

蔡孟憲 劉建衛

高雄長庚紀念醫院 感染內科

Stenotrophomonas maltophilia 為革蘭氏陰性桿菌，對許多抗生素先天上就有抗藥性。*S. maltophilia* 對抗微生物藥劑的抗藥性大約有以下幾項：產生 β -lactamase 對 β -lactam 類抗生素抗藥性，細菌之排出(efflux) 系統以致將進入細菌體內的抗生素排出，對 aminoglycoside 結構做酵素性修飾導致抗生素活性減少之抗藥性，透過 integron，transposon 或 plasmid 媒介使抗藥性基因在不同細菌之間轉移導致細菌對 trimethoprim-sulfamethoxazole(integron (TMP-SMZ) 產生抗藥性，及形成生物膜 (biofilm) 阻卻抗生素滲入生物膜所保護的細菌。依據在台灣地區的 *S. maltophilia* 生體外試驗結果，新一代的 fluoroquinolones (如 levofloxacin 或 moxifloxacin)有相當好的抗菌活性，可考慮做為經驗性的投藥予 *S. maltophilia* 感染之患者。而 TMP-SMZ 已不適宜做為經驗性治療的給藥。其餘如一般常用的 β -lactam 類抗生素、aminoglycoside、carbapenems 對 *S. maltophilia* 抗菌活性不佳，臨床上不宜使用。

前 言

Stenotrophomonas maltophilia 為革蘭氏陰性桿菌，其主要生物特性為可在 MacConkey 培養基上生長，不產生氧化 西每 (oxidase) 及無法使葡萄糖酸酵而產生能量 [1]。在自然環境中的水、土壤、植物、動物身上及醫院的環境中(如潮濕物表面)，皆可發現 *S. maltophilia* 的蹤跡 [1]。在醫院中，*S. maltophilia* 易在長期住院病人的呼吸道，或在病人的人工植入物上形成移生菌落 (colonizers)，且在潮濕醫療器具表面上存活，再伺機侵入免疫能力低下的病人體內，而造成感染 [1]。在許多醫學中心的加護病房裏，*S. maltophilia* 是院內感染細菌名單中的常客。*S. maltophilia* 對許多抗生素先天上就有抗藥性，所以一旦在免疫能力低下的病人造成感染，治療上就倍加困難。

微生物學特性

S. maltophilia 對培養生長條件並不可苛求，一般臨床微生物室即可培養之。該細菌容易鑑定，某些半自動化的鑑定設備，如 API 20E (bioMérieux Inc., St. Louis, MO, USA) 便可準確地鑑定出來 [1]。但 *S. maltophilia* 在抗生素敏感性試驗方法上，抗生素目前並無專家認可的標準。應該選用哪幾種抗微生物藥劑及方法來做生體外 *S. maltophilia* 藥物敏感性測驗，及各種不同生體外測驗方法的結果之間相關性的判讀等，目前都無共識。目前由美國 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 所推薦對 *S. maltophilia* 藥物敏感性測驗的標準中，適用於紙錠擴散法 (disk diffusion method) 的抗生素，有 trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ)，minocycline 和 levofloxacin 等三種[2]。而 *S. maltophilia* 對抗微生物藥物為感受性 (susceptible) 的最低抑菌濃度 (minimal inhibitory concentration [MIC]) 已有判讀之截止點 (interpretative breakpoints) 者，有 ticarcillin-clavulanic acid, ceftazidime, minocycline, levofloxacin, TMP-SMZ 及 chloramphenicol 等 [2]。#中標=臨床表現 *S. maltophilia* 感染最常見者為肺炎。但從呼吸道檢體培養出之 *S. maltophilia*，往往是移生菌或污染菌，而非真正之致病菌。*S. maltophilia* 通常對加護病房的重症或一般病房的癌症病人感染而造成肺炎，這

些患者的特徵是曾接受過廣效性抗生素的治療、或是年紀極老、或曾使用呼吸器，而且病情極其嚴重，其 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) 計分極高 [3]。如果發生 *S. maltophilia* 肺炎感染，且同時合併該細菌之菌血症，病人的死亡率就大增 [4]。*S. maltophilia* 感染之肺炎，胸部 X 光的表現可能是大葉性 (lobar)，小塊狀 (nodular)，或支氣管肺炎浸潤形狀 (bronchopneumonia) [4]。*S. maltophilia* 感染次常見的臨床表現是中央靜脈導管感染，且這種感染多屬多重細菌 (polymicrobial) 感染。其餘臨床感染症有心內膜炎 (endocarditis)，眼內炎 (endophthalmitis)，鼻竇炎 (sinusitis)，蜂窩組織炎 (cellulitis) 及肌炎 (myositis) 等 [4]。如從尿液中培養出 *S. maltophilia*，大部分的情況都是病人長期留置導尿管所致，其臨床意義必須審慎評估，不宜冒然判斷是泌尿道感染 [4]。

細菌的抗藥性機轉

目前所知 *S. maltophilia* 對抗微生物藥劑的抗藥性，已知可能有下列機轉：

1. 產生 β -lactamase 對 β -lactam 類抗生素抗藥性

S. maltophilia 能製造兩種可誘導產生 (inducible) 的 β -lactamases：L1 β -lactamase 和 L2 β -lactamase。L1 β -lactamase 是個鋅依賴型 (Zn^{2+} -dependent) 酵素，可水解 penicillins，cephalosporins 和 carbapenems，但不能水解 monobactams，且不會被 clavulanic acid 所抑制。L2 β -lactamase 是種 cephalosporinase (serine β -lactamase)，可水解 aztreonam，可被 clavulanic acid 完全抑制，或是被其他 β -lactamase inhibitors 所部分抑制 [5]。

2. 排出 (efflux) 藥物造成抗藥性 排出幫浦 (efflux pump) 系統是在革蘭氏陰性桿菌上所特有的蛋白質系統。該蛋白質系統存在於細菌的外膜 (outer membrane) 上，組成成分包括了膜融合蛋白質 (membrane fusion protein)，依賴能量的運送子 (energy-dependent transporter) 和外膜蛋白質 (outer membrane protein [OMP]) 等三種蛋白質。其作用機轉是將由外膜進入細菌體內的抗生素排出，以避免抗生素對細菌造成不利的影響。*S. maltophilia* 所分離出的排出幫浦系統，稱之為 SmeDEF，這個作用機轉可導致細菌具多重抗藥性 [6]。

3. 對 aminoglycoside 之抗藥性 細菌藉由產生 O-nucleotidyltransferase, O-phosphotransferase 和 N-acetyltransferase 等這類的酵素，對 aminoglycoside 的分子結構做酵素性修飾 (enzymatic modification)。Aminoglycoside 的分子結構一旦改變，其抗菌活性就減弱，甚至消失殆盡，細菌於焉對其產生抗藥性 [7,8]。某些靶的蛋白質 (target proteins) 的改變，如 16S rRNA methylation 或 ribosomal mutation，也可影響 aminoglycoside 對 *S. maltophilia* 的活性 [9]。

4. TMP-SMZ 的抗藥性 可能是牽涉到 integron，transposon 或 plasmid 媒介之抗藥性基因在不同細菌之間 (inter-species 和 intra-species) 轉移 (如 sul 基因)，造成細菌對 TMP-SMZ 的敏感性降低，而且這種現象已經在全球發現 [10]。

5. 生物膜 (biofilm) 的形成 嚴格來說，生物膜並不算是細菌本身所產生的抗藥性機轉，不過生物膜的形成卻可大大降低細菌對抗生素的敏感性。*S. maltophilia* 可快速地黏附在帶負電的人工物體表面，如中央靜脈導管、導尿管、人工心臟瓣膜等。生物膜厚度與時俱增。厚厚的生物膜能降低抗微生物藥劑穿透入內，故增加細菌存活的机会 [11]。

以瓊脂平板稀釋法(agar-plate dilution method)測驗 台灣地區臨床 *S. maltophilia* 菌株的 敏感性研究

張等報告自 1995 至 1996 年台灣大學附設醫院 59 株 *S. maltophilia* 臨床分離株的抗藥性，其 MIC 90 如下：cefazolin，cefuroxime，及 ceftriaxone 皆為~90 子 256~90 子 g/mL；ceftazidime 及 ceftiprome 為 128~90 子 g/mL。cefepime 及 aztreonam 為 64~90 子 g/mL；imipenem 和 meropenem 皆為 256~90 子 g/mL，只有 ciprofloxacin 為 8~90 子 g/mL [12]。盛等報告自 1998 至 1999 年台灣大學附設醫院的 60 株 *S. maltophilia* 臨床菌株的抗藥性，其 MIC 90 結果如下：moxifloxacin 為 1~90 子 g/mL，trov-afloxacin 為 4~90 子 g/mL，ciprofloxacin 為 8~90 子 g/mL，ceftazidime 為 128~90 子 g/mL，cefepime 為 64~90 子 g/mL，flomoxef 為~90 子 256~90 子 g/mL，imipenem 和 meropenem 皆為~90 子 256~90 子 g/mL [13]。薛等報告自 2000 年 3 月到同年 6 月在台灣 5 家醫學中心加護病房共收集 99 株 *S. maltophilia* 的抗藥性，其 MIC 90 結果如下：ampicillin-sulbactam，ticarcillin-clavulanate，piperacillin-tazobactam，ceftazidime，ceftiprome，flomoxef，aztreonam，gentamicin，amikacin 等抗生素都大於 128~90 子 g/mL；cefepime 為 64~90 子 g/mL。imipenem，meropenem 及 TMP-SMZ 結果為大於 32~90 子 g/mL (該研究中 imipenem，meropenem 及 TMP-SMZ 的最高調配濃度為 32~90 子 g/mL)；ciprofloxacin 為 8~90 子 g/mL，moxifloxacin 為 2~90 子 g/mL，gemifloxacin 及 levofloxacin 皆為 4~90 子 g/mL。如 TMP-SMZ 之 MIC₉₀ 定在 >32~90 子 g/mL，約有 99% 之 *S. maltophilia* 臨床分離株是屬於抗藥性 [14]。

抗生素治療

β -lactam 類的抗生素，不適宜用來治療 *S. maltophilia* 感染。複合式抗生素如 ceftazidime-clavulanic acid 的 *S. maltophilia* 之效果，cefoperazone-sulbactam，和 cefepime-clavulanic acid，只有少數的生體外檢測的報告 [15, 16]，其臨床意義並不清楚。在尚有其他抗生素可選擇的情況下，上述複合式抗生素不宜用來治療 *S. maltophilia* 感染。

在 *S. maltophilia* 抗藥性並不嚴重的地區，當臨床上懷疑是 *S. maltophilia* 感染，TMP-SMZ 應是首選抗生素。目前全球大規模對 *S. maltophilia* 菌種的抗藥性監測報告，指出 *S. maltophilia* 對 TMP-SMZ 的抗藥性比例大約在 4.7% [17]。唯抗藥性的 *S. maltophilia* 菌株逐漸增加中，TMP-SMZ 日後是否仍是治療 *S. maltophilia* 感染的首選藥物，尚有待觀察 [10]。在台灣的 *S. maltophilia* 臨床分離株，99% 之 *S. maltophilia* 對 TMP-SMZ 具抗藥性 [14]，當懷疑 *S. maltophilia* 感染，不宜以經驗性投以 TMP-SMZ 治療。

國外的報告指出有相當比例的 *S. maltophilia* 對 ticarcillin-clavulanic acid 具抗藥性 [15]。目前新一代的 fluoroquinolones 如 moxifloxacin、levofloxacin 對 *S. maltophilia* 有較佳的生體外的活性。依研究 [12-14] 顯示，ciprofloxacin 對 *S. maltophilia* 的 MIC 90 達到 8~90 子 g/mL，已經不適合用做經驗治療之藥物。唯目前並無大規模的人體試驗比較哪種 fluoroquinolone 藥物在治療 *S. maltophilia* 感染比較有效，大部分的結論都只是生體外的試驗結果。基於台灣本土的數據 [13, 14]，應將 moxifloxacin 或 levofloxacin 應是經驗性治療 *S. maltophilia* 感染的抗生素。Aminoglycoside 基本上不能夠治療 *S. maltophilia* 感染，因為 *S. maltophilia* 可對其產生抗藥性 [7-9]。其他藥物如 minocycline，tigecycline，polymyxin 國外生體外的測試顯示對 *S. maltophilia* 的抗菌活性不錯 [18, 19]，但台灣目前並無相關的數據。

實驗室診斷

登革熱的診斷必須依靠血清學的確診 [3,13,21]。IgM capture ELISA 是最常用來診斷登革熱的方法，但此試驗診斷方法在登革熱感染初期多呈 陰性反應(需感染 4 至 5 天後才會呈陽性) [3,13,21]。類風濕因子(rheumatoid factor)會造成 IgM capture ELISA 呈偽陽性反應 [3]。IgM 抗體出現後會持續存在約 3 到 6 個月後消失[3]。另外，成對血清比較恢復期中病人的血清 IgG 抗體效價上升超過急性期四倍以上也可以作為診斷登革熱的標準[13]。由於必須比較病患恢復時期的血清 IgG 抗體效價，所以，此檢驗診斷方法，在臨床上於病人急性期並不實用。值得一提的是在續發性登革熱感染，急性期時的病人就可測到高效價的 IgG 抗體，且此 IgG 抗體效價會持續二週以上，而此時 IgM 抗體效價反而較低，甚至測量不到。故病患在急性期測到高效價的 IgG 抗體可做為診斷續發性登革熱感染的依據[14,21]。

在實驗室中，把病患的血清(發燒時期)接種在蚊子細胞內培養(mosquito cell lines 如 *Aedes albopictus* 和 *Aedes pseudoscutellaris* 等的細胞)可把登革病毒分離出來。接種在蚊子細胞內方法約需 7 到 10 天的病毒培養時間，病毒分離率僅 36%左右。另外，可把患者的血清直接注入到蚊子體內培養。直接注入到蚊子體內方法約需 14 天病毒培養時間，病毒分離率可高達 80% [3,14]。

聚合**西**每鏈反應 (polymerase chain reaction; PCR)可用來快速診斷登革熱(可應用在患者的血清、組織及病媒蚊上)。其中逆轉錄-聚合**西**每鏈反應 (reverse transcription-polymerase chain reaction; RT-PCR)是最常被應用的一種分子生物學檢查方法 [3,13]。另外，PCR 配合病毒的核酸基因序列(nucleotide sequencing) 和限制切割**西**每 (restriction)的分析，可把各種血清型登革病毒進一步以基因型來分型[3]。病毒基因的分型，有助於更進一步瞭解登革熱的致病機轉[3]。

治 療

目前登革熱並無特殊的治療藥物。類固醇 (corticosteroids)、carbazochrome (一種用於減少微血管滲透性的藥物)和抗病毒藥物 (如 ribavirin)在登革熱治療上並無任何效果 [14]。典型登革熱的治療主要是支持性療法。病人需多休息 及補充適當的水份 (鼓勵多喝水，必要時靜脈注射點滴來補充水份)，發燒則使用 acetaminophen 退燒即可 (忌用 aspirin 及其他非類固醇止痛藥)，且避免肌肉注射藥物 (易導致血腫) [14]。醫師必須常規地監測病人血中的血比容值及血 小板數目，尤其是發病第 4 至第 7 天內，注意是否演變為登革出血熱[3,6,14]。大部份典型登革熱病患可在門診密切追蹤治療[14]。對於登革出血熱病患，適 當 的靜脈點滴補充水份(以 normal saline 或 Ringer's lactate 為主)，監測血比 容值及血小板數目的變化是必要的，尤以病人的血比容值上升 20%以上及血 小板數目持續地降低時為然[14]。

而對於登革休克症候群病患，早期給予大 量 的靜脈輸液是治療的關鍵。可選擇輸注 colloid solutions 或 crystalloid solutions (10-20ml per kilogram per hour)。有些報告認為 colloid solutions 優於 crystalloid solutions [14,22]。若病患嚴重的出血或散播性血管內凝 固症 (disseminated intravascular coagulation; DIC)，則必須輸注新鮮冷凍血漿 [14,15]。值得注意的是當病患接受大量靜 脈輸液治療時，相對地也易發生液體 超負荷現象而併發肺水腫，甚至發展成急性呼吸衰竭。這是臨床醫師治療登革 出 血熱病患時必須注意的事項。關於登革熱的治療，可參考衛生署疾病管制局編 印 的治療指引(網址：<http://www.cdc.gov.tw>)或參考 WHO 的登革熱治療指引(網 址：<http://www.who.int/topics/dengue/en/>)[14]。

登革出血熱的定義於臨床應用上的限制

HO 定義的四種診斷登革出血熱的條件(包括發燒、出血表現 [含止血帶測試 陽性]、血小板低下至 10 萬以下及血漿滲漏 [例如血比容增加大於 20%])，主要是依據早期在泰國治療登革熱患者時的臨床經驗而製訂 [14]。然而，許多研究者發現，一些登革出血熱病患的臨床表現，並不能完全符合 WHO 所定義的四種診斷條件 [23]。

在印尼的雅加達，9 位血清確診登革病毒感染的病患，除胃腸出血外，並無血比容濃縮現象，但之後演變成休克死亡 [24]。近年一份在越南的研究報告觀察到 310 位登革病毒感染確診的休克病患中，18% 的病人不符合 WHO 的 DHF/DSS 診斷的定義 [25]。於焉，就有研究人員提出一些新名詞，如 “dengue fever with unusual hemorrhage” 和 “dengue with signs associated with shock” [23]。登革出血熱的臨床定義可能須投入更大型的研究來做進一步的修訂，以更確切作為臨床診斷及評估登革熱的嚴重度。

疫苗研發及登革熱的控制

疫苗的研發可能是控制登革熱疫情最好的方法 [3]。近多年來，研究者嘗試研發出同時對四種血清型登革病毒產生免疫保護力的有效疫苗 [26]。然而，臨床上卻面對了許多的挑戰。在古巴的研究，觀察到許多罹患嚴重型登革出血熱的病患，主要因素是病患於二十年前曾感染過登革熱 [27]。這說明了有效的登革疫苗必須能針對四種血清型的登革病毒產生長期的免疫保護能力，甚至需長達數十年之久。這是目前研發登革熱疫苗上需克服的問題。在登革疫苗的研發，目前已有在小孩和成人身上施打減活性登革病毒疫苗 (attenuated tetravalent vaccine) 的研究，初步報告顯示能在人體產生有效的免疫力，但仍需長時間追縱評估其保護的效果 [28]。在未有成功研發的疫苗用來預防登革熱之前，病媒蚊的控制是唯一有效防範及降低登革熱疫情的策略 [3,6]。臨床醫師對登革熱病人的即時診斷及通報，政府衛生單位的努力，如病媒蚊密度監測、明瞭社區的孳生源所在及作好孳生源清除工作等，以及民眾對登革熱的認知瞭解及對撲滅病媒蚊政策的配合等等，缺一不可。

參考文獻

1. Rush AB: An account of the bilious remitting fever, as it appeared in Philadelphia in the summer and autumn of the year 1780. Medical inquiries and observations. Philadelphia: Prichard and Hall 1789;104-17. =
2. 行政院衛生署疾病管制局: 漫談登革熱防治。疫情報導 2006;22:589-95. †
3. Guzman MG, Gustavo K: Dengue: an update. Lancet Infect Dis 2002;2:33-42.
4. Calisher CH, Karabatsos N, Dalrymple JD, et al: Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. J Gen Virol 1989;70: 37-43. ‡

5. Gubler DJ: The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems.
Arch Med Res 2002;33:330-42.
6. Gibbons RV, Vaughn DW: Dengue: an escalating problem.
BMJ 2002;324:1563-6.
7. Pinheiro FP, Corber SJ: Global situation of dengue and dengue hemorrhagic fever and its emergence in the Americas.
World Health Statist Quart 1997;50:161-8.
8. Centers for Disease Control and Prevention.
World distribution of dengue-2000.
(Accessed August, 2005, at <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/map-distribution2000.htm>.)
9. Figueroa R, Ramos C: Dengue virus (serotype 3) circulation in endemic countries and its reappearance in America.
Arch Med Res 2000; 31:429-30.
10. WHO: The World Health Report. Life in the 21st Century.
A Vision for All. Geneva: WHO, 1998.
11. Liu JW, Khor BS, Lee CH, et al: Dengue haemorrhagic fever in Taiwan.
Dengue Bulletin 2003;27:19-24.
12. Lee MS, Hwang KP, Chen TC, et al: Clinical characteristics of dengue and dengue hemorrhagic fever in a medical center of southern Taiwan during the 2002 epidemic.
J Microbiol Immunol Infect 2006;39:121-9.
13. Vaughn DW, Green S: Dengue and dengue hemorrhagic fever.
In: Strickland GT, ed. Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases: Philadelphia: Saunders, 2000:240-1.
14. WHO: Dengue Hemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment and Control.
Geneva: World Health Organization, 1997.
15. Wilder-Smith A, Schwartz E: Current concepts: dengue in travelers.
N Engl J Med 2005;353: 924-32.

16. Halstead S: Pathophysiology and pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. In Thongcharo- en P, ed. Monograph on Dengue/Dengue Hemorrhagic Fever. WHO Regional Publication, SEARO no 22,1993:80-103.
17. Yeh WT, Chen RF, Wang L, et al: Implications of previous subclinical dengue infection but not virus load in dengue hemorrhagic fever. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006;48:84- 90. [링크](#)
18. Kliks SC, Nimmanitya S, Nisalak A, et al: Evid- ence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg* 1988;38:411-9.
19. Lee IK, Liu JW, Yang KD: Clinical characteris- tics and risk factors for concurrent bacteremia in adults with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 2005;72:221-6. [링크](#)
20. Khor BS, Liu JW, Lee IK, Yang KD: Dengue hemorrhagic fever patients presenting with acute abdomen: clinical experience of 14 cases. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:901-4. [링크](#)
21. Kuno G, Gomez I, Gubler DJ: An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections. *J Virol Methods* 1991;33:101-13. [링크](#)
22. Wills BA, Dung NM, Loan HT, et al: Compari- son of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005;353: 878-9. [링크](#)
23. Deen JL, Harris E, Wills B, et al: The WHO dengue classification and case definitions: ti me for a reassessment. *Lancet* 2006;368:170-3. [링크](#)
24. Sumarmo, Wulur H, Jahja E, et al: Clinical observations on virologically confirmed fatal den- gue infections in Jakarta, Indonesia. *Bull World Health Organ* 1983;61:693-701.
25. Phuong CXT, Nhan NT, Kneen R, et al: Clinical diagnosis and assessment of severity of con- firmed dengue infections in Vietnamese children: is the World Health Organization classification system helpful? *Am J Trop Med Hyg* 2004;70:172-9. [링크](#)

26. Chambers TJ, Tsai TF, Pervikov Y, et al: Vaccine development against dengue and Japanese encephalitis: report of a World Health Organization meeting. *Vaccine* 1997;15:1494-502. ㄱ

27. Guzman MG, Kouri, Bravo J, et al: Dengue hemorrhagic in Cuba, 1981: a retrospective seroepidemiologic study. *Am J Trop Med Hyg* 1990;42:179-84. ㄱ

28. Bhamarapavati N, Sutee Y: Live attenuated trivalent dengue vaccine. *Vaccine* 2000;18: 44-7.