

專 欄

# 台灣革蘭氏陽性細菌抗生素抗藥現況 — 2008 年抗生素抗藥新知及抗藥性 測試國際研討會後記

楊采菱

國家衛生研究院 感染症研究組

2008 年抗生素抗藥新知及抗藥性測試國際研習會於今年 9 月 25-26 日分別在台北市青少年育樂中心國際會議廳與台南市國立成功大學醫學院成杏廳各舉辦一場。邀請了國際知名 Janet Hindler 女士對美國 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 的抗生素抗敏性測試 (antimicrobial susceptibility test, 簡稱 AST) 準則更新重點做詳細講解。本研習會由國衛院主辦，協辦單位包括：衛生署疾病管制局、台灣感染症醫學會、台灣醫院感染管制學會、台灣醫事檢驗學會、bioMérieux 生物梅里埃。臨床微生物實驗室面對細菌抗藥性的不斷演變，及多重抗藥菌對醫師、感控及公衛工作者亦造成衝擊。為強調此研討會之重要性，首先得了解國內細菌抗藥性到底有多嚴重？改善情形如何？以下為筆者以「台灣革蘭氏陽性細菌抗生素抗藥現況」為題之部分演講內

容，提供給國內相關醫療人員做為流行病學及抗藥性感控防治之參考根據。

## 台灣革蘭氏陽性細菌抗生素 抗藥現況

過去國衛院臨床研究組在何曼德院士領導之下，設立「微生物研究諮詢實驗室 (Microbial Infections Reference Laboratory, 簡稱 MIRL)」，MIRL 實驗室的主要工作為微生物抗藥性監測及其相關研究，其中的一主要計畫為「台灣微生物抗藥性監測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance [TSAR])」[1-3]。TSAR 收集北中南東 20 多家醫院臨床菌株，在國衛院進行抗生素定量抗敏性測試，以定期監測國內不同細菌對各種抗生素感受性的變化，並偵測新興或正浮現的抗藥菌，亦可提供給相關單位作為抗生素使用管制及提倡適

當使用的依據。

### 細菌抗藥性的問題何在？

多重抗藥性菌的問題於院內感染已十分常見，經常造成治療失敗並衍生嚴重的後果，不適當的治療方法也是導致細菌感染病患死亡率日益提高的原因，療程拉長也可導致一些低程度的抗藥性不易由例行的抗生素抗敏性測試 (AST) 方法檢測出來，抗藥菌株的傳播可造成醫院內或社區中感染管控上的問題。

本講題提到的抗藥菌包括：金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、腸球菌 (*Enterococcus spp.*)、肺炎雙球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、及 A 跟 B 型鏈球菌 (Gr. A & B streptococci)。資料來源主要為 1998-2006 年 TSAR 菌株之抗藥性資料，以及國內其他學者文獻。

### 金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)

金黃色葡萄球菌是一種普遍存在的細菌，可存活在皮膚和鼻孔等部位，在健康人一般不會引起疾病，但帶菌者可經而傳給周圍其他人。金黃色葡萄球菌具有多種毒素，可引起不同臨床症狀。金黃色葡萄球菌中以對甲氧苯青黴素具抗性之菌 (methicillin-resistant *S. aureus*，簡稱 MRSA) 最被重視，MRSA 除了對所有  $\beta$ -lactam (乙內醯氨酶) 類抗生素幾乎全具抗藥性，對很多其他非  $\beta$ -lactam 種類的抗

生素也有抗藥性，故治療選擇有限。跟歐洲相比較，proportion of invasive *S. aureus* resistant to Methicillin in Europe [4]，北歐在 5% 以下，西歐在 25%-50%，東歐為 10%-25%，TSAR 中 MRSA 占血液分離出的 *S. aureus* 約 50%。針對醫院內感染的菌株，TSAR 資料顯示，台灣加護病房及院內感染的金黃色葡萄球菌 (*S. aureus*) 裡，大約有 75-80% 都是 MRSA，美國加護病房中院感 *S. aureus* 中 MRSA 的比率也高至 60% [5]。

MRSA 之產生是經金黃色葡萄球菌獲得一移動性的基因片段，稱為 staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*)，而對 methicillin 產生抗性。SCC*mec* 包含 *mec* 基因複合體 (*mec* gene complex) 和 *ccr* 基因複合體 (*ccr* gene complex) [6]。*mec* gene complex 跟 methicillin 抗藥性有關，*ccr* gene complex 跟 SCC*mec* 基因片段之移動性有關，這兩個 gene complex 又各有不同型。*mec* 與 *ccr* 合起來之後會形成很多不同的 SCC*mec* 類型，到目前為止有六種主型之 SCC*mec* (SCC*mec* types I to VI) 及多種亞型 (subtypes) 被認定 [7]。

比較台灣不同病人類型分離出的 *S. aureus* 發現，除了院內感染及 ICU 病人的菌中 MRSA 維持在 75-80% 左右，非 ICU 的住院病人的菌亦已在 50-60% 左右。特別要指出的是，從門診病人所分離出來的 *S. aureus* 中，MRSA 所占的比率已逐年持續上升至

45% 以上。當然我們不確定這些門診病人都是純粹由社區感染的，也許有些病人才剛出院，但不能否認的是從門診病人來的 *S. aureus* 中 MRSA 所占的比率持續在上升。

接著，我們比較醫院及社區型的 MRSA。兩者 MRSA 裡頭有一個很大的差別：醫院型的多重抗藥性高出許多，而社區型的對不同抗生素的抗藥性比率比較低。SCCmec 在醫院型的菌株通常是 I、II、III 型，社區型的 strain 為 IV 和 V 型。PVL 是一個可以造成壞死性肺炎的一個毒素 (toxin)，是社區型的 MRSA。一項 2007 年刊登在 Science 的研究報告，研究學者 Labandeira-Rey 等人證明了帶有 PVL 的菌可以造成壞死性肺炎的證據 [8]。

用 TSAR 裡的 MRSA 來做分析，發現台灣的 MRSA 主要分為四群 (Clonotypes)，稱為 A、B、C 和 D。這四個 clonotypes 在基因型與表現型都有很明顯的差異 [9]；國內最常見的 MRSA 為 Pulsotype A，其 SCCmec 為 III，此菌群對 ciprofloxacin、erythromycin、gentamicin、SXT 抗藥性幾乎是 100%。Pulsotype B 和 C 則被認為是社區型的 MRSA。Pulsotype C 菌群幾乎全為 PVL 陽性，但是對 ciprofloxacin 和 SXT 全部為敏感性，且對 gentamicin 也大多呈敏感性。由此可見，社區型的 MRSA 與醫院型的 MRSA 有很大的差異。但是，現在社區型的 MRSA 也慢慢地在醫院

裡被找到。

MRSA 除了對現在上市之  $\beta$ -lactam 的抗生素幾乎全有抗藥性之外，對非  $\beta$ -lactam 的抗藥比率也很高。所以，當遇到 MRSA 感染重症的病人，醫生在用藥時大多是選擇萬古黴素 (vancomycin)。在 CLSI 2006 年，*S. aureus* 之 vancomycin 最低抑菌濃度 (MIC) 的 breakpoint (抗敏性判讀標準) 從 4 改到 2  $\mu\text{g/mL}$  [10]。但近年有許多文獻報告有對 vancomycin 感受性降低 (reduced susceptibility) 及具混合抗藥性 (hetero-resistance) 之 *S. aureus*，包含 MRSA，此感受性降低的機制還不是很清楚，但不是經由 vancomycin 抗藥基因。一個常見的現象是這些菌的細胞壁都比較厚 [11]，而最近日本 Cui 及 Hiramatsu 等學者的研究亦發現，當 vancomycin 在經過這種菌的細胞壁時會阻塞於細胞壁中 [12]。目前國際上偵測此 vancomycin 混合抗藥性之菌的方法較繁瑣 [13]，雖然臨床微生物實驗室較不易採用，但可注意是否有病人持續培養出 *S. aureus* 或 MRSA。

AAC 的一篇國外研究報告，比較 vancomycin MIC 高過 1.5  $\mu\text{g/mL}$  與低於 1.5  $\mu\text{g/mL}$  菌感染個案，雖然未達到統計顯著差異，但是 MIC 較高的個案臨床失敗率比 MIC 較低的還要高 [14]。因此，這項研究的研究人員建議 CLSI 應該要把 vancomycin MIC breakpoint 改為 1  $\mu\text{g/mL}$  (之前已經從 4 改到 2  $\mu\text{g/mL}$ )；但是 CLSI 目前不會更

改 *S. aureus* 之 vancomycin 抗敏性判讀標準，此資訊僅在此讓大家做個參考，說明 vancomycin MIC 在臨床失敗率上的關聯。

要偵測對 vancomycin 感受性降低或是具混合抗藥性的 *S. aureus* 是不容易的，國際學者採用一叫做 Population Analysis Profile (PAP) 的測試方法，需使用不同濃度的 vancomycin 及菌量，觀察這些菌是否可生長在高濃度的 vancomycin，然後以這些存活的菌量畫出一張比較圖表 [13]。國衛院齊嘉鈺醫師等所做的一項研究，病人為一位五歲的小孩，在經過六個禮拜的 vancomycin 治療以後，還是可以培養出抗 vancomycin 的菌株。後來證明了這株 MRSA 菌株為一種 vancomycin hetero-resistant 的菌，被稱為 hVISA (Heterogeneous vancomycin-intermediate *S. aureus*) [15]。

MRSA 帶菌者是將 MRSA 傳播給其他病人或其他較容易感染和發病的人之潛在來源。長庚醫院的黃玉成主任及高醫盧柏樑醫師等學者所做的不同研究指出，台灣社區的小孩子 MRSA 帶菌率約為 3.5%-7%，而約有 8% 的醫療照護工作者為 MRSA 帶菌者 [16,17]；但在疫情爆發時，有較高的醫療照護工作者手上及鼻腔內都帶有 MRSA [18]。

### 腸球菌 (*Enterococcus* spp.)

在第一期至第五期 TSAR 收集到的約 1000 多株腸球菌種 (*Enterococcus*

spp.) 裡，有 80% 以上為 *E. faecalis*，另有約 14% 為 *E. faecium*；所以台灣大部分 (~95%) 的腸球菌為這兩個菌種。比較這兩種菌種對不同抗生素的抗藥性 (綜合 TSAR II-IV 資料)，非常明顯的是 *E. faecalis* 對 ampicillin 是沒有抗藥性的，而 *E. faecium* 對 ampicillin 的抗藥性卻高至 80%；另一個兩者之間差異性也很高的是對 ciprofloxacin 抗藥性 (*E. faecalis* 約 10%，*E. faecium* 約 80%)。這兩種菌裡，對 vancomycin 有抗藥性的菌，在 *E. faecalis* 低於 1%，在 *E. faecium* 大約為 9%。但要強調的是，雖然台灣 vancomycin resistant enterococci (VRE) 之盛行率似乎比美國醫院之情況 (近 20%) 好 [19]，TSAR 之 VRE 是從少數幾家醫院所取得的，而且大多來自早期 TSAR。

### 肺炎雙球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)

*S. pneumoniae* 為引起社區感染肺炎 (community-acquired pneumonia) 最常見的細菌 [20]。台灣 *S. pneumoniae* 對紅黴素 (erythromycin)、四環素 (tetracycline) 與磺胺酸類 (SXT) 這三種抗生素都有抗藥性，佔所有 TSAR *S. pneumoniae* 的 54%。此外比較嚴重的問題是，這些 *S. pneumoniae* 對使用於呼吸道感染常用的抗生素 fluoroquinolone 左氧氟沙星 (levofloxacin) 的抗藥性，從 2000 年的不到 1%，增加到 2006 年的 5%。也許大家認為 5%

不是很嚴重，不過全世界大多國家仍維持在1%左右[21]，所以在台灣算是個嚴重的問題。

另外值得注意的是 *S. pneumoniae* 對盤尼西林 (Penicillin) 抗藥問題，2008年 CLSI 把盤尼西林 MIC 的抗敏判讀標準分為口服性及注射性兩種，注射性又分為 nonmeningitis 與 meningitis 兩種[22]。如使用在網路上搜尋到的2002年台灣對社區感染肺炎 (CAP) 的治療準則 (<http://www.vghks.gov.tw/inf/Guideline/Pneumonia.doc>) (目前也許有最新的治療準則可取得) 為：當 *S. pneumoniae* penicillin MIC 低於  $1\mu\text{g/mL}$  時，首選 (1st choice) 抗生素為青黴素；當 MIC 為  $2\mu\text{g/mL}$  以上時，首選還是為 penicillin；但是一旦 MIC 超過  $4\mu\text{g/mL}$  時，首選則為第三代或第四代的頭孢子菌素類 (cephalosporins) 或者是 vancomycin。所以我們將 TSAR 之 *S. pneumoniae* 以此三個 MIC 濃度分群，分別比較這些菌對第三代 cephalosporins 的抗藥比率，可看出 penicillin MIC 高於  $4\mu\text{g/mL}$  的菌群對 ceftriaxone 有抗藥性的比率也越高，所以如果將使用到第三代或第四代 cephalosporins 的時候，需有這些藥的 MIC 結果，才能做評估。

另外，在國內 *S. pneumoniae* 最常見的五個血清型 (serotype) 為 23F、19F、6B、14、及 3，這五個 serotypes 在 TSAR 的菌株裡大約占了 70%；Serotype 23F 和 19F 是最常見的 serotype，占了 TSAR 菌中幾乎一

半。這五個 serotypes 中對 penicillin 的抗藥性最高的也是 23F 和 19F，其 MIC<sub>50</sub> 都已經達到  $4\mu\text{g/mL}$ ，即使使用新的 CLSI non-meningitis 判讀條件，還是只有不到一半的菌是呈敏感性的。在這五個 serotype 裡只有 serotype 3 的 penicillin 抗藥性較低。另外 23F 和 19F 也是對 levofloxacin 抗藥性比率最高的菌群，所以台灣最常見的 *S. pneumoniae* 也是抗藥性最高的。

### B 型鏈球菌 (Gr. B streptococci)

在 B 型鏈球菌 (Gr. B streptococci)，通常大家比較重視的是對巨環類 (macrolide) 的抗藥性。在 TSAR 的 200 多株 Gr. B Streptococci 菌株裡，就有 44% 對 macrolide 有抗藥性。而成大吳俊忠等學者最近發表的一篇文章指出，國內已經有對氟化恩莖類 (fluoroquinolone) 有抗藥性之 Gr. B Streptococci 菌，從 1993 年到 2006 年在成大醫院分離出的 Gr. B streptococci 菌株中，有 26 (1.3%) 株對 levofloxacin 有抗藥性 [23]。至於 TSAR 收集到的 Gr. B Streptococci 菌株裡頭，有 5 株菌 (約 2%) 是對 levofloxacin 有抗藥性的。而這 5 株菌裡有 3 株來自南部，一株來自中部，另外一株來自北部。所以對氟化恩莖類 (fluoroquinolone) 有抗藥性之 Gr. B Streptococci 菌也許已經擴散到台灣北中南了。

## 結 論

雖然台灣細菌之抗藥問題嚴重，但如果採取適當措施，仍能控制抗藥菌之衍生。一個例子是當健保局在2001年開始限制門診病人的抗生素使用以後，台大薛博仁醫師與成大吳俊忠教授們的研究發現，三家醫院病人分離出的 Gr. A Streptococci 對 erythromycin 的抗藥性從2001年到2003年有明顯下降的趨勢 [24]。TSAR 的資料(菌株來自20多家醫院)也顯示同樣的情況，從2000年以前的53%，下降到近年約15%。

另外一個顯示抗生素使用之適當管制對抗藥性正面影響的例子是，國衛院參加了四期農委會的食品動物抗藥監測計畫的結果發現，從2000年到2003年，從雞隻所分離出來的 *E. faecalis* 菌對 erythromycin、chloramphenicol、ciprofloxacin 和高濃度 gentamicin 的抗藥性都沒有降低的趨勢，有的甚至逐年上升。唯一有差別的是當農委會在2000年6月開始禁止 avoparcin 使用於飼料添加物後，發現 *E. faecalis* 對 vancomycin 的抗藥性從2000年的13.4%一直降至2003年的3.4% [25]。Avoparcin 為一種 vancomycin analog，所以對 avoparcin 有抗藥性的時候，相對的對 vancomycin 也會有抗藥性。所以，控制抗生素的使用及強調其適當的使用，是可有影響的。

最後，我們在實驗室裡須使用最

正確的方法即時把這些抗藥菌檢測出來，以協助防止抗藥菌之進一步擴散及衍生，這是舉辦「2008 抗生素抗藥新知及抗藥性測試研討會」最大的一個目的。而抗藥菌可經國際交流而傳播至其他地區，故需要了解不同地區之特有抗藥問題，以作為本土醫療及國際公衛防治參考數據；當然，推動及加強抗生素的合理使用也是勢在必行的。

## 誌 謝

在這裡要特別感謝過去幾年來所有的合作者和實驗室的同仁，及 MIRC Steering Committee members 之指導。也要特別感謝朱夢麟教授，多年來他一直支持我們的計畫，也給予我們許多的指導！

## 參考文獻

1. Ho M, McDonald LC, Lauderdale TL, et al: Surveillance of antibiotic resistance in Taiwan, 1998. *J Microbiol Immuno Infect* 1999; 32:239-49.
2. McDonald LC, Lauderdale TL, Shiao YR, et al: The status of antimicrobial resistance in Taiwan among Gram-positive pathogens: the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) Program, 2000. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;23:362-70.
3. Lauderdale TL, McDonald LC, Shiao YR, et al: The status of antimicrobial resistance in Taiwan among Gram-negative pathogens: the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) Program, 2000. *Diag Microbiol Infect Dis* 2004;48:211-9.
4. ESAAR. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System. <http://www.rivm.nl/earss/database/>
5. Klevens RM, Edwards JR, Tenover FC, et al: Changes in the epidemiology of methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units in US hospitals, 1992-2003. *Clin Infect Dis* 2006;42:389-91.
6. Katayama, Y, Ito Y, Hiramatsu K: A new class of genetic element, staphylococcal cassette chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother* 2000;44:1549-55.
  7. Chongtrakool P, Ito T, Ma XX, et al: Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated in 11 Asian countries: a proposal for a new nomenclature for SCC*mec* elements. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:1001-12.
  8. Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, et al: *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science* 2007;315:1130-3.
  9. Chen FJ, Lauderdale TL, Huang IW et al: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1761-3.
  10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 16th Informational Supplement. M100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2006.
  11. Cui L, Ma X, Sato K et al: Cell wall thickening is a common feature of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2003;41:5-14.
  12. Cui L, Iwamoto A, Lian JQ, et al: Novel mechanism of antibiotic resistance originating in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50: 428-38.
  13. Wootton M, Howe RA, Hillman R, et al: A modified population analysis profile (PAP) method to detect hetero-resistance to vancomycin in *Staphylococcus aureus* in a UK hospital. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:399-403.
  14. Lodise TP, Graves J, Evans A, et al: Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agent Chemother* 2008;52:3315-20.
  15. Chi CY, Lauderdale TL, Wang SM et al: Health care-associated endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *J Clin Microbiol* 2008;46:810-3.
  16. Huang YC, Hwang KP, Chen PY, et al: Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization among Taiwanese children in 2005 and 2006. *J Clin Microbiol* 2007;45:3992-5.
  17. Lu PL, Chin LC, Peng CF, et al: Risk factors and molecular analysis of community methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage. *J Clin Microbiol.* 2005;43:132-9.
  18. Lin YC, Lauderdale TL, Lin HM, et al: An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in patients of a pediatric intensive care unit and high carriage rate among health care workers. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40:325-34.
  19. Reik R, Tenover FC, Klein E, et al: The burden of vancomycin-resistant enterococcal infections in US hospitals, 2003 to 2004. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62:81-5.
  20. Lauderdale TL, Chang FY, Ben RJ, et al: Etiology of community acquired pneumonia among adult patients requiring hospitalization in Taiwan. *Respiratory Med* 2005;99:1079-86.
  21. Low DE. Fluoroquinolone-resistant pneumococci: maybe resistance isn't futile? *Clin Infect Dis* 2005;40:236-8.
  22. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 18th Informational Supplement. M100-S18. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2008.
  23. Wu HM, Janapatla RP, Ho YR, et al: Emergence of fluoroquinolone resistance in group B streptococcal isolates in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1888-90.
  24. Hsueh PR, Shyr JM, Wu JJ. Decreased erythromycin use after antimicrobial reimbursement restriction for undocumented bacterial upper respiratory tract infections significantly reduced erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2005;40: 903-5.
  25. Lauderdale TL, Shiau YR, Wang HY, et al: Effect of banning vancomycin analog avoparcin on vancomycin resistant enterococci in chicken farms in Taiwan. *Environ Microbiol* 2007;9: 819-23.

