

# 抗藥性肺炎黴漿菌的出現

編輯部

黴漿菌 (*Mycoplasma*) 感染在成人或幼童都廣為醫師和醫療人員熟稔，而當懷疑或確診為黴漿菌感染後，常開立 macrolide 類的抗生素給予治療，一般都有不錯的效果。但近來開始陸續有一些抗藥性菌株的出現，造成臨床上處理的複雜性增加，影響治療病人的成效。

黴漿菌是相當微小的生物，大約只有 300 奈米長，與傳統的細菌不同，黴漿菌包覆著有三層結構的外膜但並無細胞壁的構造。大部分的黴漿菌為兼性的需氧菌，可在無氧或含二氧化碳的大氣環境中生長。黴漿菌在臨床上常見引起的疾病有咽喉炎、氣管炎和肺炎等呼吸道感染，偶爾有骨骼關節和泌尿道感染的報告。除了盤尼西林類藥物，黴漿菌對 rifampin 也是天生就不具感受性。比起四環黴素 (tetracycline)，macrolide 類的藥物如 erythromycin、ketolide 類的藥物、quinolone 類的藥物對黴漿菌有更佳的抑菌效果。有相關的研究顯示，不論 macrolide (erythromycin, clarithromycin, azithromycin)、streptomycin、josamycin、minocycline 和

levofloxacin 等藥物對黴漿菌都有相當低的 MIC (minimum inhibitory concentration)。若是針對 macrolide 有感受性的黴漿菌引起的肺炎患者給予抗生素治療，臨床上可減少 2 天發燒的時間。

近年來在世界各地都開始有對 macrolide 類藥物產生抗藥性黴漿菌菌株出現的研究報告。在 2003 年日本的研究發現，有 76 株肺炎黴漿菌 (*Mycoplasma pneumoniae*) 在日本不同的三個地區被分離出來，其中有 13 株黴漿菌對 macrolide 藥物是有抗藥性的，有 12 株的 MIC 超過 256  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，1 株的 MIC 是 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。因為 macrolide-lincosamide - streptogramin B (MLB) 類抗生素的藥物機轉是藉由與細菌的 23S rRNA 的 domain II 或 / 和 domain V 結合來抑制細菌蛋白質合成。這些抗藥性菌株就是產生關於 23S rRNA 的 domain II 或 / 和 domain V 處及核糖體蛋白 L4 和 L22 的核酸序列的變異，然後衍生出有抗藥性的菌株 (ERY resistance)。研究中發現有 10 株菌株在 2063 處有腺嘌呤變成鳥糞嘌呤的轉位 (A2063G)，1 株在

2064 處有腺嘌呤變成鳥糞嘌呤的轉位 (A2064G)，1 株為 2063 處有腺嘌呤變成胞嘧啶的置換 (A2063C)，還有一株為較弱的抗藥性菌株是在 2617 處有胞嘧啶變成鳥糞嘌呤的置換 (C2617G)。另外，此研究又用限制酶片段長度多型性 (Restriction Fragment Length Polymorphism; RFLP) 的技術去偵測檢體中肺炎黴漿菌菌株的 23S rRNA 中 domain V 有無點突變的發生，結果 24% 有呼吸道感染兒童的呼吸道檢體中偵測出 A2063G 的突變，顯示其實在日本，有抗藥性菌株的肺炎黴漿菌已不是不常見的了。Miyuki Morozumi 等人在 2005 年發表的報告，針對 2002 年到 2004 年有呼吸道感染的兒童之研究，共 2,462 個檢體中分離出 195 株肺炎黴漿菌菌株。其中有 183 株均對測試的藥物有良好的感受性，但有 12 株菌株對临床上常使用的 macrolide 類藥物 (erythromycin, clarithromycin, telithromycin, azithromycin) 有高度的抗藥性，其中有 11 株被證實在細菌的 23S rRNA 基因上中有 A2063G 或 A2064G 的突變。在 2007 年，Norio Okazaki 等做了各年代的統計，在日本從 2000-2004 年後抗藥性的菌株就陸續的被分離出來，而 2000 年之前則沒有任何對 macrolide 類藥物抗藥性菌株被發現。Miyuki Morozumi 等人在 2008 年的醫學期刊發表的關於黴漿菌對 macrolide 抗藥性的結果也是相同，而藥物的 MIC 濃度比，不論以 *erythromycin* 或

新的 macrolide 類藥物相較，在抗藥性菌株及易感受性的菌株間皆相差 4,000 倍以上。且在 2000 年後，抗藥性菌株的比率在日本是逐年的上升，使得臨床醫師跟研究者不得不重視這個問題。

[譯者評] 目前在台灣，黴漿菌抗藥性菌株被分離出來的並不多，只有在 2008 年的學會上曾發表過一對兄妹接連得到黴漿菌肺炎且併發呼吸窘迫症候群，後來證實是抗藥性菌株感染，使用 minocycline 類藥物治療後情形才改善。但就現有資料顯示黴漿菌對 macrolide 類抗藥菌株的產生與 macrolide 類藥物大量的使用有關，所以應可以合理猜測台灣地區同樣有抗藥菌株的出現才對。另外也有一些研究報告，黴漿菌抗藥性菌株的感染確實增加了临床上處理的困難度，病人在不論住院天數、發燒天數及改變抗生素的次數上，得到抗藥性菌株感染的人都比非抗藥性菌株感染的人要多。因此我們應該也要重視此問題造成台灣社區感染的可能性，並盡快增加我們國內對黴漿菌抗藥性菌株的分離率及實驗室鑑別診斷力。[馬偕紀念醫院 謝雨潤/邱南昌 摘評]

## 參考文獻

1. David TR, Christiane B: Antibiotic susceptibilities of mycoplasma and treatment of mycoplasmal infections. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:622-30.
2. Bernard JW, Thacker WL, Stephanie BS, et al: Detection of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* by Real-time PCR and

- high resolution melt analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3542-9.
3. Lu YJ, Chen TH, Lin LH, et al: Macrolide use shortens fever duration in *Mycoplasma pneumoniae* infection in children: a 2-year experience. *J Microbiol Immunol Infect* 2008;41:307-10.
  4. Charron SA, Renaudin H: First report of macrolide-resistance strains and description of a novel nucleotide sequence variation in the P1 adhesion gene in *Mycoplasma pneumoniae* clinical strains isolated in France over 12 years. *J Clin Microbiol* 2007;45:3534-9.
  5. Matsuka M, Narita M, Okazaki N, et al: Characterization and molecular analysis of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* clinical isolates obtained in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4624-30.
  6. Morozumi M, Hasekawa K, Kobayashi R, et al: Emergence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23S rRNA gene mutation. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2302-6.
  7. Morozumi M, Iwata S, Hasegawa K, et al: Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:348-50.
  8. Suzuki S, Yamazaki T, Narita M, et al: Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:709-12.