

Linezolid 抗藥性金黃色葡萄球菌 首次群突發報告中抗藥性機制之探究-- *cfr* Gene

linezolid 是一種針對革蘭氏陽性細菌的抗微生物制劑，可以有效抑制棘手的抗藥性細菌如 methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌 (MRSA)，萬古黴素抗藥性腸球菌 (VRE) 以及某些鏈球菌。此藥藉由與細菌 23s rRNA 的 domain V 結合而抑制細菌蛋白質合成。因為 linezolid 是一種全合成產物，自然界中沒有天然的抗藥性基因的存在。

第一個 linezolid 抗藥細菌的報告指出，細菌在藥物作用的關鍵部份發生了基因點突變，最常見的突變是 G2576T。不過，在臨床菌株或環境菌株也觀察到其他的突變，顯示抗藥性的產生是細菌自體新興 (de novo) 的突變導致，而不是經由基因交換獲得外來的抗藥性基因。

自然發生的 linezolid 抗藥性機率是非常低的。因為幾乎所有的細菌都有好幾套 23S rRNA 的基因，如金黃色葡萄球菌有五至六個 23S rRNA 的操作子，要讓所有的 23S rRNA 發生突變而產生 linezolid 抗藥性是相當緩

慢的過程，而且這樣的抗藥機制不會在不同種細菌間傳播。

然而，最近在獸醫界的葡萄球菌菌株發現了一種新的 linezolid 抗藥性機轉，不是突變所致，而是得到一種天然抗藥性基因--*cfr* (chloramphenicol-florfenicol resistance)。最初是在牛的葡萄球菌 *Staphylococcus sciuri* 中發現，此基因主要存在於質體中，可在葡萄球菌間傳遞。*cfr* 基因的產物為甲基轉移酶 (methyltransferase)，可甲基化 23S rRNA 基因與核糖體大單位相關的 A2503，造成對 chloramphenicol, florfenicol，以及 clindamycin 抗藥。

2007 年，科學家 Toh 首次報導了 MRSA 臨床菌株具 *cfr* 所致 linezolid 抗藥情形。之後美國在 2008 年也報導了兩個新的案例發現攜帶 *cfr* 基因導致 linezolid 抗藥之 MRSA 和表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)。在感染人類的菌株，*cfr* 基因位於染色體上，但可能因為質體嵌入而具有移動的潛力。因此，這樣的抗藥性基因可能傳遞到其他的致病菌株且快速擴

散。

第一起 linezolid 抗藥的 MRSA 群突發發生在西班牙馬德里一家公立醫院的加護病房，在為時三個月（2008 年 4 月至 6 月）期間，有 12 個病人受波及。另外，在同一時段，有三個在普通病房的病人也被分離出 linezolid 抗藥的 MRSA。當時該醫院採取的感控相關措施包括防護隔離，linezolid 只准許使用於確定是因 linezolid-susceptible 微生物所致的呼吸道感染和複雜皮膚軟組織感染，他們成功地在群突發爆發後一個月內控制疫情，2008 年 7 月之後無新發現病例。

分析引起這波疫情的 15 株 linezolid 抗藥之 MRSA 菌株，共發現其對 linezolid 的最小抑菌濃度為 16 mg/L 至 32 mg/L（根據 FDA 定義，MIC₉₀ < 4mg/L 為 susceptible），對 tigecycline, vancomycin 及 daptomycin 等抗生素仍具敏感性。根據脈衝膠電泳 (PFGE) 所做之基因分析，不同病人所得之菌株皆為同一種 clone type。且這些菌株都帶有 *cfr* 基因。針對 23s rRNA 的 domain V 所作之定序則未發現之前報導最常見的 G2576T 基因突變，顯示此波 linezolid 抗藥性 MRSA 疫情爆發主要由 *cfr* 基因所引起。

Linezolid 抗藥性到目前為止仍然非常少見，只有零星個案曾被報導過。早期實驗發現在 *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *S. aureus* 和 *S. epidermidis* 的 23s RNA 之 Domain V 有突變，不過大多是環境菌

株，只有兩株是臨床菌株。

2008 年在西班牙馬德里的地區醫院發生了第一起 linezolid 抗藥之 MRSA 的群突發，基因定序發現這些菌株雖非完全一致，但大部分皆相關。經由 PCR 確認，可觀察到抗藥性應是存在質體上的 *cfr* 基因所造成。根據分子基因分型可知有 *cfr* 基因的 linezolid 抗藥性的菌株可在使用廣效抗生素的病人中傳播，也有可能在不同菌株中水平傳遞。這種非突變機制的 *cfr* 基因原本是在動物身上發現，目前人類身上帶有 *cfr* 基因的金黃色葡萄球菌的基因體中亦有此種基因的嵌入。

這種可在不同種細菌水平傳播的抗藥機制對人類是一種嚴重的威脅。例如，*S. epidermidis* 和其他 coagulase-negative staphylococci 雖非致病菌，但是卻可能成為這種抗藥基因的貯藏處，使得這種抗藥模式比一般的院內感染更難以遏止及預防，所以更需積極採取如隔離防護和抗生素管制。

因為 linezolid 是一種全合成的新抗微生物製劑，一般認為細菌不易發生抗藥性，然而有越來越多 linezolid 被用在呼吸器相關的肺炎上，目前所發現的 *cfr* 基因，可能在造成日後感控的重大威脅，是一個必須謹慎注意的問題。

【譯者評】在超級細菌越來越多的時代，人類努力研發出更多新一代抗生素以對抗這些超級細菌。

linezolid 是 FDA 於 2000 年 4 月甫核准使用的一種全新合成的抗生素，用以治療多重抗藥性的革蘭氏陽性菌的新星，但只消短短八年，就爆發了第一起 linezolid 抗藥之 MRSA 群聚感染。這是一件出乎意料之事，因為是全合成的新藥物，其作用機制，若靠突變應難以達成，可能需要花費數 10 年的時間。然而原本存在於動物細菌株的 *cfr* 基因，可在細菌中水平傳播，使得原本對藥物敏感的細菌快速獲得抗藥性。所幸在該醫院積極實施感控措施，並嚴格實施 linezolid 的管制，疫情才不至擴大。但是在環境採樣中

亦發現這種 linezolid 抗藥性菌株存在，一些非致病而容易被我們忽略的菌種，可能成為這種抗藥性基因的藏身之處，實為院內感控的一大隱憂，也是和超級細菌的戰爭中一大挑戰。避免濫用抗生素及加強環境與人員的感控才是根本解決之道。【林口長庚紀念醫院 魏欣怡 摘評】

參考文獻

1. Morales G, Picazo JJ, Baos E, et al: Resistance to linezolid is mediated by the *cfr* gene in the first report of an outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 2010; 50:821-5.