

# 從 carbapenem 抗藥性腸內菌談起

馬靈 蕭樑基

國家衛生研究院 感染症及疫苗研究所

病原菌對抗生素抗藥性的日益提升已引起全球廣泛的關注。抗生素是現代醫學的基石，當它的療效越來越降低的時候，勢必造成整體醫療照護水準的降低。及早對那些新的和新興的抗藥機制的偵測是非常重要的，這樣才可以採取適當的措施來減少病原體或某些抗藥機制的進一步擴散。世界衛生組織 (WHO) 認為當抗生素抗藥性產生的時候，地區間、國內和國際間的緊急協調是很必要的。為的是維持抗生素的效力，使人類的後代能繼續使用它們。近年來國外媒體廣泛使用的 (superbug) 超級細菌一詞，講的是“帶有超級抗藥基因的細菌”。超級細菌早已存在，且不止一種，例如甲氧西林抗藥性金黃色葡萄球菌 (MRSA)，萬古黴素抗藥性腸球菌 (VRE)，最近講的帶有 NDM-1 (New Deli metallo-beta-lactamase) 的肺炎克雷白氏桿菌也是一種超級細菌。

帶有 ESBL 基因的腸內菌的廣泛傳播是一個全球性的問題[1]，而

ESBL 產生菌的不斷增長導致 carbapenem 用量的增加，carbapenem 是後線的抗生素，對 carbapenem 抗藥的革蘭氏陰性細菌的出現和傳播已引起全球特別的關注。由肺炎克雷白氏桿菌引起的對 carbapenem 抗藥的血液感染更是增加了治療失敗和患者死亡的機率[2]。所以很多國家都很重視對 carbapenem 抗藥的腸內菌監測。在腸內菌中，對 carbapenem 類的藥物產生抗藥性主要來自於下列兩種機轉。第一類的機轉是產生 carbapenemase (carbapenem 分解酵素)。NDM-1 就是一種 carbapenemase，一種破壞抗生素的酵素。自從 2009 年在印度被發現之後，這個抗藥性基因已經傳播至很多國家。另外一種 carbapenemase KPC-2 或 KPC-3 也有同樣情形。雖然 NDM-1 和 KPC-2 在臺灣只有個案報導[3-4]，但還是受到了極度的重視，因為這兩種酵素的基因目前正在全球廣泛傳播，而臺灣的這兩個病患都在疫區有住院史。目前在臺灣的

carbapenemase 是 IMP-8 及 VIM-2 占多數[5-6]。

第二類的機轉是細胞外膜孔蛋白的缺失合併 cephalosporinase，例如 AmpC、ESBL 或其他的  $\beta$ -lactamase。以上兩種機轉也可能會有重疊，但是也沒有簡單的方法可以區分它們。以前通常會認為細菌對 carbapenem 最小抑制濃度 (MIC) 高的一定是由 carbapenemase 引起的，對 carbapenem 的 MIC 低的是由 AmpC、ESBL 或其他  $\beta$ -lactamase 的產生加上 porin 的缺失引起的，其實這個概念是錯誤的。如果按照這樣的概念來做流行病學調查的話一定會造成資料庫的不完整，影響資料庫資料的準確度。在 cephalosporinase 中有很多 CTX-M 型的 ESBL，而 CTX-M 基因通常在一個多重抗藥的質體上，包括了對 aminoglycoside、tetracycline、sulfonamide 或者是 fluoroquinolone 類抗生素的抗藥[1]，在 2009 年我們發表了一篇論文闡述了 CTX-M ESBL 在臺灣廣泛傳播的情形，解答了廣泛傳播的原因，更揭開了對 aminoglycoside 類抗生素同時抗藥的現象和機制[7]。

CTX-M 型的 ESBL 的廣泛傳播導致 carbapenem 類藥物的過度使用，對 carbapenem 類藥物抗藥性增加，同時導致多重抗藥 (MDR) 腸內菌的增加。它們之間有著因果和相乘的關係。通常我們研究的細菌都是來自於患者的檢體，目前有多個國家 (日本、突尼西亞等歐亞各國) 的學者報

導了 CTX-M type 的 ESBL 不但存在於患者，而且存在於健康的人、動物的飼料及家禽 (2~50%)，可見 CTX-M 存在的廣泛性，必須受到我們高度重視。結論是對 carbapenem 的經驗性的使用應該按照病患來源的不同而調整，以降低 CTX-M 的廣泛傳播，進而降低細菌對 carbapenem 類抗生素的抗藥。

以上描述的是眾多抗藥性病原菌產生抗藥性及傳播的一個例子，為了及時把握抗藥性病原菌的流行狀況，許多國家開始建立一套自動警戒系統，將各醫院微生物實驗室的抗藥性資料 (MIC)，每天或每週通過電腦自動傳輸至地區的實驗管理中心，以做進一步的確認實驗，任何被確認是抗藥性病原菌的菌株將統一由更上一級 (如 Health Protection Agency) 的參考實驗室 (antibiotic resistance monitoring and reference laboratory) 做基因型和表現型的確定，最終標準實驗室會將確認的抗藥性病原菌的資料複製後回傳給各基層實驗室，使流行病學專家能即時掌控最新的資料。目前許多國家把以下病原菌列入他們的自動警戒系統包括：

Group A, Group B, Group C *Streptococcus* 對 penicillin 的抗藥，*Staphylococcus aureus* (包括 MRSA) 對 vancomycin 或 teicoplanin 的抗藥，*Enterococcus faecalis/faecium* 對 vancomycin 或 teicoplanin 的抗藥，*Klebsiella pneumoniae*、*Escherichia*

*coli*、*Acinetobacter* spp. 及 *Pseudomonas aeruginosa* 對 imipenem 或 meropenem 的抗藥。以國家為單位對抗藥性有一個早期而且又有品質保證的動態觀測警告系統，才能真正落實 WHO 呼籲的當抗生素抗藥性產生的時候，進行地區間、國內和國際間的緊急協調，以降低抗藥性的產生。所以以國家為單位動態監控主要病原菌的抗藥形式、趨勢及機制，為感染控制提供及時的現況資料，為衛生保健政策的制訂和修正提供建議，是我們勢在必行之任務。

### 參考文獻

1. Canton R, Coque TM: The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:466-75.
2. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenber K, et al: Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:972-6.
3. Chung KP, Tseng SP, Huang YT, et al: Arrival of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-2 in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1182-4.
4. Wu HS, Chen TL, Chen IC, et al: First identification of a patient colonized with *Klebsiella pneumoniae* carrying bla<sub>NDM-1</sub> in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2010;73:596-8.
5. Yan JJ, Ko WC, Tsai SH, et al: Outbreak of infection with multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying bla (IMP-8) in a university medical center in Taiwan. *J Clin Microbiol* 2001;39:4433-9.
6. Yan JJ, Ko WC, Chuang CL, et al: Metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates in a university hospital in Taiwan: prevalence of IMP-8 in Enterobacter cloacae and first identification of VIM-2 in *Citrobacter freundii*. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:503-11.
7. Ma L, Lin CJ, Chen JH, et al: Widespread dissemination of aminoglycoside resistance genes armA and rmtB in *Klebsiella pneumoniae* isolates in Taiwan producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:104-11.