

# NDM-1 廣泛抗藥性腸道菌介紹

曾維珍 陳志榮

林口長庚 兒童感染科

「NDM-1 超級細菌」因媒體大幅報導引起國人重視，其實 NDM-1 並非指某特定細菌，而是一種廣泛性抗藥基因，擁有該抗藥性基因的細菌對包含 carbapenem 在內的所有 beta-lactam 抗生素都有抗藥性，一旦感染，可以選擇的治療藥物有限，所以不管對醫療照護或是公共衛生都有重大影響。NDM-1 位於細菌質體上，它可以在不同細菌間藉由接合傳遞，目前主要帶有 NDM-1 的致病菌仍以革蘭氏陰性腸道桿菌為主。在印度與巴基斯坦等 NDM-1 高度流行區域的醫療院所，甚至在環境中如公共飲用水，都已發現有 NDM-1 抗藥細菌存在，此抗藥基因也已證實由此區域散佈至世界多個國家。在臨床實務上，當患者檢出對 carbapenem 抗藥的腸道桿菌時，必須詢問是否有該區域的旅行史，高度警覺細菌攜帶 NDM-1 的可能性，即時採取適當的感控措施並通報衛生主管機關。在平時也必須養成正確使用抗生素的習慣，降低抗生素篩選壓力以減少抗藥性細菌產生。（感控雜誌 2011:21:239-246）

**關鍵詞：** 廣泛抗藥性、腸道菌、NDM-1、接合傳遞、印度

## 前 言

近幾年來越來越多所謂「超級細菌」陸續被報導出來，包含 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)、vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE)、multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae*、*Acinetobacter baumannii*、*Pseudomonas*

*aeruginosa* and *Enterobacter* 等細菌[1-2]。這些「超級細菌」的可怕並非只在於其擁有的致病力，更重要是它們通常具有多重抗藥特性，一旦感染，可以選擇的治療藥物相當有限。

New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase 1 (NDM-1) 在台灣被媒體大幅報導，引起國人普遍重視[3]。尤其是在 2010 年 9 月，某媒體於印度錄影時，一位

民國 100 年 6 月 15 日受理  
民國 100 年 6 月 30 日修正  
民國 100 年 7 月 15 日接受刊載

通訊作者：陳志榮  
通訊地址：桃園縣龜山鄉復興街 5 號  
連絡電話：(03) 3281200 轉 8202

38 歲的男性工作人員發生遭槍擊之意外事件，該員在新德里住院接受緊急腹部手術，8 天後病況改善出院回台。由於 NDM-1 在印度的流行病學研究已在著名醫學期刊--刺絡針發表，疾病管制局提高警覺密切注意此一事件發展，也已公告其為第四類法定傳染病。該員在入境時立刻接受疾病管制局肛門拭子的 NDM-1 檢測，結果呈陽性反應，隨後入住至醫院隔離病房，住院期間連續兩套糞便都培養出帶有 NDM-1 的 *K. pneumoniae* 菌，由於患者並無症狀，且手術傷口復原良好，入院 5 日後在疾管局的建議下出院自我健康管理，並接受每週的糞便 NDM-1 細菌篩檢直至呈陰性反應。

事實上，NDM-1 不是細菌名，它是一種革蘭氏陰性細菌的抗藥基因，擁有此抗藥基因組的細菌具有超級抗藥性，我們將在這篇文章中詳述 NDM-1 的起源、抗藥機轉、實驗室診斷與相關的感控措施，提供給感控人員參考。

## 起 源

2007 年 11 月，一位 59 歲的印度裔瑞典人到印度旅行，他本身是一個糖尿病患者並有多次中風病史，在 12 月初，因臀部膿瘍住到新德里一家醫院並接受手術，由於病況沒有獲得改善，他輾轉在隔年 1 月回到瑞典接受治療。在瑞典的醫院住院時，醫療人

員從他的尿液分離出一株對 carbapenem 有抗藥性的克雷白氏肺炎桿菌 (carbapenem-resistant *K. pneumoniae*, 代號 05-506) [4]。carbapenem 是  $\beta$ -lactam 類抗生素中的一員，由於結構與其他  $\beta$ -lactam 類抗生素不同，當細菌產生一種廣譜酵素 (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, ESBL) 而對大多數  $\beta$ -lactam 類抗生素抗藥時，carbapenem 仍能有效對抗這種細菌，被視為是後線使用的強效抗生素。研究者發現這株 05-506 可產生另一種酵素，稱為 metallo- $\beta$ -lactamase (MBL) [5]，有能力製造 MBL 的細菌則能對抗 carbapenem。其實對 carbapenem 抗藥的細菌並不是新的發現，臨床上早就有這種抗藥性細菌引起感染的病例報告，例如：*K. pneumoniae* 產生一種稱為 KPC 的 carbapenemase 或 VIM metallo-carbapenemase 的酵素，都能抗 carbapenem [6-7]。這些基因的研究一直在進行當中，醫學界已在各種不同細菌發現相當多的 MBL 基因。

這株 05-506 特別的地方是，它攜帶的是一種新型的，之前從沒有被報告過的 MBL 基因。由於病人曾經在印度新德里接受治療，推測應該是在當地感染此菌株，所以將此抗藥基因命名為 New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase 1 (NDM-1)。由此可知，NDM-1 並非單指某特定細菌，而是指一種抗藥性基因，擁有該抗藥性基因的細菌會分泌 MBL 酵素，幾乎可以分解所有的  $\beta$ -lactam 類抗生素，包括

強效的後線抗生素 carbapenem。自從這個病例報告後，NDM-1 也在歐洲、加拿大、美國、台灣、澳洲、中國等地發現，此一廣泛性抗藥性基因的傳播勢必讓目前腸道菌的抗藥情形雪上加霜，迫切需要有效的控制。

## NDM-1 的基因組成

NDM-1 可以與各種  $\beta$ -lactam 類抗生素如 penicillin、cephalosporin 以及 carbapenem 結合並將之水解而產生抗藥性。第一株攜帶 NDM-1 的克雷白氏肺炎桿菌 05-506，對 colistin 以外的所有抗生素皆有抗藥性。它的基因組成（命名為  $bla_{NDM-1}$ ）與之前發現的 MBL 基因在結構上有很大的不同 [4]，即使與最相似的 MBL 基因 VIM-1/VIM-2 比較，序列相似度也只有 32.4%，表示它是一個新興的基因。它位於一個約 180kb 大小的基因片段，除了 NDM-1 基因外，此 180kb 基因片段也同時帶其他的 ESBL 抗藥基因如 CMY-4 和 CTX-M-15 等，以及調控 efflux pump 和 promoters 的基因序列，以確保上面的基因能成功被轉譯而表現。除此之外，這株細菌也帶有其他抗藥基因，對其他非屬於 beta-lactam 類抗生素如 aminoglycoside 也有抗藥性，非正式的研究報告指出，帶有  $bla_{NDM-1}$  的質體上最多同時有 14 種抗藥性基因存在。多種抗藥基因與調控機制是帶有 NDM-1 的細菌能產生廣泛抗藥性的主要原因。

值得特別注意的是，在該位印度裔瑞典病人的糞便中，同時也分離出一株 *E. coli*，在 *E. coli* 菌株的質體中也找到有  $bla_{NDM-1}$ ，此一發現意味著不同菌株間可能可以藉由接合，傳遞帶有 NDM-1 基因的質體，由此推測其他腸內菌屬細菌，可能藉由此機制獲得廣泛性抗藥基因 NDM-1。

## 臨床研究證實 NDM-1 的細菌間傳播與國際間散佈

在印度境內，腸內菌表現 ESBL 的比例高達 70%-90% [8]，如前所述，醫療人員勢必多所使用 carbapenem 來治療受 ESBL 菌株感染的病患，加上一般民間非醫師處方使用抗生素在當地也相當常見，在大量使用抗生素的篩選壓力 (selection pressure) 下，細菌演化出對 carbapenem 抗藥並不意外。最近的研究顯示 NDM-1 已在印度廣泛傳播。Kumarasamy 等人分析一批帶 NDM-1 的 *E. coli* 和 *K. pneumoniae* 菌株 [9]，這些菌株來自印度 Chennai 與 Haryana 兩地、巴基斯坦和英國。來自 Haryana 的 *K. pneumoniae* 菌株是屬於同一個基因型，表示同一株帶有 NDM-1 的 *K. pneumoniae* 在這個地方流行散播，其他地方的菌株基因型則相當紛亂不一致，暗示 NDM-1 能在不同基因型的菌株間傳播。進一步研究顯示，大多數菌株的 NDM-1 基因是位於質體上，除 Haryana 的 *K. pneumoniae* 菌株無法進行接合外，從

英國與 Chennai 來的菌株都可以藉由接合而傳遞帶有 NDM-1 的質體。值得注意的是，在印度與巴基斯坦的菌株，大部分是從社區感染的患者身上分離出來的，顯示這些菌株不只侷限在醫療照護機構，已廣泛在這兩個國家的社區中流行。研究者也發現，很多帶有 NDM-1 菌株的英國患者，都有在前一年到印度或巴基斯坦旅行的病史，有 NDM-1 基因的菌株應是旅行者前往上述這些地方時得到，並在腸道無症狀帶菌之後被帶回英國，這個流行病學研究顯示 NDM-1 菌株藉由人體攜帶在國際間傳播的能力。

為了尋找印度社區中 NDM-1 細菌的來源，研究者在印度新德里進行一項調查[10]，他們在市區中央 12 公里的範圍內採檢公共飲用水與滲漏的水源(如馬路積水、小溪流等)，結果發現在 50 處飲用水中，有兩處可以偵測到 *bla*<sub>NDM-1</sub>，在 171 處滲漏水源則有 51 處偵測到 *bla*<sub>NDM-1</sub>，培養出來的細菌種類令人驚訝，總共有 11 種菌種帶有 NDM-1，包含之前沒被報告過的 *Shigella boydii*、*Vibrio cholerae*、*Aeromonas* 等，大多數細菌都能穩定攜帶 NDM-1，也能藉由接合傳遞 NDM-1 質體。這個研究清楚顯示 NDM-1 已廣泛在新德里的環境細菌間傳播，在該地使用公共飲用水就有可能得到這種抗藥菌株，這是非常嚴重的公共衛生問題，如前所述，印度當地不良的衛生情況與濫用抗生素是主要原因。在其他地方也許情況並非如

此，但此研究清楚傳遞一項訊息，控制 NDM-1 傳播絕對不是侷限在醫療院所，環境細菌監測的重要性著實不亞於對臨床菌株的監控。

## NDM-1 的實驗室診斷

在臨床實務，從臨床檢體培養出來的腸道菌株會常規作抗生素抗藥性檢測，包含 carbapenem 類抗生素，由於對 carbapenem 抗藥的細菌相對較少，一旦出現這樣的菌株就必須提高警覺，雖然細菌可藉由前述非 NDM-1 之其他抗藥機制產生 carbapenemase 而得到抗藥性，若病人同時有印度、巴基斯坦等高度流行區域關連的過去病史，就必須懷疑是 NDM-1 菌株，並進行進一步實驗室檢測。一般臨床實驗室不具備偵測 NDM-1 的能力，在台灣必須向衛生主管機關通報，並將菌株送疾管局昆陽實驗室檢驗。在研究實驗室可使用 MBL E-test 初步篩檢可產生 NDM-1 的菌株，篩檢到的菌株再用 PCR 放大 *bla*<sub>NDM-1</sub> 基因的方法確認。若要監測 NDM-1 在病人身上移生的情況，如前述受槍傷之媒體工作人員，可以使用篩檢培養基(如 ChromID ESBL culture medium 或 CHROMagar KPC culture medium) 予以篩檢，篩檢到的菌株一樣必須用 PCR 確認是否有 *bla*<sub>NDM-1</sub> 基因[11]。

## 防疫措施及感控角色 (表一)

表一 NDM-1 腸道感染症之防疫措施 (節錄自衛生署疾病管制局傳染病防治工作手冊, 2011 年 2 月 22 日)

民眾預防方法

1. 如果正要參加旅遊醫療行程, 預訂赴國外進行手術或侵入性治療, 應確認計畫前往的醫療機構是否有採取合宜的感染控制措施。
2. 民眾若曾在國外接受手術、侵入性醫療服務或傷口處理, 尤其是曾經前往印度、巴基斯坦接受前述醫療服務的民眾, 回國後如有不適, 應儘速就醫治療, 並主動告知醫師相關旅遊史與醫療史。
3. 正確使用抗生素, 不可於藥局自行購買抗生素服用, 並確實遵照醫師指示, 依處方劑量及時間使用。
4. 平時保持良好手部衛生習慣, 保持個人健康。

醫療院所感染控制措施

1. 預防方法

- (1) 落實手部衛生及標準防護措施。
- (2) 審慎注意正確並合理使用抗生素。
- (3) 監測抗生素使用情形與抗藥性微生物。

2. 防疫措施

- (1) 遇有疑似或確定病例, 應依照「預防和控制多重抗藥性微生物傳播之感控措施指引」, 隔離病人並落實接觸傳染防護措施, 嚴格執行醫療照護人員手部衛生, 及依暴露風險適時地穿戴手套及隔離衣等個人防護裝備。
- (2) 對於曾在印度、巴基斯坦接受侵入性治療返國住院者, 應進行主動篩檢。
- (3) 通報: 自 2010 年 9 月 9 日起列為第四類傳染病, 應於 24 小時內通報, 72 小時內完成疫調, 2 週內結案。
- (4) 隔離:
  - i. 確定病例及 NDM-1 腸道菌無症狀腸道帶菌者於住院期間, 在未達解除隔離條件之前, 均應採取接觸傳染防護措施。
  - ii. 被隔離個案於住院期間的解除接觸隔離條件為: 停用對 NDM-1 有效抗生素至少 72 小時後, 1-2 週內連續 3 次採檢 CRE 檢驗陰性。個案檢體由通報醫院自行採集確認, 檢體包括原採檢陽性部位及糞便 (或肛門拭子); 若陽性部位已無檢體可供採集時 (例如傷口癒合), 可僅採糞便 (或肛門拭子) 送驗。
  - iii. 被隔離之確定病例或 NDM-1 腸道菌無症狀腸道帶菌者, 經臨床醫師判斷其病情可出院者, 即可出院; 若個案出院時之狀態, 尚未能符合住院期間的解除隔離條件, 則出院返家後, 仍應進行自我健康管理, 但不需特別之隔離措施; 若為出院後入住長期照護機構者, 則應採取接觸隔離防護措施, 並對帶菌病人適當安置。
- (5) 消毒: 病人居住的病室環境需加強清潔消毒, 尤其是終期消毒。
- (6) 接觸者及感染源調查:
  - i. 確定病例之接觸者, 包括與確定病例在發病至執行接觸隔離期間同病室且仍住院中之病人。
  - ii. NDM-1 腸道菌無症狀腸道帶菌者住院期間, 於採取接觸隔離前之同病室病人, 亦屬應篩檢之接觸者, 比照確定病例接觸者處理方式。
  - iii. 接觸者篩檢所需採集之檢體為糞便 (或肛門拭子) 及感染部位 (若有感染症狀之病人), 檢體由通報醫院自行採集確認 CRE。
  - iv. 確定病例或 NDM-1 腸道菌無症狀腸道帶菌者之接觸者, 若採集檢體確認為 CRE, 且出現相關之感染症狀, 應通報至法定傳染病系統。
  - iv. 確定病例當有流行病學證據指出與環境有關時, 應進行環境檢體培養 (例如: 表面或共用的醫療設備)。

由於國際交流頻繁，所以抗藥性細菌的散播很快。*E. coli* 是在印度和巴基斯坦造成兒童腹瀉常見的致病菌，此因素也是增加帶有 NDM-1 抗藥基因的菌株在環境中散佈開來的原因之一。研究也的確發現環境中存在相當多 NDM-1 菌種，這個情形可能不會侷限於印度，英國於 2009 年 7 月發布在該國產生 carbapenemase 的腸道菌中，攜帶 NDM-1 基因的比例也有增加的警訊。此外在加拿大、荷蘭、澳洲、瑞典、法國、日本、香港等地，也陸續有零星案例報告，但在印度半島以外地區發現的個案，仍以曾在印度半島住院或接受過侵入性治療及手術等就醫史為主。根據疾病管制局的統計，截至 2011 年 4 月 8 日止，全球 NDM-1 病例數至少 261 例，死亡數至少 7 例。感染數以印度 118 例為首，其次為英國 51 例，大多都有印度或巴基斯坦的旅遊史或醫療史。

綜合美國及台灣 CDC 建議[12-14]，民眾若曾在國外 (尤其是印度、巴基斯坦) 接受手術、侵入性醫療或傷口處理者，回國後如有不適應儘速就醫篩檢並主動告知醫師相關旅遊史與醫療史。醫療院所除對相關病史者應主動篩檢外應落實手部衛生、接觸隔離及正確的抗生素使用，並定期監測抗生素使用與抗藥性微生物。若有疑似案例應於 24 小時內完成通報 (台灣目前列為第四類傳染病)，只有具感染症的 NDM-1 腸道菌的人，才需使

用抗生素治療。目前有兩種抗生素仍能對抗此種細菌的感染，一種是克痢黴素 (colistin)，另一種是老虎黴素 (tigecycline)。正確使用抗生素，減少不當使用，是減少抗藥性細菌的不二法門。

## 結語

NDM-1 腸道菌目前除在印度與巴基斯坦外，大部分已開發國家仍以零星病例報告為主，尚無大規模群突發的報告，在有效的感控隔離措施下，期望能在短期內阻止此抗藥基因在國際間的快速傳播。但圍堵政策的效果能否長久實在不能過於樂觀，除了持續宣導合理使用抗生素與醫療院所貫徹感染管制措施，我們應從印度的例子學到教訓，環境細菌的抗藥性實在是不能忽略，衛生機關應開始考慮有計劃的監視我們環境細菌與腸道菌叢的抗藥性，以期能更早掌握抗藥細菌與抗藥基因在社區的傳播。

## 參考文獻

1. Lindsay JA, Holden MT: *Staphylococcus aureus*: superbug, super genome? Trends Microbiol 2004;12:378-85.
2. Rice LB: Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. J Infect Dis 2008;197:1079-81.
3. 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.
4. Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al:

- Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla*<sub>NDM-1</sub>, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agent Chemother* 2009;53:5046-54.
5. Vatopoulos A: High rates of metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece--a review of the current evidence. *Euro surveillance* 2008;13.
  6. Nordmann P, Cuzon G, Naas T: The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228-36.
  7. Queenan AM, Bush K: Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:440-58.
  8. Hawkey PM: Prevalence and clonality of extended-spectrum beta-lactamases in Asia. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 Suppl 1:159-65.
  9. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al: Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:597-602.
  10. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, et al: Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:355-62.
  11. Nordmann P, Poirel L, Carrer A, Toleman MA, Walsh TR: How to detect NDM-1 producers. *J Clin Microbiol* 2011;49:718-21.
  12. 行政院衛生署·傳染病防治工作手冊：NDM-1 腸道菌感染症·摘自 <http://www.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=30626&ctNode=1733&mp=1>
  13. Center for Disease Control and Prevention: Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:256-60.
  14. Center for Disease Control and Prevention: Detection of Enterobacteriaceae isolates carrying metallo-beta-lactamase--United States, 2010. *Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:750

# Introduction to New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase 1 (NDM-1)

*Wei-Chen Tseng, Chih-Jung Chen*

Division of Pediatric Infectious Diseases, Department of Pediatrics,  
Chang Gung Memorial Hospital, Tau-Yuan, Taiwan

The report of New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase 1 (NDM-1) in a medical journal raised great public concern of a “superbug” with multiple drug resistance. NDM-1 does not refer to a single bacterial species, but rather a transmissible genetic element that encodes resistance to nearly all beta-lactam antibiotics, including carbapenem. Therefore, limited therapeutic choices are available for the management of infections caused by NDM-1 strains. NDM-1 can be carried on plasmids in bacteria, and are transmissible between different bacterial species via conjugation. India and Pakistan are the most prevalent areas for NDM-1 strains. The emerging strains not only exist in health care facilities, but also widely spread throughout the community in these areas. Identification of strains carrying NDM-1 has also been reported in several other countries. It is crucial for clinicians dealing with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections to obtain travel history to endemic areas. Prompt recognition of the NDM-1 strains and adequate control measures will be the keys to successful control of these frightening bacteria. In addition, judicious use of antibiotics to reduce selection pressure remains one of the most effective ways to prevent the emergence of resistant bacteria.

**Key words:** Multidrug resistance, enterobacteriae, New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase 1 (NDM-1), conjugation, India