

抗生素的失效－細菌快跑 (ESKAPE)

孫俊仁^{1*} 詹明錦²

三軍總醫院臨床病理科¹

三軍總醫院感染管制室²

抗藥性細菌的增多對感染控制而言是一個棘手且重要的課題。根據美國傳染病學會 (Infectious Diseases Society of America; IDSA) 專家學者所組織的抗生素效益評估小組 (Antimicrobial Availability Task Force; AATF) 在 2004 年開始調查抗藥細菌大量出現的原因，其認為與大型藥廠投入抗生素研發能量的降低有直接關係。之後數年便開始強調高抗藥性細菌的問題並且建議政府機關以立法方式促進抗生素之研發。AATF 亦經過調查認為下列數種細菌面臨無藥可用，包含 *Enterococcus faecium*、*Staphylococcus aureus*、*Klebsiella pneumoniae*、*Acinetobacter baumannii*、*Pseudomonas aeruginosa* 及 *Enterobacter species*，縮寫則為 ESKAPE。阻止高抗藥細菌在台灣各醫院的氾濫傳播，除了仰賴醫院感控措施嚴格推行外，亦必須提高研發新型態抗生素能量才不會面臨無藥可用的困境。（感控雜誌 2011:21:38-43）

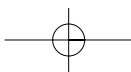
抗藥性細菌增加的事實認清

從人類開始使用抗生素治療感染症後亦面臨到抗藥性細菌的出現。多重抗藥細菌於近年常態的出現，對於臨床醫師而言無疑是一大挑戰[1,2]。為何抗藥性細菌出現速率與抗藥頻率增加的如此迅速？在 2003 年三月，一群由美國傳染病學會 (Infectious

Diseases Society of America; IDSA) 所組織的抗生素效益評估小組 (Antimicrobial Availability Task Force; AATF) 在經過長時間調查與評估後於 2004 年發表一個政策報告，其題目定為 “Bad Bugs, No Drugs: As Antibiotic R&D Stagnates, a Public Health Crisis Brews.”。在報告中指出抗藥性細菌的增加與各大藥廠對減少抗生素相關的

民國 99 年 9 月 17 日受理
民國 99 年 11 月 4 日修正
民國 99 年 12 月 17 日接受刊載

通訊作者：孫俊仁
通訊地址：台北市內湖區成功路2段325號
連絡電話：(02) 8792-3311 轉 88092



研發有關，認為如果我們不提高抗生素研發速率，勢必將來面對高抗藥性細菌 (Bad Bugs) 將會面臨無藥 (No Drugs) 可用的窘境[1-3]。這篇文章獲得美國參議院與眾議院代表的注意並且由 IDSA 在參眾議會提出相關報告，其希望藉由立法方式獎勵抗生素研發並且支持藥廠進行相關藥物之上市準備工作以縮短抗生素上市前之審查時間與流程。

抗生素的研發、審查與上市是一條漫長的過程。在現今抗藥性細菌增加速率快速的年代，必須先了解哪些細菌是目前面臨具有急迫性且急需研發能量的投入。於是 AATF 開始調查研究並建議應針對下列數種細菌進行相關抗生素的研發工作，分別為 *Acinetobacter baumannii*, *Aspergillus* species, extended spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)[4]。接著在 2008 年，Rice LB 學者於 2008 年發表的一篇文章

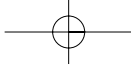
章描述現在抗生素在治療上面臨到一群新興的細菌族群可以從抗生素治療下成功逃脫 (escape)[5]。這群細菌分別為：*E. faecium*、*S. aureus*、*K. pneumoniae*、*A. baumannii*、*P. aeruginosa*、*Enterobacter* species。取其第一個單字整合縮寫為 ESKAPE (表一) [1,2,5,6]。這群細菌無論是在開發中國家或是已開發國家的醫院都存在且在治療上是棘手的問題。接著就這六株細菌進行細部討論：

E. faecium (Vancomycin-Resistant *E. faecium*; VRE)

腸球菌 (*E. faecium*) 對 glycopeptide 類抗生素產生抗藥的菌株分離率提高，尤其是針對一些免疫缺陷、癌症及器官移植者較易引起菌血症感染、心內膜炎、導尿管相關菌血症、腦膜炎及腹膜炎[8,9]。亦有文獻指出對萬古黴素抗藥的 *E. faecium* 比率在一些高危險族群更是高達 70%。且血液中如果分離出 Vancomycin resistance *E. faecium* (VRE) 將會增加死亡風險並使治療費用上升[10,11]。目前在面對

表一 新興高抗藥菌群 ESKAPE 中各菌珠之縮寫。

縮寫字首	菌株名稱	入選 ESKAPE 原因
E	<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycin-Resistant <i>E. faecium</i> ; VRE
S	<i>Staphylococcus aureus</i>	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> ; MRSA
K	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL-producing <i>E. coli</i> and <i>Klebsiella</i> species and <i>K. pneumoniae</i> Carbapenemase-Hydrolyzing β -Lactamases
A	<i>Acinetobacter baumannii</i>	MDR-A. <i>baumannii</i>
P	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MDR-P. <i>aeruginosa</i>
E	<i>Enterobacter</i> species	More resistant of <i>Enterobacter</i> Species



VRE 雖然有 linezolid、daptomycin 及 tigecycline 可以使用，但是在公衛防治上是一大隱憂[12]。

S. aureus (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA)

金黃色葡萄球菌 (*S. aureus*) 為在院內感染亦是常見分離菌株，尤其針對早產兒、外科手術病患及洗腎病患且會導致住院天數增加並且增加住院花費增加死亡風險[7]。社區感染的 MRSA (community-associated MRSA) 亦有升高的趨勢，並且會經由人際間肢體接觸而傳播。在美國，vancomycin 是治療 MRSA 感染的首選藥物，但是開始有文獻指出 MRSA 對 glycopeptide 類藥物開始產生抗藥性。社區型 MRSA 會造成骨髓炎、肺炎或是皮膚感染，而會分泌毒力因子-PVL (Panton-Valentine leukocidin) 造成嚴重感染發炎反應[8]。目前所有抗生素皆無法阻斷毒力因子的作用，所以未來研發重點應放在研發發展可以阻斷毒力因子作用的藥物。

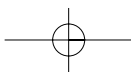
ESBL-producing *E. coli* and *Klebsiella* species and *K. pneumoniae* Carbapenemase-Hydrolyzing β -Lactamases

E. coli 及 *Klebsiella* species 在人類最常因為泌尿道、腸胃道、膽管及外傷化膿菌血症或是院內感染肺炎而分離[16]。在臨床研究發現，這細菌對 β -lactam 及一些其他種類抗生素抗藥

性具有上升趨勢。細菌內的 β -lactamases 在近來增加迅速且多變， β -lactamases 酵素種類從 1970 年的 13 種增加到 1999 年的 282 種，接著在 2004 年到達 532 種之多。細菌產生 β -lactamases 對抗抗生素的種類包含 aminopenicillins (ampicillin)、cephalosporins (cefotaxime 及 ceftriaxone)、monobactam (i.e., aztreonam)、aminopenicillin β -lactamase inhibitor combinations (ampicillin 及 sulbactam)、ureidopenicillins (piperacillin) 及 carbapenems (imipenem、cilastatin、meropenem ertapenem) [9]。*E. coli* 及 *Klebsiella* species 亦可能攜帶 ESBL 造成治療上用藥受到侷限，在感染後致死率較高[10]。目前只有 tigecycline 及 polymyxins (包含 colistin) 在臨床有治療成功的報告[11]。

A. baumannii

不動桿菌屬 (*Acinetobacter* species) 經常性地存在於生活環境中，正常情況下是不具有致病力。鮑氏不動桿菌 (*A. baumannii*) 在現今則是具有多重抗藥的細菌，其容易引起院內感染或是社區感染[12]。近年來，*A. baumannii* 的感染具有增多的趨勢，其主要會造成肺炎、血液感染、外傷部位感染及尿道感染。高感染族群包含酗酒者、抽菸及慢性肺病病患[12]。在醫院亦會因為空調系統造成傳播，而戰場士兵亦會遭受該菌感染造成骨髓炎及傷口化膿。在亞洲地區



常分離到的為具有高度抗藥的 *A. baumannii*，病患常因為抗生素的失效而治療失敗[13]。目前臨床醫師在治療多重抗藥 *A. baumannii* 造成的感染症多半會選用以多種抗生素結合療法期望產生效益[11]。Tigecycline 是目前針對多重抗藥 *A. baumannii* 的首選用藥。Colistin 因具有強烈腎毒性而被臨床醫師放棄使用，也因為多重抗藥 *A. baumannii* 的出現而重新被使用。但不幸的是從 2006 年至今都尚未有針對多重抗藥 *A. baumannii* 的新藥被開發出來。

P. aeruginosa

綠膿桿菌 (*P. aeruginosa*) 是一侵入性且會造成嚴重感染症的細菌，尤其是針對一些免疫缺陷病患或是癌症病患，而且該菌亦會造成下呼吸道感染、尿道感染及傷口感染[23]。在美國加護病房，因 *P. aeruginosa* 院內感染造成的肺炎、外科手術後造成的感染及尿道感染皆呈現倍數成長[14]。這細菌也常在囊胞性纖維症 (cystic fibrosis) 的小朋友下呼吸道會引發強烈發炎反應，使肺組織毀壞而呼吸功能受損導致死亡[15]。*P. aeruginosa* 可以藉由排藥幫浦的作用使抗生素排出細菌體外及改變細菌細胞壁使 porin channel 數目降低讓抗生素無法進入作用產生對抗生素的抗藥性。*P. aeruginosa* 體內亦能產生 carbapenemases 水解 carbapenems [16]。上述各種抗藥機轉可以同時作用使得 *P.*

aeruginosa 對多種藥物具有抗藥性 [26]。如果其所感染的為上述多重抗藥 *P. aeruginosa*，將嚴重影響病患存活率。目前並無新藥被發展出來，各種跡象都顯示 *P. aeruginosa* 應該具有發展新型抗生素的必要性。

Enterobacter species

Enterobacter species 目前對抗生素的抗藥性也是開始增加，根據文獻指出 *Enterobacter species* 造成血液感染將會增加病患的死亡率[17,18]。*Enterobacteriaceae* 如果攜帶 carbapenemases 或是 cephalosporinases 則可以水解許多抗生素形成高抗藥細菌[19]，而目前只剩下 colistin 及 tigecycline 可以治療這類細菌造成的感染症。但是目前為止尚未有其他針對這類細菌有效的新型態抗生素被發展出來。

結語

隨著時光的飛逝，從 2003 年至今數篇重要文獻的發表皆密切注意相關新抗生素的發展。不幸的是各大藥廠以營利為導向仍不願意針對 ESKAPE 投入的研發能量。但是，可喜的是一些小藥廠因為有政府的資源投入，開始大規模從原物料或是合成物中篩選對相關細菌具有抑制效果分子，企圖找到可以作為抗生素的分子。新型態抗生素的研發需要時間與大量人力的投入，才可能會有好的成果出現。期望能有更多專業研發團隊

加入抗生素研發行列，相信有一天可以扭轉人類即將面臨無藥可用的頹勢。抗藥性細菌在現今時代的廣泛出現，本文所探討之抗生素研發速度緩慢為眾多原因之一，其他的原因亦像是侵入性檢查與手術的增加及免疫不全病患的增多，亦可能導致感染症病患增多而必須使用抗生素治療。抗生素頻繁使用的環境亦是抗藥性細菌孳生與傳播的溫床。所以，吾人除了加強抗生素研發能量外，醫院亦必須進行嚴格的抗生素控管及有效的感控措施，藉此阻止抗藥性細菌在醫院蔓延增長。

參考文獻

- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al: Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1-12.
- Peterson LR: Bad bugs, no drugs: no ESCAPE revisited. *Clin Infect Dis* 2009;49:992-3.
- Sheridan C: Antiinfective biotech's face partnering gap. *Nat Biotechnol* 2005;23:155-6.
- Talbot GH, Bradley J, Edwards JE, et al: Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;42:657-68.
- Rice LB: Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis* 2008;197:1079-81.
- Erlandson KM, Sun J, Iwen PC, et al: Impact of the more-potent antibiotics quinupristin-dalfopristin and linezolid on outcome measure of patients with vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46:30-6.
- Noskin GA, Rubin RJ, Schentag JJ, et al: The burden of *Staphylococcus aureus* infections on hospitals in the United States: an analysis of the 2000 and 2001 Nationwide Inpatient Sample Database. *Arch Intern Med* 2005;165:1756-61.
- Takizawa Y, Taneike I, Nakagawa S, et al: A Pantone-Valentine leucocidin (PVL)-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain, another such strain carrying a multiple-drug resistance plasmid, and other more-typical PVL-negative MRSA strains found in Japan. *J Clin Microbiol* 2005;43:3356-63.
- Jacoby GA, Munoz-Price LS: The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005;352:380-91.
- Bratu S, Tolaney P, Karumudi U, et al: Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B and other agents. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:128-32.
- Bradford PA, Weaver-Sands DT, Petersen PJ: In vitro activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin and skin-structure infections and complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2005;41 (Suppl 5):S315-32.
- Gaynes R, Edwards JR: Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005;41:848-54.
- Lim PL: Wound infections in tsunami survivors: a commentary. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:582-5.
- Streit JM, Jones RN, Sader HS, et al: Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:111-8.
- Conway SP, Brownlee KG, Denton M, et al: Antibiotic treatment of multidrug-resistant organisms in cystic fibrosis. *Am J Respir Med* 2003;2:321-32.
- Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, et al: Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005;18:306-25.
- Deshpande LM, Jones RN, Fritsche TR, et al: Occurrence and characterization of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000-2004). *Microb Drug Resist* 2006;12:223-30.
- Lin YC, Chen TL, Ju HL, et al: Clinical characteristics and risk factors for attributable mortality in *Enterobacter cloacae* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:67-72.
- Bratu S, Landman D, Alam M, et al: Detection of KPC carbapenem-hydrolyzing enzymes in *Enterobacter* spp. from Brooklyn, New York. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:776-8.

Eradication of Antibiotic-resistant Agents: ESKAPE

un-Ren Sun¹, Ming-Chin Chan²

¹Division of Clinical Pathology,

²Infection Control Office, Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan

The outbreak of antibiotic-resistant infections is a major ongoing public health concern for infection control. In 2004, the Antimicrobial Availability Task Force (AATF) of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) was charged with evaluating the current trend of decreasing investments in antimicrobial research by major pharmaceutical companies at a time of increasing antimicrobial resistance. To reinvigorate pharmaceutical investment in antibiotic research and development for inhibition of antibiotic-resistant infections, the IDSA has continually worked with congressional leaders on legislation for offering incentives to such research. The AATF has also prepared a review to highlight pathogens that are frequently resistant to licensed antimicrobials, such as *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter* species; these organisms were reported as the “ESKAPE” pathogens. To prevent the spread of drug-resistant bacteria and avoid an era of untreatable infections, it has become imperative to design a plan for infection control and development of newer, more powerful antibiotics.