

## 感染管制及抗微生物劑的一大挑戰--ESBL

---

感染管制及抗微生物劑的一大挑戰---ESBL

編輯部

早在 1980 年代廣效性乙內醯胺西每(extended-spectrum  $\beta$ -lactamases; ES-BL)被初次發現以後，很快地遍佈於世界各地，現在已成爲全球性的問題。它是一種突變的且經由質體(plasmid)或內嵌西每(integron)爲媒介、可在不同菌種間基因傳播的物質，這些酵素經由一或多個氨基酸的改變就能水解更多 cephalosporin 類抗生素，所以這些能製造 ESBL 的細菌就可以抵抗更多抗生素，包括較新的第三代 cephalosporins、penicillins 及 aztreonam，這些酵素最常見於 *Klebsiella* spp.及 *Escherichia coli*，但已知在 *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp.; *Proteus* spp.; *Citrobacter* spp.; *Morganella morganii*; *Serratia marcescens*; *Shigella dysenteriae*; *Pseudomonas aeruginosa* 及 *Campylobacter jejuni* 也有存在。除此之外，發現帶 ESBL 的菌通常也可對抗其他類抗生素，如 fluoroquinolones 和 aminoglycosides，因此；在治療被 ESBL 菌株感染病患的藥物選擇上受到非常多限制。此時，減少細菌抗藥性的一再演化及避免進一步的感染突發，除了實驗室偵測 ESBL 的能力需加強外，感染管制應扮演非常重要的角色。

根據美國臨床實驗室標準全國委員會(National Committee for Clinical Laboratory Standards; NCCLS)調查，由於產 ESBL 菌株在體外試驗可能呈現感受性(susceptible)結果，使得傳統實驗室診斷更加困難，加上最早的細菌只具有一個 ESBL 基因，但時至今日一個細菌同時具有數個 ESBL 基因已經相當常見，使得鑑定步驟也更爲複雜，因此 ESBL 之盛行率可能有低估的情形。在美國有 3%腸內菌屬中分離出 ESBL，歐洲較多，且各城市間盛行率之變異也很大，如荷蘭在 11 家醫院調查發現 *E. coli* 和 *K.pneumoniae* 中 ESBL<1%，然而在法國有 11.4%的 *K. pneumoniae* 及 47.7%的 *Enterobacter aerogenes* 被分離出 ESBL，一個國際調查計劃顯示 ESBL 全球盛率爲 25%。

NCCLS 已經發展出微量稀釋和紙錠擴散這兩種方法，來測定 *K.pneumoniae*、*K. oxytoca* 或 *E. coli* 是否爲產生 ESBL 的菌株。在不同國家有不同型的 ESBL 菌株流行，最常在 *E. coli* 和 *K. pneumoniae* 發現的是 TEM 及 SHV 型，在歐洲一些國家 CTX-M 西每對 cefotaxime 之抗藥性有增加的趨勢，要留意此種西每也可能水解 cefepime。OXA 西每主要盛行於土耳其及法國，另一嶄新的 PER 西每主要也在土耳其被分離出來，土耳其醫院內 46%的 *Acinetobacter* spp.和 11%的 *P. aeruginosa* 被分離出 PER-1 ESBL。除此之外，最近又發現幾株 *P. aeruginosa*; *A. baumannii* 的 VEB、GES 及 KPC 型 ESBL 具多重抗藥性，其中有些可有效水解 carbapenems，此對治療藥物的選擇是一大挑戰。

許多個案對照(case-control)研究帶 ESBL 移生或感染的危險因子，包括導管留置、緊急腹部手術、胃切除、腸造口、胃腸移生、住院或停留加護中心天數過長、曾經接受抗生素治療如第三代 cephalosporins、住過護理之家、具多重疾病、尿管留置和呼吸器使用等。一般而言有些第三代 cephalosporins 被認爲是誘發院內或長期照護機構之 ESBL 群突發的原因，其中 ceftazidime 的誘發能力最高，故此藥之使用應做適當管制，來限制 ESBL 院內菌株的發展。近來有研究描述到社區病人感染 ESBL 的危險因子，包括糖尿病病人、曾住院並使用 cephalosporins; penicillins 或 fluoroquinolones、<12>重復尿路感染、年齡大於 60 及男性等。

ESBL 的產生會讓接受不當抗生素治療的病人無可避免的治療失敗，眾多報告及觀察結果發現，當病人被 ESBL 菌株感染經 cephalosporins 治療其死亡率自 42%到 100%不等，cephalosporins 用於 ESBL-K. pneumoniae 多重感染的個案失敗率也大於 50%，用於治療 ESBL-K. pneumoniae 及 ESBL-E. coli 之院內感染菌血症，其死亡率也高且癒後差。如果偵測到細菌有 ESBL，則所有的 cephalosporins; penicillins 及 aztreonam 都應報告為無感受性，甚至連在試管內(in vitro)試驗結果呈敏感性者也要報告為無感受性，因為 ESBL 對不同的 cephalosporins 各有不同的有效活性範圍，所以在試驗時呈現感受性的藥物，應用於病人治療時也可能會出現失敗的結果。產 ESBL 菌株常對其他類抗生素同時產生抗藥性，如 fluoroquinolones，ESBL 的產生及 quinolone 抗藥性之間關係非常密切，是特別讓人擔憂的事。大部份 ESBL 可被 clavulanic acid 和 tazobactam 抑制，但使用 amoxicillin-clavulanate 或 piperacillin-tazobactam 來治療 ESBL 引起的感染症，也曾有失敗的例子。許多研究顯示 carbapenems 是治療 ESBL 腸內菌最好的選擇，它對溶解  $\beta$ -lactamase 有較高的西每定性，但非常昂貴。根據以往的經驗，在感染突發期間使用 carbapenems 可能是適當的；然而這些藥物為抗生素的最後一道防線，理應保留到最後才使用。

[譯者評]在 21 世紀細菌抗藥性問題實造成公共衛生及抗生素治療的一大威脅。本文提及 ESBL 的盛行率可能有低估的情形，且各醫院流行的 ESBL 株可能也有所不同，在治療上大部份依過去經驗投藥。況且國內尚有許多醫院未例行做實驗室 ESBL 偵測，如果這些病源沒有及時偵測出來，並給予適當的防範措施與抗生素治療，很容易造成院內感染的大流行及治療失敗。除了實驗室要有適當的監測系統外，更應對於鑑定 ESBL 相關抗藥性方法的改進進行深入的調查研究，以便對於 E. coli 和 K. pneumoniae 以外的其他會產生 ESBL 細菌也訂出最佳偵測方法，並儘量減少 cephalosporins 的使用。院內感染監測時也應將 ESBL 菌株感染發生率納入統計分析，以便觀察感染趨勢，並建立微生物抗藥性百分比資料庫，供醫師臨床用藥之參考。在面臨對 ESBL 感染偵測及治療上的種種困境之時，必需開始感染管制的策略，落實標準防護措施及接觸隔離，在爆發多重抗藥性革蘭氏陰性菌感染時就須斷然採取有效的感染管制措施，尤其是針對上述高危險群病人，才能降低細菌變異及避免感染群突發的危機。[黃萬翠摘評]

## 參考文獻

- 1.Colodner R: Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a challenge for clinical microbiologists and infection control specialists. Am J Infect Control 2005;33:104-7.