效的醫療^{17,18}。因此近年來 CLSI 在腸桿菌科的細菌對碳青黴烯的藥物敏感性試驗進行多次修正。例如由表一顯示 2010 年與 2012 的 CLSI 標準¹⁸⁻²¹，腸桿菌科的細菌對 meropenem 的判斷具抗藥性的標準由 MIC \geq 16 改為 MIC \geq 4 ug/mL，在舊標準中，MIC 為 4 或 8 ug/mL 會被判定為 S (susceptible，具感受性) 或是 I (intermediate 中度的感受性，或稱中度的抗藥性)，但在 2012 以後的版本，這些 MIC 為 4 或 8 會被判定為 R (Resistant，具抗藥性)。如果採用新版的 CLSI，則實驗室不用增加心力與金錢來做 Modified Hodge test 或 CarbaNP 這兩種 CLSI 文件有提到的 carbapenemase test，即 carbapenemase 表現型 (phenotype) 的實驗。

表一：依 Clinical and Laboratory Standards Institute標準，判讀 carbapenem藥物敏感性試驗的 breakpoints在 2010-2012年間的變遷

Year	CLSI document	Ertapenem		
		Susceptible ($\mu\text{g/mL}$)	Intermediate ($\mu\text{g/mL}$)	Resistant ($\mu\text{g/mL}$)
2010	M 100-S20	≤ 2	4	≥ 8
2010	M100-S20U	≤ 0.25	0.5	≥ 1
2011	M100-S21			
2012	M100-S22	≤ 0.5	1	≥ 2
Year	CLSI document	Imipenem		
		Susceptible	Intermediate	Resistant
2010	M 100-S20	≤ 4	8	≥ 16
2010	M100-S20U	≤ 1	2	≥ 4
2011	M100-S21			
2012	M100-S22	≤ 1	2	≥ 4
Year	CLSI document	Meropenem		
		Susceptible	Intermediate	Resistant
2010	M 100-S20	≤ 4	8	≥ 16
2010	M100-S20U	≤ 1	2	≥ 4
2011	M100-S21			
2012	M100-S22	≤ 1	2	≥ 4
Year	CLSI document	Doripenem		
		Susceptible	Intermediate	Resistant
2010	M 100-S20	No data*	No data	No data
2010	M100-S20U	≤ 1	2	≥ 4
2011	M100-S21			
2012	M100-S22	≤ 1	2	≥ 4

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

*FDA criteria: susceptible, MIC $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$

因為以往 meropenem MIC為 4 或 8，需要用 carbapenemase test 才能偵測出具 carbapenemase 的 CRE，在使用 meropenem MIC ≥ 2 時為具抗藥性的判斷標準時，這些菌株都可以順利被判為 CRE，所以就不需要實驗室加做 carbapenemase phenotype tests。這樣簡化了實驗室檢驗 CRE 的流程，也可以減少因為 phenotype tests 的敏感性與特異性不夠高而無法有效提供正確的藥物敏感性結果²²。此外，值得注意的是 CLSI M 100S21 標準也有提到微生物的藥物敏感試驗判別標準只適用於使用適當的抗生素劑量的情形，如 doripenem 500 mg q8h, ertapenem 1 g q24h, imipenem 500 mg q6h 或 1 g q8h, meropenem 1 g q8h。這也是提醒臨床醫師與藥師若使用這些

藥物治療細菌感染不使用足夠與適當的劑量，縱使藥物敏感性試驗顯示該菌對藥物有感受性，但仍可能臨床上會得到治療失敗的結果²¹。

若是要確切知道 CRE 具有哪一種基因型，必須進一步使用分子生物學方法的檢測。目前疾病管制署提供 CRE 抗藥性檢測，採志願通報，倘醫療院所於病患臨床檢體分離出 CRE，需協助鑑定或進行抗藥性基因檢測者，可經由傳染病通報系統之「其他傳染病」項下「CRE 抗藥性檢測」辦理通報及送驗。

CRE的臨床重要性與治療方法

具 carbapenem 抗藥性的克雷伯氏肺炎菌感染相較於不具碳青黴烯抗藥性的克雷伯氏肺

炎菌感染，有較高的因細菌感染所致的死亡率 (odds ratio 4.5, $p < 0.001$)²³。另外，而 CRE 除了對全部的 β -lactam 都具抗藥之外，通常對 quinolones 還有 aminoglycosides 類的抗生素也都具有抗藥性²⁴。由台灣院內感染監視資訊系統 (TNIS) 的監視報告顯示，對台灣的 CRE 仍有效的藥物主要是 Amikacin (抗藥性比例 $< 40\%$)，其他仍可能有效的抗微生物製劑為 gentamicin, cefepime 與 ciprofloxacin (抗藥性比例介於 $50\% - 80\%$)，colistin 與 tigecycline 因為不是各醫院常規都有進行檢驗藥物敏感性試驗，因此 TNIS 沒有報告相關資料。(台灣院內感染監視資訊系統 (TNIS) 2013 年第三季監視報告，台灣疾病管制署)。國內多家醫院的聯合研究也顯示相近的結果，而 colistin 與 tigecycline 的藥物敏感性約在 90% ¹⁵ 由藥物敏感性資料顯示 colistin (polymyxin E) 與 tigecycline 就成為對 CRE 的重要治療藥物^{4,5}。

由於 CRE 常具有多重抗藥性，許多抗生素皆沒有感受性²⁵，其他較可能仍有感受性的藥物包括 amikacin, gentamicin, cefepime 與 ciprofloxacin。然而，是否可以只用一種藥物就治療 CRE 感染，還是多種藥物一起治療，效果較好，為臨床上重要的問題。在一個對產生 41 位 KPC 的碳青黴烯抗藥性克雷伯氏肺炎菌感染病人的回溯性分析顯示病人的 28 天死亡率，若是用單一抗微生物製劑治療，死亡率為 58% ，若是用多種藥物合併治療，則死亡率下降為 13% ，其中最常使用的組合為 polymyxin B 加上碳青黴烯或是 tigecycline 加上碳青黴烯²⁶。然而，既然是具碳青黴烯抗藥性的細菌感染，碳青黴烯應該無效，加上碳青黴烯合併治療為何仍有效，其可能的理由包括：1. 目前醫療上常使用的碳青黴烯包括 imipenem, meropenem, doripenem 與 ertapenem，通常定義對 ertapenem 以外的上述任一藥具抗藥性，或是對 imipenem 或 meropenem 抗藥性，就稱為具有碳青黴烯抗藥性的腸內菌屬。但是對其中一種碳青黴烯具抗藥性者未必對所有碳青黴烯都具抗藥性，例如對 imipenem 具抗藥性者未必對 meropenem 都具抗藥性，所以，還是可能由藥物敏感性試驗

中找到具敏感性的碳青黴烯來使用。2. 在一個針對具 VIM-1 抗藥基因的具碳青黴烯抗藥性克雷伯氏肺炎菌的研究顯示，對 colistin 具有感受性的菌株， 50% 菌株併用 colistin 與 imipenem，有加成性的殺菌效果， 50% 則無加成性也無拮抗性。但若是對 colistin 不具有感受性的菌株，則 55.6% 菌株併用 colistin 與 imipenem，有拮抗效果，只有 11% 。所以對於 imipenem 與 colistin 具感受性，或是對 colistin 具感受性的菌株，合併藥物可能有加強的殺菌效果²⁷。3. 在動物實驗模式中，具 NDM-1 抗藥性的克雷伯氏肺炎菌，雖然藥物敏感性試驗顯示為具碳青黴烯抗藥，若使用約為人體使用的較高劑量，如 doripenem 2g q8h (4-h infusion) 或是使用 ertapenem 1g q24h，仍是可能可以有殺菌效果²⁸。

然而以上研究都受限於個案數目小，難以在統計上有效的分析不同治療的效果，而實驗室研究或動物實驗的結果是否能在臨床上應用還是需要臨床研究來證實。在 2014 年對碳青黴烯抗藥性的革蘭氏陰性菌感染 (其中主要是克雷伯氏肺炎菌與 *Acinetobacter baumannii*) 的整合分析 (meta-analysis)，共有 12 篇回溯性分析，兩篇前瞻性觀察型研究，兩篇隨機分派臨床試驗 (randomized clinical trial) 進入分析，綜合的結果顯示目前沒有足夠證據來支持多種藥物合併治療可以有效的改善病患死亡率²⁹。在一個台灣多醫院的加護病房的 46 位 CRE 感染個案的回溯性研究顯示死亡率為 50% ，單一用藥或是合併多種藥物對於病人的預後 (三十天死亡率) 並沒有差別³⁰。所以是否這種細菌用多種藥物合併治療效果最好，目前仍在研究中。2015 年最近一篇大型 (165 人) 的研究分析顯示，選用藥物敏感性試驗中對此菌有效的藥物，以及合併使用兩種以上有效的藥物，都是讓病人存活的重要因素³¹。而這結論，也說明了在目前，臨床醫師所能用以治療這些病人的重要方法。

CRE 的預防與感染管制

具有 carbapenemase 的 CRE 因為帶有此抗藥性基因大多位於質體上，所以除了某些菌株在病人間傳播外，質體可以在不同菌株之間轉

移，傳播抗藥性。由於此種細菌具有有效傳播抗藥性基因的特性，臨床上要小心感染管制，以免群突發發生。

目前 CRE 多出現於院內感染的個案，得到 CRE 感染的危險因子包括器官移植、接受幹細胞移植、使用呼吸器、多種抗微生物製劑的暴露、住院時間過長、功能性狀態不良和入住加護病房期間¹⁷。這些危險因子多是病人本身的病況，因此需要住院，也因此難以避開這些危險因子。如何減少這些病人感染 CRE 的機壞，並且進行感染管制措施使 CRE 不要在不同病人間傳播，是未來必須面對的問題。以下列舉 CRE 的預防與感染管制措施：

首先要能有效收集檢體，且實驗室正確診斷出 CRE，再予以有效治療，如果可以早期正確診斷，並給予治療，並進行感染管制措施，可以減少病菌傳播到下一人的機會。

是否要主動監測，例如同一病房當中有一人確定為 CRE 時，其他同室病友就接受主動監測培養，雖然國外有學者建議這樣做²⁴，但並不是所有國外醫院都能做到這點，國內目前雖沒有強制進行此措施，各醫院應視各醫院 CRE 的流行情況與群突發發生與否，來評估是否需要進行 CRE 主動監測。

抗生素的使用都被認為是造成 CRE 感染或者移生 (colonization) 的危險因子，文獻顯示病人接受碳青黴烯的治療得到 CRE 的機會會增加³²⁻³⁴。在一篇研究當中，發現限制碳青黴烯的使用，降低了 carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* 的比例³⁵，對於 CRE 的影響是不是同理可證，需更多研究加以證明。若抗生素可以更合理的使用，則更可以保護病人，使避免暴露於不必要的抗生素當中，不只減少藥物副作用發生的機會，也可避免抗藥性細菌被篩選出來。因此抗生素的合理使用與監控其實對 CRE 的感染控制是非常重要的，診斷出 CRE，就須對病人進行適當的隔離措施：一旦病人確認為帶有 CRE 的時候，需要實以下標準防護與接觸隔離措施，以防止造成更多人受感染。其內容包括：

1. 病患安置：最好的話可住單人病室或者

需與同病室病友間隔一公尺以上，不須負壓隔離。

2. 洗手及戴手套，照顧前後需以消毒液或酒精性乾洗手液洗手。

3. 接觸病人需穿戴隔離衣。

4. 病患照顧器具 (包括血壓計)，需一個病患使用一組，避免交叉使用。

5. 盡可能減少病患活動及訪客。並對病患的家人照顧者予以適當的衛教。

6. 確實做好環境消毒。

轉院或轉慢性照護機構照護的注意事項：其實除了急性醫療院所需要負起控制 CRE 的責任，要注意一部分病人在出院後並不是直接回家休養，而是入住到慢性照護機構。若這些病人身上仍帶有 CRE，那麼入住到慢性照護機構之後，仍應採取接觸隔離措施，對帶菌者做適當安置。雖然不是所有機構都有足夠的設備，能否徹底實施，但至少應有充分的告知接受病人的單位與人員此病人有 CRE 時，需做好感染管制與防護措施。

此外當有疑似群突發發生時，當醫院獲知多重抗藥性基因陽性的檢驗報告後，如何儘快完整收集陽性病友住院、抗生素用藥、轉床與檢驗的相關資料 (如陽性個案資料表、高風險區域分析表、住院病房平面圖等) 並分析，俾進一步研判感染源或高風險區域，並整合院內之感染管制與臨床處置單位之人力與資源，有效介入處理與改善等處理步驟，將成為控制群突發擴散是否能達成預期成效的關鍵之一。

至於民眾能做的預防措施，則是若有家人為感染 CRE 的病人，探病後應落實洗手，平時保持良好手部衛生習慣，保持個人健康，以免此種細菌傳播到家中或社區。若是若曾在國外接受手術、侵入性醫療服務或傷口處理，回國後如有疾病，除應盡速就醫治療，並主動告知醫師相關旅遊史與醫療史，這樣醫師才能評估得到 CRE 的風險，並有效的處置與治療。

結論

在台灣目前存在有多種抗藥機轉的 CRE (NDM-1, KPC, IMP, VIM …)，且為本土病例的

情況下，不可輕視 CRE 可能在國內醫院內蔓延的威脅。各醫院應要能有效的診斷出 CRE 感染，參考藥物敏感性試驗結果給予病人有效的治療，適當的執行感控隔離政策與措施，並監控是否 CRE 個案間傳播之可能性，這類病人轉診時應通知接手的醫院，安養中心或家庭，避免群突發的發生與擴大，以上都不可或缺。而且預防勝於治療、適當的抗生素合理使用以減少 CRE 的發生。如此才可以降低 CRE 對病人的傷害以及在醫院內的傳播。

參考文獻

1. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1151-61.
2. Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3026-9.
3. Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. 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* 2009; 53: 046-54.
4. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 597-602.
5. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 60-7.
6. Bradford PA, Urban C, Mariano N, Projan SJ, Rahal JJ, Bush K. Imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC beta-lactamase, and the loss of an outer membrane protein. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 563-9.
7. Ma L, Siu LK, Lin JC, et al. Updated molecular epidemiology of carbapenem-non-susceptible *Escherichia coli* in Taiwan: first identification of KPC-2 or NDM-1-producing *E. coli* in Taiwan. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 599.
8. Chiu SK, Wu TL, Chuang YC, et al. National surveillance study on carbapenem non-susceptible *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan: the emergence and rapid dissemination of KPC-2 carbapenemase. *PLoS One* 2013; 8: e69428.
9. Ma L, Lu PL, Siu LK, Hsieh MH. Molecular typing and resistance mechanisms of imipenem-non-susceptible *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan: results from the Taiwan surveillance of antibiotic resistance (TSAR) study, 2002-2009. *J Med Microbiol* 2013; 62: 101-7.
10. Wu HS, Chen TL, Chen IC, et al. First identification of a patient colonized with *Klebsiella pneumoniae* carrying blaNDM-1 in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2010; 73: 596-8.
11. Chung KP, Tseng SP, Huang YT, Tsai TH, Teng LJ, Hsueh PR. Arrival of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-2 in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1182-4.
12. Lee CM, Liao CH, Lee WS, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing *K. pneumoniae* sequence type 11 in Taiwan in 2011. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 5016-22.
13. Lauderdale TL, Shi ZY, Lin CF, et al. KPC-2-producing sequence type 11 *Klebsiella pneumoniae* detected in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2207-8.
14. Yu WL, Lee MF, Tang HJ, Chang MC, Walther-Rasmussen J, Chuang YC. Emergence of KPC new variants (KPC-16 and KPC-17) and ongoing outbreak in southern Taiwan. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 347 e5-8.
15. Tang HJ, Chen YT, Chiang T, Fung CP, Chuang YC, Kristopher Siu L. Identification of the first imported KPC-3 *Klebsiella pneumoniae* from the USA to Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44: 431-5.
16. Wang JT, Wu UI, Lauderdale TL, et al. Carbapenem-nonsusceptible Enterobacteriaceae in Taiwan. *PLoS One* 2015; 10: e0121668.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Nineteenth informational supplement. CLSI document M100-S19. Wayne, PA, CLSI, 2009.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twentieth informational supplement. CLSI document M100-S20. Wayne, PA, CLSI, 2010.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twentieth informational supplement (June 2010 update). CLSI document M100-S20-U. Wayne, PA, CLSI, 2010.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-first informational supplement. CLSI document M100-S21. Wayne, PA, CLSI, 2011.
21. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-second informational supplement. CLSI document M100-S22. Wayne, PA, CLSI, 2012.
22. Hirsch EB, Chang KT, Zucchi PC, et al. An evaluation of multiple phenotypic screening methods for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae. *J Infect Chemother* 2014; 20: 224-7.
23. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 1099-106.
24. Castanheira M, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility patterns of KPC-producing or CTX-M-producing Enterobacteriaceae. *Microb Drug Resist* 2010; 16: 61-5.
25. Elemam A, Rahimian J, Mandell W. Infection with pan-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a report of 2 cases and a brief

- review of the literature. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 271-4.
26. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2108-13.
 27. Souli M, Rekatsina PD, Chrysouli Z, Galani I, Giamarellou H, Kanellakopoulou K. Does the activity of the combination of imipenem and colistin in vitro exceed the problem of resistance in metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates? *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2133-5.
 28. Wiskirchen DE, Nordmann P, Crandon JL, Nicolau DP. Efficacy of humanized carbapenem exposures against New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1)-producing *Enterobacteriaceae* in a murine infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 3936-40.
 29. Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2305-9.
 30. Chang YY, Chuang YC, Siu LK, et al. Clinical features of patients with carbapenem nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in intensive care units: a nationwide multicenter study in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2015; 48: 219-25.
 31. Bass SN, Bauer SR, Neuner EA, Lam SW. Impact of combination antimicrobial therapy on mortality risk for critically ill patients with carbapenem-resistant bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3748-53.
 32. Jeon MH, Choi SH, Kwak YG, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* among hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62: 402-6.
 33. Chang HJ, Hsu PC, Yang CC, 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.
 34. Ahn JY, Song JE, Kim MH, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* at a tertiary care center in South Korea: a matched case-control study. *Am J Infect Control* 2014; 42: 621-5.
 35. Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1983-6.

Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae*: a New Superbug in Taiwan

Po-Liang Lu

Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan

Enterobacteriaceae which includes *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* are clinically important for causing community and hospital acquired infections. In 2010, KPC-2 or NDM-1 producing carbapenem resistant *K. pneumoniae* emerged in Taiwan. Because the carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) usually possess multi-drug resistance, the paucity of antimicrobial options raises serious concern. Though the most common resistance mechanism of CRE in Taiwan is the combination of ESBL (e. g. CTX-M or SHV) and/or Amp-C beta-lactamase and outer membrane loss, clinicians should notice that the emerging carbapenemase gene is usually located in plasmids which may transmit between bacterial isolates and cause rapid dissemination of antimicrobial resistance. To face the threat of CRE, the laboratory testing and adequate treatment of CRE is required to treat patients. The prevention and infection control measures for CRE should be reinforced in hospitals. (*J Intern Med Taiwan* 2015; 26: 328-335)