

## 大腸桿菌和腸內菌的致病性、臨床表現及抗藥性機轉

劉湘美 1 張峰義 2

1 慈濟醫院內科部感染科 2 三軍總醫院內科部感染暨熱帶醫學科

### 前 言

醫學上重要的革蘭氏陰性菌中，以腸內的細菌數目最多。腸內細菌可說是一種無所不在的微生物，全球各地的土壤、水源、耕地都可發現其足跡，甚至大部份動物包括人類正常腸道的菌叢，均可有此細菌的存在。它們可造成許多種類的疾病，包括引起 30-35% 的敗血症，70% 以上的尿道感染以及許多的腸道感染 [1]。腸內細菌科(Enterobacteriaceae)計有 30 個種(species)，但醫學上重要的僅分屬在十個種，如表一。本篇文章主要是介紹大腸桿菌(*Escherichia coli*)和腸內菌屬(*Enterobacter species*)的致病性和臨床表現。大腸桿菌常引起腸胃炎、尿道感染及敗血症。腸內菌主要是引起院內感染，在常使用頭芽孢素(cephalosporin)的醫院內常常可分離出多重抗藥性的腸內菌。細菌的抗藥性問題已引起廣泛的注意，是否抗生素使用與抗藥性有直接的關係？本文也探討細菌引起抗藥性的機轉。

抗生素的發明，需要好幾十年的經驗累積，但細菌只要改變單一核酸排列，即可對我們數十年的發明一夕間破壞。我們應該珍惜現有的抗生素資源，如何正確的使用抗生素是很重要的議題。

### 致病性與臨床表現

#### 一、大腸桿菌

大腸桿菌為人體內之正常菌叢，其在糞便中之數量為  $10^8/g$ ，次於厭氧菌(anaerobes,  $10^{11}/g$ )；比克雷白氏桿菌(*Klebsiella*)，變形桿菌(*Proteus*)及腸球菌(*Enterococcus*)的  $10^5-10^7/g$  略多些。此細菌可提供人體所需之維生素 B<sub>12</sub> 和 K，亦有抵抗病原菌侵入之作用，飲水中的大腸桿菌群可作為水源受污染的指標。大腸桿菌亦常引起腸道疾病、尿道感染和菌血症。

#### (一)腸道疾病

92%至 96%大腸桿菌均無致病性，少部分引起腸道感染及食物中毒等疾病，此稱為病原性大腸桿菌，大致可分為 6 種亞群。

1.致病性大腸桿菌(enteropathogenic *E. coli*，簡稱 EPEC)，常發生於年齡小於兩歲的小孩，可導致嬰兒嚴重腹瀉。最主要的致病因素是細菌的附著力，使腸黏膜表皮細胞受破壞，但不具有侵犯性和不產生毒素[2]。因直接接觸傳染，常發生在醫院和護理之家，有高死亡率。

2.產毒性大腸桿菌(enterotoxigenic *E. coli*，簡稱 ETEC)，產生兩種腸毒素(enterotoxins)，對熱不穩定(heat-labile；LT-I 和 LT-II)或/和對熱穩定(heatstable；STa 和 STb)之腸毒素。對熱不穩定性之腸毒素與霍亂毒素的核酸序列有 80%相似且其作用位置與霍

亂毒素相同[3]。此種大腸桿菌常引起小孩和旅行者腹瀉。傳染途徑為污染食物。

3.侵入性大腸桿菌(enteroinvasive E. coli, 簡稱 EIEC), 侵入破壞結腸之上皮細胞造成大便帶血, 引起類似痢疾(dysentery-like)的症狀, 糞便含血液和黏液, 黏液中含有很多白血球, 此情況與出血性大腸桿菌有不同(後者糞便為血便, 但無白血球)。

4.附著性大腸桿菌(entero-adherent E.coli 簡稱 EAEC)或(enteroaggregative E.coli; 簡稱 EAaggEC), 因細菌會附著在腸細胞之質膜上(plasma membrane)上, 損壞並導致鄰近微絨毛細胞喪失吸附之特性而引起腹瀉。

5.全面附著性大腸桿菌(diffusely adherent E.coli; 簡稱 DAEE), 細菌在體外 Hep-2 細胞培養會產生廣泛性的吸附特質。其臨床表現和病理機轉仍未清楚。

6.出血性大腸桿菌(enterohemorrhagic E. coli, 簡稱 EHEC)或稱為佛羅細胞毒素大腸桿菌 Verocytotoxin-producing E. coli (VTEC), 主要是 O157:H7 型大腸桿菌引起, 為人畜共通病原菌。主要是食物污染引起, 特別是受牛隻排泄物污染。只要攝入 100 個桿菌即可造成疾病。十歲以下的孩童及免疫力差的老人受感染後易併發溶血性尿毒症候群(hemolytic uremic syndrome; HUS)或栓塞性血小板減少性紫斑症(thrombotic thrombocytopenic purp-ura; TTP)等併發症。HUS 三大特徵為: 1.急性腎衰竭, 2.微血管病變性溶血性貧血(microangiopathic hemolytic anemia), 3.血小板減少症(thrombocytopenia)。目前認為典型的 EHEC 至少具有三大重要致病因子: Shiga-like toxin(Stx)、attaching & effacing (A/E) gene, 及含有溶血基因的質體 60-Mda pO157(hemolysin plasmid), EHEC 致病因子之基因圖如(圖一)。EHEC 的 Stx 可分為二種型 StxI 與 StxII, StxI 與 Shigella dysenteriae 的 Shiga toxin 除了一個胺基酸不同外, 其它幾乎完全相同。此毒素會引起體外 Vero cells 形成細胞病變(cytopathic effect), 所以又稱為 verocytotoxin-producing E. coli, Stx 可造成吸收細胞的死亡而引起道吸收的不平衡, 雖然 EHEC 和 shigellae 會產生相似的毒素, 但有一點和 shigellae 不同的是 EHEC 不會直接侵犯腸黏膜, 因此不會引起高燒, 糞便不會出現白血球。EHEC 的染色體上另一段 eae 基因(attaching & effacing gene), 其基因產物是一種吸附蛋白叫做 intimin, 此可提高 EHEC 在人體腸道的吸附能力。

## (二)尿道感染

七成以上的尿道感染都是大腸桿菌所引起, 而只有少部份亞急性才引起疾病(O1、O2、O4、O6、O7、O75、O150), 主要致病因子包括增加會陰部尿道上皮的細胞附著力, 靠著 P-fimbriae 黏附而避免被沖刷。另外, 具有 P-fimbriae 的大腸桿菌菌株較容易產生菌血症和引起腎盂腎炎。究竟尿道與大腸的大腸桿菌是否同一株? 有些學者發現大腸有 P-fimbriae 大腸桿菌的小孩子得到尿道感染比對照組高(86% vs 29%)[4]。但是否不具有 P-fimbriae 的大腸桿菌較不會造成尿道感染, 那倒不一定, 有些複雜性尿道炎因為患者結構性的異常, 與菌株毒性無關, 也可得到大腸桿菌感染。除了上述附著力外, 其它如對抗生素有抗藥性, K1 抗原存在可避免白血球吞噬而更易引起菌血症, 還有溶血素的產生可溶解紅血球以及侵犯細胞等因素也是重要致病因子。

## (三)敗血症

雖然腸道的黏膜細胞上有大腸桿菌的移生, 但很少從腸道引起大腸桿菌菌血症。因為大部份細菌經過肝臟和脾臟都會被過濾掉, 而不會引起菌血症。但尿道感染, 尤其是伴有阻塞性尿道病變更容易引起菌血症。如前所述, 大腸桿菌的莢膜 K 抗原的化學結構與宿主細胞很像, 故容易"逃"過免疫系統的破壞, 另外細菌釋放內毒素, 可啟動一連串免疫反應, 進而引起敗血症, 造成宿主死亡。這裡面我們可以發現細菌雖然有 Toxic 傷害宿主, 但最後是殊途同歸, 宿主死亡、細菌也隨之死亡。

## 二、腸內菌(Enterobacter species)

腸內菌在正常宿主較少引起伺機性感染，但隨著廣效性抗生素使用增加，多重抗藥性的腸內菌成爲院內感染的重要菌株。近年常有許多文章報導腸內菌屬造成院內感染的群突發[5]。然而社區性的腸內菌屬感染也陸續被報導[6]。腸內菌屬的感染來源可以是內源性或外源性，因爲它是環境菌叢，可以在各種的水、植物、醫療器材或醫護人員的手得到。另外，重症病患在住院中接受抗生素治療，正常的菌叢生長被抑制，反而提供腸內菌屬移生的機會。以下介紹腸內菌屬致病機轉以及其臨床表現。

腸內菌屬共有 14 種，主要引起臨床疾病的有 *Enterobacter cloacae* 和 *Enterobacter aerogens*，這些細菌對消毒液和抗生素有抵抗力，並容易成爲院內感染菌株。目前對腸內菌屬的致病機轉仍不清楚，有文獻報導若手術的檢體只分離出腸內菌屬，手術後傷口感染 100% 與此菌有關[7]。表示此菌常引起手術後傷口感染。

### (一)菌血症

腸內菌菌血症多發生在嬰兒或年紀大的老人，*Enterobacter cloacae* 佔 46-91%，常合併多種細菌菌血症[8]。菌血來源與病患潛在疾病有關，腫瘤患者多爲不明來源菌血症，而接受肝臟移植者多從腸道引起菌血症。唯一引起腸內菌菌血症的危險因子與嚴重潛在疾病有關。*Enterobacter species* 的菌血症比其它革蘭氏陰性細菌引起的菌血症死亡率還要高。

### (二)尿道感染

腸內菌引起的尿道感染症狀可從無症狀菌尿症至敗血症。社區性腸內菌尿道感染逐漸增加，這些病患以前從沒接受抗生素治療而卻得到多重抗藥性的菌株。雖然國內較少報導社區性腸內菌的尿道感染，密切的監視社區性腸內菌尿道感染是值得觀察的。

### (三)下呼吸道感染

腸內菌屬引起的下呼吸道感染，可從無症狀的移生到化膿性的肺炎和肺膿瘍。1980 年代腸內菌引起的院內呼吸道感染只有少於 2-9%，而 1990 年代則超過 10% 以上[9,10]。慢性阻塞性肺病患者有一半以上可得到腸內菌肺炎，40% 肺移植患者移植後兩星期可產生細菌性肺炎。一些文章報導腸內菌可以是造成肺移植後肺炎的第二位或第四位致病原。金黃色葡萄球菌容易引起捐肺者的感染，而腸內菌則易引起肺移植者的感染，爲何不同患者有如此不同細菌感染，至今原因未明。腸內菌引起的肺炎死亡率高達 14-71%。

### (四)軟組織感染

1986-1990 美國全國院內感染監視系統(National Nosocomial Infection Surveillance System)發現腸內菌已成爲第四位手術後傷口感染的細菌[11]。腸內菌造成傷口感染的特徵包括(1)常合併多種細菌或單一細菌感染，(2)25% 病患合併金黃色葡萄球菌感

染，(3)感染部位多在胸骨和腹股區，(4)與頭芽孢素使用有關。文獻也曾報導因運動傷害形成局部感染，培養結果為多重抗藥性的腸內菌，病患過去從沒接受抗生素或醫院內治療，顯示可從社區得到多重抗藥性的腸內菌菌株的感染。

## 抗藥性的問題

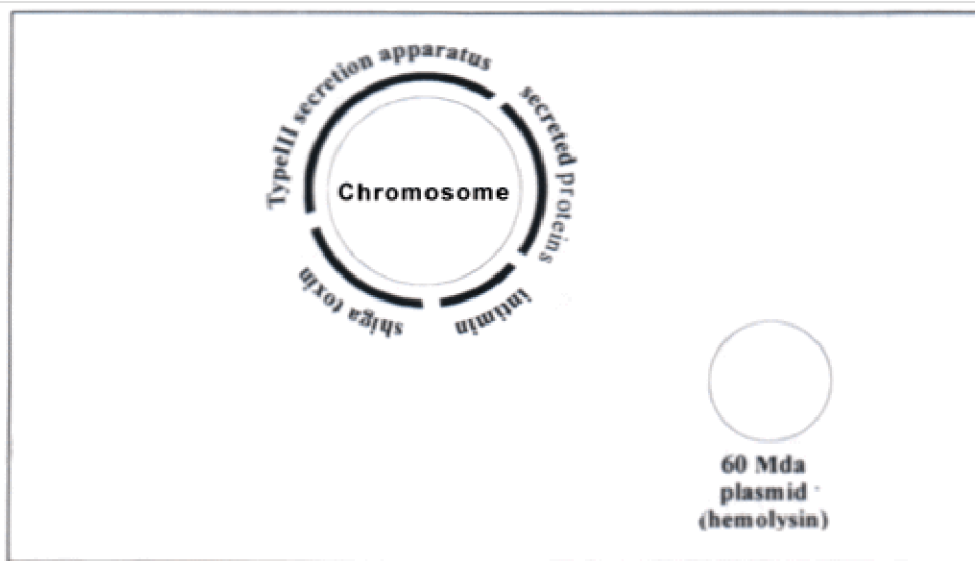
發展中國家抗藥性的問題非常嚴重，根據 1998 年發表在 *Emerging Infectious Disease* 雜誌的一篇文章[12]，從奈及利亞的健康學生糞便中分離出的大腸桿菌，1986 年對 ampicillin、chloramphenicol 和 streptomycin 抗藥性為 35%-90%，但 1998 年則上升為 50%-100%，此篇文章提醒我們注意兩點：(1)開發中的國家使用廉價抗生素治療疾病，可能因嚴重的抗藥性問題引起治療失敗率的增加，(2)正常的孩童成為抗藥性細菌的滋生溫床。也就是說，抗藥性問題不再是院內問題，更重要是，社區性的感染也面臨重大抗藥性細菌的威脅。細菌如何產生抗藥性？是否與使用抗生素有直接的關係？如何減少抗藥性的細菌？以下針對大腸桿菌和腸內菌屬介紹抗藥性機轉。

$\beta$ -lactamase 是革蘭氏陰性細菌產生抗藥性的主要機制，除了沙門氏桿菌外，大部份腸內細菌屬都具有染色體產生的  $\beta$ -lactamase。Ambler 根據核酸排列把  $\beta$ -lactamase 分類為 A、B、C、D 和未確定排列者五大組(表二)[13]。染色體的  $\beta$ -lactamase 在人類使用抗生素之前便存在，主要是細菌用以破壞環境黴菌所釋放的  $\beta$ -lactam。自從人類開始使用  $\beta$ -lactam 後，使細菌大量生產染色體  $\beta$ -lactamase。另外，細菌可從其他細菌得到質體(plasmid)，裡面也帶有  $\beta$ -lactamase 的基因。有些細菌在 amp D locus 產生突變，可永久性增加  $\beta$ -lactamase 產生[14]。人類發明愈多種的  $\beta$ -lactam，細菌也產生愈多種的  $\beta$ -lactamase。這些物競天擇的現象，使抗藥性的細菌只有增加不會減少。大腸桿菌和腸內菌屬產生的  $\beta$ -lactamase 屬於 Class C (Amp C)，是一種 cephalosporinase。大腸桿菌染色體產生  $\beta$ -lactamase 為非誘導性，也就是說在沒有抗生素使用下仍有少許  $\beta$ -lactamase 分泌。相反的，腸內菌產生的  $\beta$ -lactamase 則是可誘導性(inducible)，因  $\beta$ -lactam 使用而使該菌分泌高濃度的  $\beta$ -lactamase。對大部分頭芽孢素(除了 cefepime 和 carbapenems 外)，全部都有抗藥性。近幾年，許多報導可從大腸桿菌的質體發現 Amp C  $\beta$ -lactamase，而且與腸內菌一樣對大多數  $\beta$ -lactam 有抗藥性，甚至對 cephamycin 和  $\beta$ -lactam inhibitor 也有抗藥性，故與 extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ES-BLs)可做區分 [15]。最令人擔憂的是此質體產生的 Amp C  $\beta$ -lactamase 可靠著細菌互相傳遞，使更多腸內細菌也有此質體帶有的酵素，屆時治病只能使用第四代頭芽孢素或 carbapenem，而最近已發現對 carbapenem 有抗藥性的腸內菌屬包括 *Serratia marcescens*，肺炎克雷白氏桿菌和綠膿桿菌。結論是抗生素的使用的確讓人類免受感染的威脅，但凡事有利必有弊，對細菌而言，產生抗藥性的機制是必然的，也是一種自然現象。我們不應把細菌的防禦機制當作公敵，如何正確使用抗生素和減少使用抗生素才是應該反省的課題。

表一 醫學常見的腸內細菌科

<i>Citrobacter</i> species	<i>Proteus</i> species
<i>Enterobacter</i> species	<i>Salmonella</i> species
<i>Escherichia</i> species	<i>Serratia</i> species
<i>Klebsiella</i> species	<i>Shigella</i> species
<i>Morganella</i> species	<i>Yersinia</i> species

摘自：參考文獻 [1]。



圖一 出血性大腸桿菌致病因子的基因圖

表二 重要的 $\beta$ -lactamase 之分類

Class A	Class B	Class C	Class D
<i>Bacteroides</i>	<i>S. maltophilia</i> L-1	<i>Enterobacter</i> AmpC	<i>Aeromonas</i> OXA-12
<i>C. diversus</i>	<i>Aeromonas hydrophilia</i> A2h	<i>C. freundii</i> AmpC	
<i>P. vulgaris</i>	<i>Aeromonas</i> A2s	<i>M. morgani</i> AmpC	
<i>K.pneumoniae</i>	<i>Flavobacterium odoratum</i>	<i>S. marcescens</i> AmpC	
SHV-1		<i>Providencia</i> AmpC	
<i>K. oxytoca</i> K1		<i>P. aeruginosa</i> AmpC	
		<i>E. coli</i> Amp C	

摘自：Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1998; 41(Suppl D): 25-41.

### 參考文獻

1. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, et al: Enterobacteriaceae. In: Murray PR, Rosenthal KS, eds. Medical Microbiology. 3rd ed. St. Louis: Mosby. 1998; 232-44.
2. Baldini MM, Kaper JB, Levine MM, et al: Plasmid-mediated adhesion in enteropathogenic Escherichia coli. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1983; 2: 534-8.
3. Sixma TK, Kalk KH, Zanten BAV, et al: Refined structure of Escherichia coli heat labile enterotoxin, a close relative of cholera toxin. J Mol Biol 1993;230: 890-918.
4. Plos K, Connell H, Jodal U, et al: Intestinal carriage of P fimbriated Escherichia coli and the susceptibility to urinary tract infection in young children. J Infect Dis 1995; 171: 625-31.
5. Dorsey G, Borneo HT, Sun SJ, et al: A heterogeneous outbreak of Enterobacter cloacae and Serratia marcescens infections in a surgical intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 465-9.
6. Abbott SL, Janda JM: Enterobacter cancerogenus ("Enterobacter taylorae") infections associated with severe trauma or crush injuries. Am J Clin Path 1997; 107: 359-61.
7. Twum DK, Grant C, Suleiman AA, et al: Microbiology of postoperative wound infection: a prospective study of 1770 wounds. J Hosp Infect 1992; 21: 29-37.

8. Sanders WE, Sanders CC: Enterobacter spp.: Pathogens poised to flourish at the turn of the century. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 220-41.
9. John JF, Sharbaugh RJ, Bannister ER: Enterobacter cloacae: bacteremia, epidemiology, and antibiotic resistance. Rev Infect Dis 1982; 4:13-28.
10. Jarvis WR, Martone WJ: Predominant pathogens in hospital infections. J Antimicrob Chemother 1992; 29(suppl A): 19-24.
11. Horan TC, Culver DH, Gaynes RP, et al: Nosocomial infections in surgical patients in the United States, January 1986-June 1992. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. Infect Control Hosp Epidemiol 1993; 14: 73-80.
12. Okeke IN, Fayinka ST, Lamikanra A: Antibiotic resistance in Escherichia coli from Nigerian students, 1986-1998. Emerg Infect Dis 2000;6: 393-6.
13. Ambler RP: The structure of  $\beta$ -lactamases. Philos Trans R. Soc. London Ser. B 1980; 289:199-208.
14. Bennett PM, Chopra I: Molecular basis of  $\beta$ -lactamases induction in bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 153-8.
15. Bauernfeind A, Wagner S, Jungwirth R, et al: A novel Class C  $\beta$ -lactamase (FOX-2) in Escherichia coli conferring resistance to cephamycins. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2041-6.