

超級細菌之一：carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE) 在臺灣

馬 靈 蕭樑基

國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所

超級細菌來勢汹汹

根據一份英國政府委託報告，如果無法遏止猖狂的抗藥性超級細菌在全球擴散，每年恐增加 1,000 萬人喪生，並於 2050 年前付出最高 100 兆美元成本。這份報告指出，這種感染每年早就害死數以 10 萬計的人，且趨勢還在惡化。這份報告又指出：「再怎麼強調抗微生物藥效力的重要性也不為過」報告主要執筆人、高盛集團前首席經濟師 Jim O'Neill 指出，目前光歐洲和美國每年就有約 5 萬人因感染大腸桿菌等超級細菌死亡。他在倫敦簡報會中表示：「除非 2050 年前做些什麼事，否則每年恐有 1,000 萬人喪生」[1]。

超級細菌的定義和內容

以上是 2014 年底的一則報導，是危言聳聽，還是真有可能？

超級細菌是什麼？包括哪些？臺灣的現況如何？我們能做些什麼？早在 2012 年在舊金山舉辦的全美感染症學會有兩個 section 的標題分別為：Carbapenemases: Will They Ever End! 和 Carbapenemases Go Global! 足以看出以上報導並非危言聳聽。微生物演化對抗生素產生抵抗力。超級細菌是一些微生物亞群體，通常是細菌種，能夠在暴露於一或多種抗生素之下得以生存；對多種抗生素具抗藥性的病原體被視為具有多重抗藥性 (multidrug resistant, MDR)。它包括 MRSA (抗藥性金黃色葡萄球菌 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)、VISA (萬古黴素敏感性低金黃色葡萄球菌 vancomycin-intermediate *S. aureus*)、VRSA (抗萬古黴素金黃色葡萄球菌 vancomycin-resistant *S. aureus*)、ESBLs (超廣效 β -內醯胺酶 extended spectrum beta-lactamases)、VRE (抗

萬古黴素腸球菌 vancomycin-resistant *Enterococcus*)、MDRAB (多重抗藥性鮑氏不動桿菌 multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*)、CRE (抗碳青黴烯類腸桿菌 carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*) [2]。

一、重要超級細菌之一 CRE 的簡介

超級細菌有很多種，CRE (carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*) 占重要地位。在美國「戰勝抗藥菌之國家策略」白皮書中特別把 CRE 列為 3 大最急迫要解決的抗藥菌之一，足見其危害性。Carbapenem 類藥物包括 ertapenem, imipenem, meropenem 和 doripenem 在對抗腸內菌的所有的抗生素中最具持續活性。不同於第三、四代的 cephalosporins，它們不會被 AmpC 或 extended-spectrum beta-lactamase 水解失活。即便是 imipenem 開始使用至今已二十多年，它們仍屬儲備藥物。但近年 ESBL 產生菌的不斷傳播導致了 Carbapenem 類藥物的廣泛使用，特別是近年藉由質粒可快速傳播的 KPC, NDM, IMP, VIM, OXA-48 等抗藥基因的出現導致抗藥性急速增加甚至無藥可用的窘境。歐洲疾病預防控制中心說，歐洲面臨抗藥超級細菌日益嚴重的威脅，醫療界稱為最後手段的廣譜強效 carbapenem 類抗生素也不起作用。世界各地醫療當局已經對抗生素的抗藥性多次發出警告，他們害怕未來即使碰到最普通的感染，

抗生素也可能無法生效了。濫用與誤用抗生素，加劇了抗藥性細菌感染的增加，專家們特別擔心細菌對抗生素 (carbapenems) 的抗藥性，因為這是最強效的抗生素藥物了。由於多種抗藥菌感染是近年來國際醫學界難題，歐洲疾病預防控制中心說，過去四年裏，感染 carbapenem 抗藥的細菌的比例大幅增加，幾乎所有歐洲國家都報告了此類病例。一些亞洲國家也尤為突出，臺灣也不例外，成為延長住院時間、增加醫療費用和易使重症肺炎、敗血病的治療失敗導致患者死亡的重要原因。由於 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。因為沒有很好的治療措施，且兩個菌血症的患者中就會有一個死亡，所以很多國家都很重視對 carbapenem 抗藥的腸內菌監測。

二、近年來臺灣 CRE 流行的變遷

臺灣在這些年來也非常重視 carbapenem 抗藥的腸內菌監測，為瞭解並控制 carbapenem 抗藥腸內菌 (CRE) 的迅速發生，疾管署對 carbapenem 抗藥的肺炎克雷白氏桿菌和大腸桿菌在國內的存在情形和抗藥機制做流行病學調查。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 carbapenem 分解酶 (carbapenemase)；第二類機轉是細胞外膜孔蛋白的缺失合併 cephalosporin

分解酶的產生。2011 年之前的研究結果顯示臺灣造成 carbapenem 抗藥性的機轉，主要是由於細菌外膜孔蛋白的缺失合併 cephalosporin 分解酶的產生。carbapenem 分解酶引起的抗藥很少，只有少數的 IMP-8 和 VIM-2 被發現。且當時尚未發現已在美國及中國等國廣為流傳的 KPC 和近年來新發現的 NDM-1 carbapenemase。在臺灣最初發現的帶有 KPC 的病人是曾在疫區（大陸）有住院史的患者 [3,4]，從此之後，KPC 在臺灣呈爆發性的增長 [5]。在 2013、2014 年有些醫院有群突發的情形。其他的 carbapenemase 如 NDM-，IMP-，VIM- 尚維持在低的水準。OXA-48 在 2013 年的最後一季始被發現，其流行傳播情形尚待觀察。臺灣 carbapenem 抗藥機制主要是 CMY-2 或 DHA-1 合併外膜缺失造成。親緣關係調查發現與帶 KPC-2 之 KP 屬同一個 clone，並自 2013 年在全台呈現爆發的趨勢。

三、對 CRE 的感染控制

對於 CRE 的感染控制，因為如果第一時間感控沒有做好的話會導致大規模的群突發，這時再來重視感控只不過是馬後炮。當首例 CRE 發生的時候有更多的問題需要考慮：第一，真的是首例患者嗎？實驗室是否已花費一些時間尋找 CRE？第二，該患者是傳染源還是傳播的受害者？第三，如果篩選可行，要培養哪

個部位？發現的最初階段隔離和感控防護是有效的。隔離和防護措施包括單人房、隔離衣、手套、使用專用設備、提高清潔頻率、抹布專人專用、縮短患者離開病房檢測的時間、手部衛生（探護人員和家屬以防他們變帶原者）、對家屬的教育。在入院登記系統中標記患者，這樣在以後入院時就可以將其劃分為要注意隔離防護的對象。由於臺灣的醫院的病床數目多，單人房隔離也許有困難，美國的 Nalini Singh 提到了 CRE 患者要求 cohorting 就可以借鑒。儘量做到接觸隔離，尤其是將 CRE 移生或者感染的患者集中放在一個區域，避免交叉感染。而且對於其他多重抗藥菌株，比如 MRSA、VRE 的患者，也是可以借鑒的。

結 語

美國疾病控制與預防中心副總監阿瓊·斯裏瓦尼桑博士呼籲：抗生素的時代已經結束！2014 年 9 月 18 日美國歐巴馬總統更發布行政命令並提出「戰勝抗藥菌之國家策略」(National Strategy to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria) 白皮書 [6] 向抗藥菌正式宣戰，以 5 年為期驗收防疫成果，針對抗藥問題具急迫性 (urgent) 及嚴重性 (serious) 的菌種，提出 5 大防疫目標：1. 減緩國內抗藥性增加及傳播；2. 建立國家級專責跨部會單位；3. 發展快速鑑定抗藥

菌技術；4. 加速產學研究以開發疫苗或新型療法與藥物；5. 加強抗藥菌的監測、感染管制、新藥研發的國際合作。超級細菌是一個全球的問題，也是一場全球的戰役。

參考文獻

1. 中央通訊社：超級細菌每年恐奪千萬人命。摘自：<http://www.cna.com.tw/news/aopl/201412110259-1.aspx>.
2. Arias CA, Murra BE: Antibiotic-resistant bugs in the 21st century-A clinical super-challenge. *N Engl J Med* 2009;29:439-43.
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. Lauderdale TL, Shi ZY, Lin CF, et al: KPC-2 producing sequence type 11 *Klebsiella pneumoniae* detected in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2207-8.
5. Chiu SK, Wu TL, Chuang YC, et al: National surveillance study on carbapenem non-susceptible *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan: The emergence and rapid dissemination of KPC-2 carbapenemase. *PIOS ONE* 2013;8.
6. The White House: National Strategy for combating antibiotic-resistant bacteria. Washington 2014:29-32.