

COVID-19 對微生物產生抗生素抗藥性的影響

丁施文

高雄長庚紀念醫院 內科部感染科

當微生物在接觸抗菌藥物後，抗菌藥物不能殺死或抑制微生物生長時，殘留的微生物擁有抵抗藥物的能力稱之為抗生素抗藥性 (antimicrobial resistance, AMR)，這常導致感染更難治療並增加疾病傳播、加重疾病和死亡的風險，AMR 多是由於在人類和動植物中持續過度使用和濫用抗生素造成的。在 COVID-19 大流行之前，AMR 是我們最大的公共衛生問題之一，現在更發現在大流行後因為 COVID-19 影響醫療及民眾的行為，進而加劇微生物對抗生素產生抗藥性。研究發現 COVID-19 期間 AMR 升高，最常見的革蘭氏陰性抗藥性細菌是鮑氏不動桿菌、肺炎克雷伯菌；最常見的革蘭氏陽性抗藥性細菌是金黃色葡萄球菌和糞腸球菌，而自行抗生素用藥、經驗性抗生素給藥和一般科醫師 (general practitioner) 開立抗生素是 COVID-19 期間高抗藥性的危險因子。(**感控雜誌 2023;33:42-49**)

關鍵詞：新冠肺炎、抗生素抗藥性

前 言

世界衛生組織警告，到 2050 年全世界死於多重抗藥細菌的人數將超過死於癌症的人數 [1]；美國疾病管制中心 (CDC) 的數據顯示，就在 2019 年有超過 300 萬美國人遭受

抗藥性微生物的感染，近 50,000 人死於這些威脅 [2]，抗生素抗藥性 (antimicrobial resistance, AMR) 是導致死亡的主要原因。美國 CDC 表明預防感染是我們保護人們免受抗藥性微生物感染及其傳播的最基本和最成功的工具，在 2012 年至 2017 年

民國 112 年 3 月 6 日受理
民國 112 年 5 月 3 日接受刊載

通訊作者：丁施文
通訊地址：高雄市鳥松區大埤路 123 號
連絡電話：07-731 7123

DOI: 10.6526/ICJ.202306_33(3).0004

間因 AMR 導致的死亡人數總體下降了 18%，醫院死亡人數下降了近 30% [3]，這主要是由於對預防工作的大量投資，例如改善感染預防和控制以及抗菌藥物的使用。然而卻在 COVID-19 大流行的第一年，抗藥性微生物導致院內感染和死亡人數都增加了至少 15%；在 2021 年的一項分析中，經過多年的醫療照護相關感染 (healthcare associated infection, HAI) 逐步減少後，美國醫院在 2020 年發現六種類型的 HAI 中有四種，包括中心靜脈導管相關血流感染、導尿管相關尿路感染、呼吸器相關感染、耐甲氧西林金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 菌血症的發生率顯著提高 [4]。

COVID-19 對微生物的影響

在 2020 年 3 月 11 日，世界衛生組織宣布 COVID-19 大流行，快速傳播到全球其他地區。在 COVID-19 大流行期間，醫療機構及社區中存在不當使用抗生素的情況，這導致了 AMR 的增加，據記載約 72% 的 COVID-19 入院患者接受了抗生素治療，而這些患者中只有 8% 有細菌或真菌合併感染 [5]，抗生素的不當使用常發生在無需處方即可獲得抗生素的地區，特別是抗生素管制系統薄弱的開發中國家 [6]。自 2020 年初以來，這種情況在全球範圍內擴大，可

能導致極度抗藥性微生物的進化，這常會使需要入住重症加護病房的患者狀況惡化。據報導在 COVID-19 患者中存在由多重抗藥微生物引起的致命合併感染，其中金黃色葡萄球菌和鮑氏不動桿菌是對廣效抗生素抗藥的主要細菌 [7]。

一項研究顯示雖然與流感大流行相比，COVID-19 的患者在受到相關的細菌感染的影響較小，COVID-19 患者仍受到常見類型細菌合併感染，這些微生物包括金黃色葡萄球菌，肺炎鏈球菌、克雷伯菌屬、退伍軍人菌和嗜血桿菌；然而該研究報告表明，入住 ICU 的 COVID-19 患者的繼發性細菌感染率很高，這可能是由於在醫院獲得抗藥性細菌所致，因此該研究建議緊急修改開給 COVID-19 患者的經驗性廣效性抗生素，並應依據抗生素管制計畫加以管理 [8]。

入住 ICU 的 COVID-19 病患大多需要插管，並有患呼吸器相關性肺炎的風險，尤其是感染革蘭氏陰性菌中的綠膿桿菌、不動桿菌屬和肺炎克雷伯氏菌和革蘭氏陽性菌中的金黃色葡萄球菌；一項針對英國的五個 ICU 研究顯示 COVID-19 患者中普遍存在的細菌是產氣克雷伯氏菌 (*Klebsiella aerogenes*) 和肺炎克雷伯氏菌 [9]。使用呼吸器的 COVID-19 患者經常接受多種抗生素療程，隨著 ICU 容額的增加，廣效性抗生素在 COVID-19 時期常超量使用 [10]。隨著 COVID-19 的壓力增加，細菌的抗藥性可能也相

應增加，一項研究報告顯示鮑氏不動桿菌對除了 Colistin 以外的所有測試抗生素的抗藥性有顯著增加 [7]。

在 2022 年美國 CDC 出版的 COVID-19 對抗藥性影響的特別報告 [11] 中指出：在 COVID-19 大流行期間，許多細菌和真菌感染可能未得到診斷和治療；當診所關閉或門診限制預約時，COVID-19 大流行改變了人們尋求醫療保健的行為和獲得醫療的機會，從而減少病患親自就診。例如，患有輕微呼吸道感染或輕度腹瀉的人可能會在家中自行觀察，而不是尋求治療。然而快速正確的治療可以防止患者病情加重、防止病原體傳播，並減緩抗藥性的發展。另外因人際交流減少、保持社交距離和口罩的使用增加可能導致呼吸道或腸胃道傳染病例減少。下面列出幾種在 2022 年美國 CDC 出版的特別報告中大流行對抗藥菌株的影響：

一、抗碳青黴烯類鮑氏不動桿菌 (Carbapenem-resistant *Acinetobacter*/CRAB)

是一種對所有種類抗生素幾乎都有抗藥性的細菌，根據美國醫療機構報告指出，2020 年 CRAB 產生群突發 [11]，可能的促成因素包括病情嚴重的患者數量增加、個人防護設備不足和人員短缺。許多 CRAB 感染往往發生在重症監護病房的患者身上，由於大流行，醫院接受更多需要延長住院時間的患者，這增加了病患感染

抗藥性細菌的風險。與 2019 年相比，2020 年 CRAB 病例的發生率總體增加了 35%。

二、抗藥性耳念珠菌 (Drug-resistant *Candida auris*)

是一種可對所有三類主要抗真菌藥物（包括 polyene、echinocandin、azoles 類）產生抗藥性的念珠菌，常引起嚴重感染；大多數病例是發生在大流行前的急性期後的照護機構（例如長照機構），這些機構在大流行期間受到耳念珠菌的嚴重影響。2020 年的耳念珠菌發生率比往年多，尤其是在 COVID-19 專責病房；自 2015 年以來耳念珠菌臨床病例逐漸增加，並在 2020 年顯著增加，與 2019 年相比，2020 年耳念珠菌臨床病例增加了約 60%，COVID-19 大流行可能加劇了耳念珠菌的傳播並阻礙了更多病例的發現。2020 年的增加可能是由於人員和供應短缺、病情加重的患者數量增加以及感染預防和控制措施的改變。

三、抗藥性曲狀桿菌 (Drug-resistant *Campylobacter*)

是種能透過受污染的食物，尤其是未煮熟的雞肉、未經高溫滅菌的牛奶、受污染的水以及與動物接觸傳播的細菌。與 2017 年至 2019 年的年平均發病率相比，2020 年報告的總體曲狀桿菌感染減少了 23%，這些減少可能歸因於 COVID-19 影響人類

行為，造成疾病流行病學的改變，例如國際旅行受限、餐廳用餐減少、急診腹瀉就診次數減少，以及遠距視訊醫療的增加，可能減少了糞便樣本的收集。類似的狀況也出現在抗藥性非傷寒沙門氏菌 (Drug-resistant nontyphoidal Salmonella)，它能通過受污染的食物和水傳播，或通過接觸動物、糞便和環境傳播；與 2017 年至 2019 年的年平均發病率相比，2020 年報告的總體沙門氏菌感染減少了 22%。

四、抗甲氧西林金黃色葡萄球菌 (MRSA)

常在醫療機構和社區中傳播，MRSA 病例的總體發病率在 2017 年至 2020 年逐漸下降並趨於穩定，然而與 2019 年相比，在 2020 年醫院發病率卻增加了 13%，而社區發病率與 2019 年相比，下降了 5%；這一差異可能是大流行對醫療體系的負荷增加與對社區民眾個人衛生防護習慣改變有關。

COVID-19 對抗生素處方的影響

COVID-19 大流行後由於抗生素使用增加，微生物對抗生素的抗藥性在急症照護環境中蔓延，為了消除潛在的細菌感染，抗生素常被大量用於住院中的 COVID-19 患者 [12]，高達 70% 的 COVID-19 患者在門診或住院接受抗生素治療，雖然抗生素不

能消滅病毒，然而醫師常需要對強烈懷疑同時合併細菌感染或繼發性細菌感染的 COVID-19 住院患者開立抗生素。有時醫師對呼吸道傳染病的症狀和自然病程沒有足夠的了解，即使診斷並未得到微生物學證實，仍會開出經驗性抗生素，而抗生素處方的主要原因常是因為 COVID-19 的症狀類似於細菌性肺炎；因為在臨床上可能無法及時區分病毒性肺炎和細菌性肺炎，或者實驗室數據不能及時獲得，但病人卻需要立即性的治療。此外當所有重點都放在大流行控制上時，人力及物力的缺乏，可能導致未感染 COVID-19 但感染細菌的患者被忽視，甚至被迫延遲治療。COVID-19 患者也可能受到繼發性細菌的感染，導致後線藥物的使用增加 [13]。很多民眾也可能會自己嘗試使用抗生素來保護自己免受病毒感染或治療相關感冒症狀，這狀況發生在無需處方即可獲得抗生素的未開發國家。目前大流行對多重抗藥 (multidrug-resistant, MDR) 細菌流行的影響尚不清楚，近期的研究將廣效性抗生素的大量使用描述為多重抗藥微生物出現的危險因子，這種微生物經常出現在重症 COVID-19 患者中 [14]。

COVID-19 對抗生素釋放到環境中的影響

洗手在醫療機構中是預防院內感染的重要措施，保持手部衛生能防

止 SARS-CoV-2 感染的獲得和傳播，COVID-19 的出現導致抗菌皂、水醇凝膠 (hydroalcoholic gel) 和其他洗手產品和消毒劑的大量使用，以至於在已開發國家，幾乎所有商店、學校、醫院和工作場所都配備這些手部衛生產品；雖然乙醇是大多數手部衛生產品的主要成分，但一些凝膠還含有其他合成物質，這些物質可能不會提供太多保護，反而可能幫助抗菌素抗藥性細菌的生存 [15]，並導致 AMR 的發展。在 COVID-19 危機期間，這些物質的大量使用及手部衛生產品的持續使用，可能會導致殺菌劑和消毒劑意外釋放到污水處理廠中；由於超高的細菌負荷與不當的抗菌藥物相結合，廢水是 AMR 的重要來源，導致攜帶抗藥基因的細菌選擇性存活 [16]。

新的抗菌藥物與疫苗

COVID-19 大流行凸顯了在病菌引起感染之前阻止其傳播的必要性，而疫苗可以顯著降低感染率，從而減少抗生素的使用和抗藥細菌的數量，例如肺炎鏈球菌疫苗是少數具有有效預防感染疫苗之一；13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗 (PCV13) 於 2010 年獲得美國食品和藥物管理局 (FDA) 的許可，可保護人們免受 13 種血清型肺炎球菌的侵害，包括抗藥性肺炎鏈球菌。更重要的是 PCV13 疫苗還通過預防抗藥性的肺炎球菌，延長了

最古老的抗生素青黴素的功效。2021 年，兩種新的肺炎鏈球菌結合疫苗 PCV15 和 PCV20 獲得了在成年人的使用許可，這些疫苗中還包括其他血清型，應該能防止更多的肺炎鏈球菌疾病病例。去移生劑 (decolonization agents) 也有助於減少抗菌素耐藥性的影響，有些人在沒有生病或出現症狀的情況下在鼻子、皮膚、肺部或消化道中攜帶對抗生素具有耐藥性的病原體，稱為移生 (colonization)，這些細菌最終會引起感染或將這些細菌傳播給他人，若能在高風險族群釀成疾病前阻斷，將能防範於未然。另外在當前的 COVID-19 情況下，利用抗體的治療，如病原體特異性的單株抗體 (monoclonal antibody, MAb) 和抗菌肽 (antimicrobial peptides, AMP)，因為它們具有極少或不產生抗藥性的特性，可以限制抗藥微生物的發展；目前一些 MAb 的藥物已被美國 FDA 授權用於防治感染症 (表一) [17]。

結語

一篇來自 13 個國家的系統性回顧闡明 COVID-19 期間 AMR 升高，最常見的革蘭氏陰性抗藥性菌為鮑曼不動桿菌、肺炎克雷伯菌，最常見的革蘭氏陽性抗藥性細菌是金黃色葡萄球菌和糞腸球菌，而自行抗生素用藥、經驗性抗生素給藥和一般科醫師開立抗生素，是 COVID-19 期間高抗藥性的危險因子 [18]。在大流行期間

表一 美國 FDA 批准用於治療傳染病的單株抗體

單株抗體	目標	樣式	適應症
Palivizumab	RSV	Humanized IgG1	預防呼吸道融合病毒 (RSV) 的感染
Raxibacumab	<i>B. anthracis</i> PA	Human IgG1	炭疽病 (Anthrax) 感染
Bezlotoxumab	<i>C. difficile</i> enterotoxin B	Human IgG1	預防困難梭狀桿菌感染復發
Obiltoximab	<i>B. anthracis</i> PA	Chimeric IgG1	預防吸入性炭疽病
Ibalizumab	CD4	Humanized IgG4	愛滋病毒感染

開抗生素處方應嚴格遵守世界衛生組織和衛生部的抗生素管制計畫。無論是在大流行期間還是在正常情況下，醫療保健提供者和社區民眾都需要提高對抗生素正確使用的認識，還需要政策制定者和政府的支持，期望能合理使用抗生素來降低在疫情期間產生多重抗藥性細菌的影響。

防止 COVID-19 感染傳播的措施可能會降低抗藥性微生物的出現，如疫苗接種、口罩的使用、保持社交距離和加強手部衛生等一些措施可能會導致抗生素處方的減少，從而限制抗藥性微生物的出現。然而使用含有殺菌劑的手部衛生產品、遠距醫療和自我處方則可能增加了抗生素的使用和殺菌劑向環境中的釋放，從而促進了抗藥性微生物的出現。目前尚不清楚大流行對 AMR 影響的全部樣貌，可以合理地假設用於限制 SARS-CoV-2 傳播的新療法 and 疫苗應該會限制抗藥微生物的發展。目前針對 COVID-19 的疫苗尚未在全球實施，仍有一些國家的疫苗接種率非常低，缺乏預防人際傳播的疫苗可能會增

加 SARS-CoV-2 新變種出現的風險，並加劇 COVID-19 對 AMR 的不利影響；然而去移生劑、新的抗體藥物或 MAb、AMP 可能會在不久的將來確立其相關性並在傳染病領域發揮作用，如此一來新一代的抗菌藥物將很快問世。

參考文獻

1. Duval RE, Grare M, Demoré B. Fight Against Antimicrobial Resistance: We always need new antibacterials but for right bacteria. *Molecules* 2019; 24:3152.
2. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: US, Department of Health and Human Services, CDC; 2019.
3. CDC Antimicrobial Resistance Coordination and Strategy Unit (2019, Mar). Introduction. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019.
4. Weiner-Lastinger LM, Pattabiraman V, Konnor RY, et al: The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections in 2020: A summary of data reported to the National Healthcare Safety Network. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022; 43:12-25.
5. Getahun H, Smith I, Trivedi K, et al: Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ* 2020; 98: 442.
6. Zavala-Flores E, Salcedo-Matienzo J: Medicación prehospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima-Perú.

- Acta Méd Peru 2020; 37: 393-5.
7. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, et al: Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis* 2020; 20: 646.
 8. Fattorini, L, Creti R, Palma C, et al: Bacterial coinfections in COVID-19: An underestimated adversary. *Ann Ist Super Sanit* 2020; 56: 359-64.
 9. Dhesi Z, Enne VI, Brealey D, et al: Organisms causing secondary pneumonias in COVID-19 patients at 5 UK ICUs as detected with the FilmArray test. *MedRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20131573>.
 10. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al: Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2459-68.
 11. CDC. COVID-19: US. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2022.
 12. Abu-Rub LI, Abdelrahman HA, Johar A-RA, et al: Antibiotics prescribing in intensive care settings during the Covid-19 Era: A systematic review. *Antibiotics* 2021;10:935.
 13. Moretto F, Sixt T, Devilliers H, et al: Is there a need to widely prescribe antibiotics in patients hospitalized with COVID-19? *Int J Infect Dis* 2021; 105:256-60.
 14. Cole J, Barnard E. The impact of the COVID-19 pandemic on healthcare acquired infections with multidrug resistant organisms. *Am J Infect Control* 202; 49:653-4.
 15. Rundle CW, Hu S, Presley CL, Dunnick CA. Triclosen and its alternatives in antibacterial soaps. *Dermatitis* 201;30:352-7.
 16. Serwecińska L. Antimicrobials and antibiotic-resistant bacteria: A risk to the environment and to public health. *Water* 2020;12:3313.
 17. Pérez de la Lastra JM, Anand U, González-Acosta S, et al: Antimicrobial resistance in the COVID-19 landscape: Is there an opportunity for anti-infective antibodies and antimicrobial peptides? *Front Immunol* 2022;13:921483.
 18. Sulayyim HJA, Ismail R, Hamid AA, et al: Antibiotic resistance during COVID-19: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:11931.

Impact of COVID-19 on Microbial Antibiotic Resistance

Shih-Wen Ting

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan

When microorganisms are exposed to antimicrobial drugs that cannot kill or inhibit their growth, the ability of the remaining microorganisms to resist the drugs is called antibiotic resistance (antimicrobial resistance/AMR). This resistance often leads to infections that are more difficult to treat and increases the risk of disease spread, worsening disease, and death. Before the coronavirus disease (COVID-19) pandemic, AMR was one of the biggest public health problems. During the pandemic, COVID-19 affected medical care and public behavior, which in turn exacerbated microbial resistance to antibiotics. This study showed that AMR was elevated during COVID-19 pandemic, and the most common Gram-negative resistant bacteria were *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*, whereas the most common Gram-positive resistant bacteria were *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. Self-administration of antibiotics, empiric antibiotic administration, and general practitioner prescription of antibiotics are risk factors for high drug resistance during the COVID-19 pandemic.

Key words: COVID-19, antimicrobial resistance (AMR)