

國內外新知

Enterobacteriaceae 對於 β -lactam 抗生素之抗藥性

編輯部

β -lactam 抗生素是目前全球使用最廣之抗生素，在新型抗生素愈來愈多、使用量增多及不適當使用日益頻繁的同時，具有抗藥性的細菌被分離出來，加上細菌基因本身之突變等等因素所致， β -lactam 之抗藥性細菌成為目前臨床治療上一大難題。根據 Nebraska 的 Sanders 夫婦最近一篇報導歸納出三點抗藥機轉；第一、 β -lactamase 的產生：微生物能夠產生一種或多種此類酵素來使 β -lactam 抗生素失去活性，這無疑是目前最重要的 β -lactam 抗藥機轉。第二、青黴素結合蛋白（penicillin-binding protein, PBP）的結構改變：可發生一種或多種 PBP 的改變，使 β -lactam 抗生素不能或減少與 PBP 之結合，而令 β -lactam 失去或減弱其作用。第三、細菌細胞膜通透性之減低：細菌之外細胞膜（outer membrane）中含有一些蛋白質通道（porin）， β -lactam 抗生素賴以進入細菌細胞膜內與 PBP 結合而產生作用。當此通道減少或關閉時， β -lactam 抗生素即失去效力。

細菌 PBP 之改變可因帶有製造 PBP 之基因的突變或由外來抗藥基因所造成。此機轉普遍發生在革蘭氏陽性球菌身上，對於革蘭氏陰性細菌是比較少見的，如發

生於 *Neisseria* spp. 或 *H. influenzae* 上。*Proteus* spp. 對於 imipenem 之抗藥性就是 PBP 的改變所致。

革蘭氏陰性細菌之外細胞膜通道改變，往往造成多種抗生素抗藥性的問題。因為同一類之抗生素常共用相同的通道，所以一旦此通道關閉，將使全系列之抗生素無效。當然也有一些抗生素有其專屬之 porin，此 porin 關閉後只會對此一種抗生素失效，例如：*Enterobacter* spp. 及 *Serratia* spp. 及 *Acinetobacter* spp. 對 imipenem 及大部份 β -lactam 抗生素產生抗藥性是前者最佳的例子。而 *P. aeruginosa* 對 imipenem 之抗藥性則是後者的代表。

β -lactamase（ β -lactam 之水解酶）乃一重要且繁雜的機轉。微生物中存在非常多之 β -lactamase，Bush 等學者有一套完整的分類系統（見表一）。 β -lactamase 類存在於細胞膜週圍間隙（periplasmic space）之中，有外細胞膜包圍著。它們會把從通道進來之 β -lactam 抗生素結構上的 β -lactam 環水解，使其失去功用。一般來說能夠進入通道之 β -lactam 抗生素比體液中的少，因此細菌內之 β -lactamase 足以保護細菌體免於被破壞。之後又有 β -lactamase

表一 Bush-Jacoby-Medeiros 的 β -Lactamase 分類法

Group	特 性	所代表的 β -Lactamase
1	Cephalosporinases not inhibited by clavulanic acid	<i>AmpC</i>
2a	Penicillinases inhibited by clavulanic acid	PC1 (<i>S. aureus</i>)
2b	Broad-spectrum enzymes inhibited by clavulanic acid	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	Extended broad-spectrum enzymes inhibited by clavulanic acid (ESBLs)	TEM-3 to 28, SHV-2 to 6
2br	Broad-spectrum enzymes with reduced binding to clavulanic acid (IRTs)	TEM-30 to 36, TRC-1
2c	Carbenicillin-hydrolyzing enzymes inhibited by clavulanic acid	PSE-1, CARB-3
2d	Cloxacillin-hydrolyzing enzymes inhibited by clovulanic acid	OXA-1, PSE-2
2e	Cephalosporinases inhibited by clavulanic acid	<i>Proteus vulgaris</i>
2f	Carbapenem-hydrolyzing nonmetallo- β -lactamases	IMI-1, NMC-A, Sme-1
3	Metallo- β -lactamases	L1 (<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>)
4	Penicillinases not inhibited by clavulanic acid	<i>Burkholderia cepacia</i>

抑制劑的出現，如 clavulanic acid，sulbactam 及 tazobactam 與 β -lactam 做成混合製劑，如 amoxicillin/clavulanic acid 及 piperacillin/tazobactam 等，期望能以 β -lactamase 抑制劑跟 β -lactamase 結合，使 β -lactam 類抗生素能順利作用於 PBP 上。不過細菌卻馬上產生高量之 β -lactamase，除了能夠結合 β -lactamase 抑制劑外，還可以再水解進來之 β -lactam 抗生素。現在 β -lactam 加上 β -lactamase 抑制劑之混合製劑，也產生越來越多的抗藥性了。

在 Bush 的 β -lactamase 分類當中，Group 1 的 *AmpC* 的 β -lactamase 即是造成多重 β -lactam 類抗生素失效，包括 β -lactamase 抑制劑也沒有作用的主要原因。*AmpC* 存在於 *Enterobacter*，*Citrobacter*，*Serratia* 及 *P.aeruginosa* 的染色體上。而且已被證

實能經由質體 (plasmid) 傳到 *E.coli* 及 *K.pneumoniae* 的身上，使它們對 penicillin 及第一、第二和第三代 cephalosporins，還有 monobactam 也產生抗藥性，只剩下第四代 cephalosporin 及 imipenem 有效而已。

Bush 分類的 Group 2 中包含了多種 β -lactamase。當中的 Group 2b 代表了存在於 *E.coli* 及 *K.pneumoniae* 中最普遍的 TEM-1，TEM-2 及 SHV-1 都是經由質體來傳播。而這類 β -lactamase 的基因會進一步突變成 Group 2be (ESBL) 及 Group 2br (IRT)，使其抗藥範圍更廣。其中 Group 2f 是一種專屬 imipenem 之 β -lactamase。不過，Group 2 跟 Group 1 不同，Group 2 的 β -lactamase 能被 β -lactamase 抑制劑所抑制。Group 3 的 β -

lactamase (L1) 存在於 *Aeromonas*、某些 *Bacteroides*，*P.aeruginosa* 及 *S.maltophilia* 上，主要作用是水解 imipenem。Group 4 的 β -lactamase 則比較少見。(表二)

表二 常見的革蘭氏陰性細菌對 β -Lactam 類抗生素的抗藥機轉

Haemophilus influenzae

1. TEM-1 β -lactamase: ampicillin resistance.
2. ROB-1 β -lactamase: ampicillin resistance.
3. Alterations ub PBPs: ampicillin, resistance.

E. coli, *Klebsiella* spp., and *Proteus mirabilis*

1. Bush group 2b β -lactamase: ampicillin resistance.
2. Bush group 2be β -lactamases (ESBLs): resistance to third generation Cephalosporins and aztreonam.
3. Bush group 2br β -lactamase (IRTs): resistance to inhibitor-drug combinations.
4. Production of high levels of Bush group 2b β -lactamases: resistance to inhibitor-drug combinations.

Enterobacteriaceae with Inducible β -Lactamases

1. Selection of mutants producing high levels of Bush group 1 β -lactamase: emergence of resistance during therapy with expanded spectrum cephalosporins.

Enterobacteriaceae Resistant to Carbapenems

1. Production of carbapenemases: *Serratia* and *Enterobacter*
2. Production of high levels of Bush group 1 β -lactamase and reduced permeability: *Enterobacter*.
3. Altered PBPs: *Proteus mirabilis*.

P. aeruginosa

1. Production of Bush group 2 β -lactamases: resistance to anti-pseudomonal penicillins.
2. Production of high levels of Bush group 1 β -lactamases: resistance to anti-pseudomonal penicillins and cephalosporins.
3. Loss of outer membrane porins: resistance to imipenem.

〔譯者評〕 抗生素產生抗藥性是無可避免的事實，而且從各方面的研究顯示產生抗藥性的速度遠比我們想像中來的快。若再沒有更好的抗生素出現，人類即將面臨無抗生素可用的窘境，因此抗生素使用的管制尤其是社區裡常用的口服型抗生素（大部份為 cephalosporin 類），一定要有合格的醫師開立處方才可以販賣。另外，醫師開立抗生素時要有充份的理由，避免濫用。各醫院對於引進及使用抗生素一定要有明確的政策，以減少不必要之抗生素使用。對於抗藥菌爆發院內感染，要有一定的處理措施及提報系統，以免抗藥菌傳播到社區之中。以上各點目前都還停留於教育及宣導層面，若要落實執行，可借助立法或行政命令的方式及健保規範，方可解決執行的困擾。(吳天聰摘評)

Enterobacteriaceae 和一般的革蘭氏陰性菌對 β -lactam 類抗生素的抗藥機轉主要有三，其中最主要的是細菌產生 β -lactamase 與 β -lactam 類抗生素結合，使其失去活性，與革蘭氏陽性菌不同的是此酵素存在於革蘭氏陰性菌的胞質周圍空隙，也就是介於外層的細胞壁和內層的細胞膜之間，它可以因此而達到很高的濃度，同時保護細胞膜上青黴素結合蛋白免於受 β -lactam 類抗生素的作用。所有的革蘭氏陰性菌或多或少均含有 β -lactamase，但不同的 β -lactam 類抗生素對細菌產生 β -lactamase 的親和性和感受性亦不相同，故其抗藥性亦不相同。

β -lactam 類抗生素需先經革蘭氏陰性細菌細胞壁之蛋白質通道 (porin protein) 進入胞質周圍空隙才能作用，

因此，抗生素本身之大小、形狀、電荷和親水性等均會直接影響抗生素的穿透性，而由於突變導致蛋白質通道構造的改变， β -lactam 類抗生素無法進入，此亦是導致抗藥性的原因，這些均不會發生在革蘭氏陽性菌。

第三個機轉是細菌產生的青黴素結合蛋白和 β -lactam 類抗生素的親和性低，因而使抗生素無效，其原因可能是突變的關係或是細菌產生超低親和力的青黴素結合蛋白（penicillin-binding protein），另有一說是細菌亦可累積多重突變或將突變基因轉至其他細菌，但目前仍不確定。

抗生素的抗藥性機轉很重要，為易於明瞭，謹做以上之補充。（黃高彬再評）

參考文獻

1. Pitout DD, Sanders CC, Sanders WE: Antimicrobial resistance with focus on β -lactam resistance in gram-negative bacilli. *Am J Med* 1997;103:51-9.
2. Sanders CC, Sanders WE: β -lactam resistance in gram-negative bacteria: global trends and clinical impact. *Clin Infect Dis* 1992;15:824-39.
3. Troillet N, Samore MH, Carmeli Y: Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and antibiotic susceptibility patterns. *Clin Infect Dis* 1997;25:1094-8.
4. Clark RB: Imipenem resistance among *Acinetobacter baumannii*: association with reduced expression of a 33-36kDa outer membrane protein. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:245-51.
5. Bergogne-Berezin E, Towner KJ: *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Reviews* 1996; 9:148-65.