

新型抗藥基因 *mcr-1* (Plasmid-Mediated Colistin Resistance)

郭書辰 楊采菱

國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所

前 言

中英學者於 2015 年 11 月發表在中國大陸的食用動物、雞與豬肉及人類檢體分離出的大腸桿菌中所發現的一新型抗藥基因 (*mcr-1*)，此抗藥基因產生的蛋白質可造成細菌對 polymyxin 抗生素 (包括 colistin 及 polymyxin B) 有抗藥性。此一重大發現發表在 Lancet infectious diseases [1]。此報告引起國際震驚，專家學者認為 *mcr-1* 的出現，代表著抗生素的最後一道防線已遭到破壞[2]。文章發表後短短幾個月內，世界各區也發現帶有 *mcr-1* 的菌，包括亞洲其他國家、歐洲、美洲及非洲。目前為止，帶有 *mcr-1* 的菌皆屬於腸科桿菌 (Enterobacteriaceae)，除了大腸桿菌 (*Escherichia coli*)，還有沙門氏菌 (*Salmonella* spp.)、克雷伯氏肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 及志賀氏菌

(*Shigella*)。這些菌株的來源除了臨床檢體，有不少來自環境，如：食用動物、肉類食品、青菜及河水[3]。

台灣臨床及肉品中大腸桿菌之 *mcr-1* 情況

國家衛生研究院執行的台灣微生物抗藥性監測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance, TSAR)，在醫界的協助下蒐集台灣醫學中心及區域醫院之臨床重要菌株，由感染症與疫苗研究所的微生物諮詢實驗室進行定量抗生素感受性測試。從 1998 年開始 (TSAR I)，每兩年進行一次，已順利完成九期之監測計畫 (TSAR I-IX, 1998 年~2014 年)。TSAR 於 2010~2014 年所測試的 4,589 株 *Escherichia coli* 中，有 20 株對 colistin 具抗藥性，其中 14 株有 *mcr-1*，2010、2012、及

2014 年之 *mcr-1* 盛行率各為 0.1%、0.1%、及 0.6%。感染症與疫苗研究所近年也致力於社區環境抗藥菌的調查，因此於 2012、2013、及 2015 年搜集了從市場各種肉品中分離出的細菌，檢測結果發現，*mcr-1* 在肉品中大腸桿菌的盛行率各年為 1.1%、6.6%、及 8.7% (表一)，此盛行率較人類高得多。進一步研究也發現，台灣這些 *mcr-1* 至少存在於七種質體，並分佈在多種基因型的人與動物大腸桿菌內，表示此一基因的傳播應該行之有年，才会有這麼多樣的基因背景 [4]。

mcr-1 之重要

mcr-1 (plasmid-mediated colistin resistance) 之所以引起國際注目與廣泛討論，是因為它有三個特點，第一，*mcr-1* 能對抗最後一線的抗生素。第二，此基因位於質體，故容易傳播。第三，可能因動物抗生素之使用而產生，並且可以傳播至人類。

mcr-1 能對抗最後一線抗生素

mcr-1 對抗的 polymyxin，是目前用在治療多重抗藥革蘭氏陰性菌的利器之一，polymyxin 於 1959 年上市後，因有腎毒性而僅使用在外用的藥膏與藥水。然而近年來多重抗藥細菌的盛行率逐年升高，使得醫療界用藥選擇非常有限，所以業界將多粘菌素精煉後減少副作用，使得 polymyxin 再度使用於治療全身性的感染症。因此目前被認為是對付抗藥性細菌的最後一線抗生素，並被 WHO 認為是極為重要的抗生素 [5]。

Polymyxin 是一種陽離子脂質多肽類抗生素，此抗生素作用在革蘭氏陰性桿菌細胞膜上的酯多醣 (lipopolysaccharides, LPS)，LPS 本身具負電荷，Polymyxin 與 LPS 結合後可破壞細菌的細胞膜通透功能，達到殺菌作用 [6]。而 *mcr-1* 會將 LPS 裡面的 lipid A 加上具陽電荷的磷酸乙醇胺 (phosphoethanolamine)，使 polymyxin 無法作用在 LPS 上，導致

表一 台灣大腸桿菌中可利斯汀 (colistin) 抗藥性與帶有 *mcr-1* 之情況

年份	臨床分離菌*			肉品分離菌		
	2010	2012	2014	2012	2013	2015
總菌株數	1,136	1,752	1,701	89	91	126
Colistin 抗藥菌數	2 (0.2%)	3 (0.2%)	15 (0.9%)	1 (1.1%)	6 (6.6%)	11 (8.7%)
帶有 <i>mcr-1</i> 菌數	1 (0.1%)	2 (0.1%)	11 (0.6%)	1 (1.1%)	6 (6.6%)	11 (8.7%)

* 臨床分離菌來自台灣微生物抗藥性監測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance, TSAR)。

細菌的抗藥性[1]。許多專家擔心，polymyxin 抗藥性會跟其他的抗藥性互相結合，讓細菌變得無藥可醫。目前 TSAR 所看到的 *mcr-1* 大腸桿菌對於許多常用抗生素都有抗藥性 (如：extended-spectrum cephalosporins、fluoroquinolones、gentamicin 與 trimethoprim/sulfamethoxazole)，雖為多重抗藥性，但幸好對於 carbapenem、tigecycline 及 antipseudomonal penicillins 等後線抗生素仍有很好的感受性，在臨床上不至於無藥可用[4]。但是國外已發現幾株 *mcr-1* 陽性臨床致病菌同時帶有 KPC，NDM，或 OXA-48 等醫界最重視的 carbapenemase [3]，所以持續的監測與加強抗生素合理使用及感染管制措施，以避免這些多重抗藥菌的擴散非常重要。

mcr-1 容易傳播

mcr-1 造成 Polymyxin 抗藥性的機制，跟過去已知的其他抗藥機制類似，皆是經影響 LPS 所造成，但是其他的抗藥機制與相關基因都跟細菌染色體的突變有關，很難傳播。中國大陸發現的 *mcr-1* 位於質體 (plasmid) 上，而且這質體在各種腸內菌都能傳播，包括 *Escherichia coli* 與 *Klebsiella pneumoniae*，因此廣泛分佈在珠江三角洲的人類與動物所分離出的細菌上[1]，TSAR 的 *K. pneumoniae* 目前尚未看到 *mcr-1*。

mcr-1 不僅靠質體傳播，而其基因前方有一段插入序列 (insertion sequence)，可以帶著 *mcr-1* 四處傳播 [1]，不用限定於某種質體，因此世界其他國家也紛紛發現 *mcr-1* 存在於各種質體上。在台灣，我們也發現 *mcr-1* 至少存在於七種質體，並分佈在多種基因型的人與動物大腸桿菌內 [4]，表示此一基因的傳播應該行之有年，才會有這麼多樣的基因背景。

mcr-1 與動物使用抗生素有關

專家學者認為中國農業抗生素的大量使用，是造成 *mcr-1* 在中國如此盛行的主因[1,2]。過去細菌抗藥性一直著重於人類大量使用抗生素，然而畜牧界過度使用抗生素也會造成細菌抗藥性，而這些抗藥菌也可造成人類感染[7]，此次 *mcr-1* 的發現更證實了這項假說，此一發現喚起我們對於農業與畜牧業過度使用抗生素的疑慮，過去抗生素常被當作生長促進劑，但是因為缺乏證據可以讓動物長得更好，而且會造成嚴重的抗藥問題，在歐洲各國皆已禁止使用[8]。台灣也禁止多項抗生素使用為飼料添加物在健康的動物上，包括 colistin (2007年7月起)，但我們仍能於2012~2015年監測的肉品上發現帶有 *mcr-1* 的抗 colistin 大腸桿菌，表示我們需進一步了解此抗生素在畜牧界的使用情況。

良好的監測系統有助於評估政策成效，並預防抗藥性發生

目前澳洲與歐洲各國對於抗生素使用在農業跟畜牧業都有嚴格的法規[8,9]，並且有良好的監測系統可以評估抗生素用量與抗藥性。丹麥分析其國內與進口肉品 *mcr-1* 的盛行率[10]，發現丹麥國內肉品上的細菌皆無 *mcr-1*，但國外輸入之肉品有 2.0% *mcr-1* 的存在。由此可見丹麥在農牧業禁用抗生素的法令有確實施行，也證實了禁用不合理抗生素能避免抗藥性的產生。

丹麥的法規與監測系統互相配合，落實了禁用抗生素當作生長促進劑的目的，值得各國效法。筆者拙作《感控雜誌》「Fluoroquinolone 抗藥性台灣社區現況與國際因應對策」中有對於各國監測系統簡要歸納[11]，雖然台灣之 TSAR 與台灣院內感染監視系統 (Taiwan Nosocomial Infections Surveillance System, TNIS) 對於人類之病原菌抗藥性有持續的監測，但是國內農業，畜牧業，以及獸醫的抗生素用藥資訊，跟大部份國家一樣是付之闕如。對於動物抗藥性部分也無相對應的監測系統以評估政策成效。

結語

國衛院多年的抗藥細菌監測，顯示台灣各地的肉品與臨床檢體中的多重抗藥大腸桿菌有 *mcr-1* 的存在，且

已流行多年。為了避免抗藥性的傳播及類似的抗藥菌繼續發生，急需政策介入與擬定使用指引，然抗藥性與抗生素使用監測系統的建置、整合、與公開透明更是制訂與評估政策不可或缺的工具，因此建置人類與農畜業的完整監測系統應為當務之急。

參考文獻

1. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al: Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:161-8.
2. Paterson DL, Harris PNA: Colistin resistance: a major breach in our last line of defence. *Lancet Infect Dis* 2016;16:132-3.
3. Skov RL, Monnet DL: Plasmid-mediated colistin resistance (*mcr-1* gene): three months later, the story unfolds. *Euro Surveill* 2016;21:30155.
4. Kuo SC, Huang WC, Wang HY, et al: Colistin resistance gene *mcr-1* in *Escherichia coli* isolates from human and retail meats, Taiwan. *J Antimicrob Chemother*. doi:10.1093/jac/dkw122.
5. World Health Organization, Geneva (2011). Critically important antimicrobials for human medicine (3rd ed.). Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485_eng.pdf?ua=1&ua=1. Accessed 3/17/2016.
6. Olaitan AO, Morand S, Rolain JM: Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol* 2014;5:643.
7. Johnson JR, Sannes MR, Croy C, et al: Antimicrobial drug-resistant *Escherichia coli* from humans and poultry products, Minnesota and Wisconsin, 2002-2004. *Emerg Infect Dis* 2007;13:838-46.
8. European Union (2005, December 22). Ban on antibiotics as growth promoters in animal feed enters into effect [press release]. (22 December 2005). Available: europa.eu/rapid/press-release_IP-05-1687_en.htm.

9. Cheng AC, Turnidge J, Collignon P, et al: Control of fluoroquinolone resistance through successful regulation, Australia. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1453-60.
10. Hasman H, Hammerum AM, Hansen F, et al: Detection of *mcr-1* encoding plasmid-mediated colistin-resistant *Escherichia coli* isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat, Denmark 2015. *Euro Surveill* 2015;20:30085.
11. 郭書辰、石舒嫻、楊采菱等：Fluoroquinolone 抗藥性台灣社區現況與國際因應對策。感控雜誌 2016;26:31-7.