

國內外新知

具有 NDM-1(New Delhi metallo- β -lactamase-1) 抗藥性基因之多重抗藥性腸道菌感染症

編輯部

自從抗生素使用以來，抗藥性細菌就開始相應的增加，如 methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA)，抗萬古黴素腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci; VRE)。而不只這些革蘭氏陽性的細菌有抗藥性的問題，多重抗藥的革蘭氏陰性桿菌也在增加中。伴隨著新抗生素製劑研發的減少，對我們的健康威脅也日俱增加。 β 內醯胺類抗生素 (β -lactam antibiotics) 是治療感染症當中相當重要的藥，其中又以碳青黴烯類抗生素 (carbapenems) 被認為活性最強，可以用來治療製造廣效性 β 內醯胺分解酶 (extended-spectrum β -lactamase; ESBL) 的腸道菌 (*Enterobacteriaceae*)，不過能分泌 carbapenemase (碳青黴烯酶) 的腸道菌，近年來也慢慢的增加。以往在腸道菌所分泌的 carbapenemase，主要有 KPC，OXA，VIM 等種類。而新德里金屬 β -內醯胺酶 (New Delhi

metallo- β -lactamase-1; NDM-1) 就是屬於金屬 β -內醯胺酶 (metallo- β -lactamase; MBL) 一類的新水解酵素 [1]。此酵素最初就發現存在於由一名曾於印度新德里 (New Delhi) 接受治療的印裔瑞典人病患身上分離出的肺炎克雷白氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 上，因此而命名。

在 Kumarasamy 等人的研究報告中 [2]，作者針對從印度及巴基斯坦等地所分離的 NDM-1 腸道菌的分子生物學，微生物學及流行病學作了分析，並且研究 NDM-1 抗藥性基因由病患從印度帶入英國的狀況。作者們主要收集了來自印度清奈 (Chennai) 及哈雅納 (Haryana) 的菌株，在英國國內則是收集 2003 年到 2009 年中轉介到抗藥性監測及參考實驗室的菌株；除此之外，他們的研究中還同時分析了孟加拉、印度其它地區及巴基斯坦等地收集到的其它菌株。除了菌種鑑定外，也同時檢測了 carbapenem 抗藥

性及金屬 β -內醯胺酶產生的情形，並且使用聚合酶連鎖反應鑑定 bla_{NDM-1} 及其它抗藥性基因，如 bla_{CMY-4} , $bla_{CTX-M-15m}$ ；此外，也進行了細菌的接合轉移試驗，對於這些細菌也使用 PFGE 做進一步分子生物學分型的分析。

結果發現，2009 年在清奈 3,521 株鑑定的腸道菌中，75 株 *Escherichia coli*, 60 株 *Klebsiella* spp. 及 6 株其它腸道菌為 carbapenem 抗藥性，而這當中有 19 株 *E. coli*、14 株 *K. pneumoniae*、7 株 *Enterobacter cloacae*、2 株 *Proteus* spp 及各一株的 *Citrobacter freundii* 及 *Klebsiella oxytoca* 為 NDM-1 陽性。在同一時間，於哈雅納發現了 47 株的 carbapenem 抗藥細菌，其中 26 株是 NDM-1 陽性，而且全部都是 *K. pneumoniae*。而這些菌株主要是來自社區性的泌尿道感染、肺炎、或血流感染，病患的平均年紀為 36 歲，男女比約為 1:2。

而在英國，NDM-1 最早是在 2008 年的菌株中即可偵測到，可是到了 2009 年 NDM-1 已經成為英國產生 carbapenemase 最主要的原因 (32/73, 44%)。2008-2009 年共發現有 37 株帶有 NDM-1 的腸道菌，其中包括 21 株 *K. pneumoniae*、7 株 *E. coli*、5 株 *Enterobacter* spp、1 株 *C. freundii*、1 株 *Morganella morganii*、及 1 株 *Providencia* spp.。

在英國的 37 株帶有 NDM-1 基因的腸道細菌是由 29 位病患身上所分離的，這 29 位病患平均年齡 60 歲，以

泌尿道感染個案居多，其中 17 人在最近 1 年內曾到巴基斯坦或印度旅行，而且 17 人中有 14 人曾因骨髓移植、腎臟移植、血液透析、COPD、懷孕、燒傷、車禍意外、美容手術等因素在當地的醫院接受治療 [2]。

這些收集到的菌株對於許多種類的抗生素都有抗藥性。37 株英國的菌株中除了一株 *M. morganii* 對於 imipenem 及 eratapenem 還呈現感受性外，其它的都有抗藥性。也只有 4 株的英國的菌株對於 azetreonam 還呈現感受性，其它的菌株對於所有的 β -lactam 抗生素也都呈現抗藥性。經過 PCR 檢驗，發現多是同時帶有產生 ESBL 或是 AmpC 的基因，如 $bla_{CTX-M-15m}$, bla_{CMY-4} 。37 株都對 amikacin、tobramycin 及 minocycline 抗藥，對於 ciprofloxacin 也只有 3 株還呈現感受性。不過這 37 株多半對 colistin (89.2%) 及 tigecycline(70.3%) 還是具感受性。其它來自清奈及哈雅納的菌株，對抗生素的感受性也是類似的狀況。

在分子生物學的分型上，21 株的英國 *K. pneumoniae* 中，分屬 19 種不同的基因型，但有兩對同時有相似基因型以及流行病學相關性，疑似是交叉感染。但 *E. coli* 就全屬於不同的基因型。清奈的菌株也都具有不同的基因型，但是在哈雅納的 26 株 *K. pneumoniae* 全部都屬於同一個 PFGE 分型，推測可能是菌株散播 (clonal spread)。在印度的菌株 bla_{NDM-1} 基因全都位在質體上。在清奈的菌株，質

體有各式的大小 (50kb-350kb) , 但在哈雅納的 26 株 *K. pneumoniae* , 質體大小則多為 118 kb (54%) 或 50 kb (36 %)。在英國的菌株中有三株發現 *bla*_{NDM-1} 位於 chromosome 上，據推測可能是來自於質體往 chromosome 上移動所造成的。此外，作者發現有許多的質體是大小完全一致的，推測可能是質體在不同細菌中移動所造成，如此，可能造成抗藥性基因之快速散佈。

在細菌的接合轉移試驗中發現在清奈及英國的菌株可以觀察到質體轉移的現象，但是哈雅納的菌株沒有觀察到這種現象。除了清奈及哈雅納外，作者們利用 PCR 的方法也在印度的 Guwahati, Mumbai, Varanasi, Bangalore, Pune, Kolkata, Hyderabad, Port Blair 及 Delhi , 巴基斯坦的 Charsadda, Faisalabad, Gujrat, Hafizabad, Karachi, Lahore, Rahim Yar Khan 及 Sheikhupura 以及孟加拉的 Dhaka 發現帶有 NDM-1 基因菌株的散佈。

[譯者評]隨著國際間的往來日益頻繁，從 2009 年開始具有 NDM-1 之抗藥性菌被報導開始，已經在許多國家被發現，如印度、巴基斯坦、英國、美國、澳洲、日本等 [1-4]，這些個案大多有印度、巴基斯坦等地的旅遊史或就醫史。針對 NDM-1 抗藥性菌的防治，目前美國 CDC 主要建議還是根據之前防治 carbapenemase-producing 腸道菌的防治指引 [4,5]。主要的有 1) 臨床檢體腸道菌應該要施行 carbapenem 抗藥性的檢測，2) 帶

菌的病患應該要施予接觸隔離，3) 當有需要時應施行高危險族群的主動監測。目前衛生署疾病管制局也於 9 月 9 日依據傳染病防治法將該疾病公告為第四類法定傳染病，規定符合通報病例定義者均應於二十四小時內完成通報，並將菌株送疾病管制局確認 [6]。面對 NDM-1 基因之多重抗藥性腸道菌隨時可能傳入國內的狀況，我們應遵循疾管局的建議：1) 呼籲民衆若曾在國外接受手術、侵入性醫療服務或傷口處理，尤其是曾前往印度、巴基斯坦接受前述醫療服務的民衆，回國後如有不適，應儘速就醫，並主動告知醫師相關旅遊史與醫療史；2)、請醫師提高警覺，針對最近 6 個月內曾有國外(尤其是印度或巴基斯坦)旅遊史，且曾在當地就醫的病人進行詳細問診，採取必要的檢體進行細菌培養及檢測，並落實手部衛生及採取必要之防護措施，以防止多重抗藥性細菌在醫療機構內的傳播 [台大醫院 莊祐中醫師 摘評]。

參考文獻

- Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al: Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla*(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:5046-54.
- 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.
- Poiré L, Lagrutta E, Taylor P, et al: Emergence

- of metallo-beta-lactamase NDM-1-producing multidrug-resistant *Escherichia coli* in Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4914-6.
4. Centers for Disease Control and Prevention: Detection of Enterobacteriaceae isolates carrying metallo-beta-lactamase - United States, 2010. *MMWR* 2010;59:750.
5. Centers for Disease Control and Prevention: Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *MMWR* 2009;58:256-60.