

肺炎雙球菌及其抗藥性

侯世婷 王志堅 朱夢麟

三軍總醫院小兒部

前 言

雖然醫療的進步，肺炎雙球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 仍是近年來造成嚴重感染與死亡的重要致病菌之一 [1]。由於抗藥性菌株不斷地增加，使得以盤尼西林為首選的治療方式，面臨嚴重的挑戰 [2]。本篇文章將就微生物學、流行病學以及臨床治療各方面作詳細的討論。俾使大家面對肺炎雙球菌的威脅能有新的體認。

肺炎雙球菌之特性

肺炎雙球菌是鏈球菌屬的一種革蘭式陽性雙球菌；嗜氧、俱發酵性、需要較營養的培養基，如血液瓊脂或巧克力瓊脂。在37°C、含5~10%二氧化碳的溫箱中，約18至24小時會長出細小的 α -溶血性菌落；時間再久，菌落中央會產生凹陷。一般可藉其optochine的敏感性及膽汁溶解的特性來與其它鏈球菌加以區分。就侵犯能力而言，其莢膜能避免嗜中性球的吞噬；莢膜多醣體的血清分型多達84種以上，某些分型的侵犯能力較強且產生抗藥性的機率較高：如第2、3、5、8及14型，其侵犯能力較強，常見於嚴重感染而少見於移生者，又如第6、19F、24F型，較常見於移生者而少見於嚴重感染。就統計而言，易

造成人類感染的菌株分型依序為：第3、6、14、23、19、9、1、5、8、7、4和15型。其中第3型對盤尼西林均有效；而第23及14型則多具抗藥性 [3]。在臺灣最常見的血清型 (1990~1993) 分別是14、3、23、6、15、4及19相較於之前的 (1984~1987) 19、14、6、23及3，可以看出在十年間，第3及23型的遞增及第19型的減少 [4]。根據這些血清分型的統計，可以幫助往後發展疫苗的參考。目前大部份地區使用的肺炎雙球菌疫苗 (含有23種常見的血清分型) 可涵蓋90%以上的菌株；對於抵抗力差及有潛在疾病的人，此疫苗可預防侵犯性肺炎雙球菌的感染 [5]。

肺炎雙球菌之抗藥性

1967年，當第一株對盤尼西林具抗藥性的肺炎雙球菌發現後 [6]，隨著抗生素的過度使用，具盤尼西林抗藥性的菌株不斷的增加；並且對其它種類的抗生素如：erythromycin、chloramphenicol、tetracycline、trimethoprim/sulfamethoxazole、clindamycin甚至cephalosporin等，都有抗藥性菌株的報告 [7]。1978年，南非曾發表具多重抗藥性菌株的肆虐；之後，許多國家相繼有不少類似的報告 [8]。一般肺炎雙球菌的最低抑菌濃度 (MIC) 測定是依據NCCLS所建議的肉湯稀釋法 (broth

dilution method)；而瓊脂稀釋法 (agar dilution method) 及E test也曾被使用過。通常在作肉湯稀釋法之前，會先用1 μg oxacillin disk來做篩選；凡 $\geq 19\text{mm}$ 者，其對盤尼西林具有抗藥性的機會可高達90~100%。所謂盤尼西林敏感性的肺炎雙球菌是指MIC $< 0.1 \mu\text{g/mL}$ ，MIC $> 1 \mu\text{g/mL}$ 則表示具抗藥性，而介於0.1~1 $\mu\text{g/mL}$ 之間是所謂的中度抗藥性菌株。通常具中度及高度盤尼西林抗藥性的菌株，對其它的 β -lactam抗生素敏感性也會降低。甚至在盤尼西林敏感性的肺炎雙球菌中，有些菌株對oxacillin的敏感度亦降低。目前對盤尼西林具抗藥性的肺炎雙球菌的比率，匈牙利約58%，西班牙約52.7%，以色列約39%，臺灣約12~36%；且所有對盤尼西林具抗藥性菌株亦對其它抗生素具有抗藥性[4]，由此可見其嚴重程度。

而對erythromycin具抗藥性的肺炎雙球菌 (MIC $\geq 4 \mu\text{g/mL}$)，大部份地區比例仍低。但近十年來有逐漸升高趨勢；如西班牙由1979年的1%增加至1993年的12%；法國近17年也由0%增加至26%；美國各地區比率約在0.6%至6%；匈牙利及南非的報告約在50%左右[3]；在臺灣地區則高至62.6%，這也是目前文獻報告中最高的[4]。高比例的erythromycin抗藥性肺炎雙球菌主要歸因於臺灣地區常以其為上呼吸道感染的第一線用藥；不管診所、醫院或藥房，都非常普遍地被使用。和盤尼西林抗藥性一樣，對erythromycin具抗藥性的肺炎雙球菌，對其它的macrolides或penicillins，甚至第三代的cephalosporins也都具抗藥性。對於這種高抗藥性的問

題，避免不必要的抗生素使用、改用其它種類抗生素等，或許可降低此嚴重的抗藥性問題。

對其它抗生素的抗藥性情形，如tetracycline，在高度開發國家均小於5%；但在西班牙則有50%~70%，香港有57.5%，巴基斯坦高至83.5%，臺灣的報告約在71%左右[4]。由於tetracycline屬於廣效又便宜的抗生素，所以由這些抗藥性報告可反應出這些地區抗生素濫用的情形。另一種較常使用的抗生素clindamycin，臺灣目前的報告約在46%左右；而chloramphenicol，則因使用頻率較低，所以抗藥性比率只有19%；遠比西班牙的42.8%以及巴基斯坦的36.4%為低[4]；但chloramphenicol在盤尼西林抗藥性的菌株中，其最低殺菌濃度 (MBC) 較高，所以不應用來當作盤尼西林的替代藥物[9]。

在美國，具有多重抗藥性的肺炎雙球菌菌株比率仍低；巴基斯坦及匈牙利則高達58%。而根據成功大學附設醫院的統計，其比率達84.3%[4]。而目前在眾多抗生素中，這些菌株對vancomycin及teicoplanin仍然具敏感性，尤其vancomycin常使用於對盤尼西林有抗藥性的時候[2]，因此可以用來治療抗盤尼西林肺炎雙球菌的感染。

抗藥機轉及治療

肺炎雙球菌對盤尼西林產生抗藥性的機轉，依Tomasz等人的摘述，主要肇因於高分子量的盤尼西林結合蛋白 (PBP) 形態的改變，使得盤尼西林的結合力降低；

同時連帶的會增加1,000倍對其它 β -lactam 抗藥性產生的機會[10]。Linares等人將 β -lactam 抗生素對肺炎雙球菌的活性，區分為三類：第一類為活性優於penicillin者，可在有抗盤尼西林菌株感染時使用，如 imipenem、meropenem、cefotaxime、ceftriaxone，以及cefpirome；第二類是活性較penicillin差者，如ampicillin、cefdinir、cefuroxime、cefoperazone、azlocillin、mezlocillin、piperacillin、cephalothin，以及cefamandol。第三類是指penicillin對抗藥菌株活性很差者，如 oxacillin、cefixime、ceftizoxime、cefetamet、cefaclor、ceftazidime、cefoxitin、cefonicid，以及latamoxef[2]。了解這些分類，可以幫助我們在遭受抗penicillin 菌株感染時，選擇適當的藥物治療。

肺炎雙球菌引起感染最常見的是社區肺炎 (community-acquired pneumonia)，另外腦膜炎、菌血症以及孩童的中耳炎亦不少見[11]。當penicillin 治療失敗時，第三代cephalosporins 和vancomycin 是很常用的經驗療法。尤其決定使用cephalosporins 時，E-test 可以提供快速、準確的抗藥情況，以做為換藥的依據[12]。另外，肺炎雙球菌抗藥性的偵測可以提供抗藥菌株的盛行率以及分布情形，因為用藥習慣不同，每個地區對不同抗生素抗藥性亦不同，國外的統計數據不一定適用於國內。以目前臺灣有限的報告，可以窺探出抗生素濫用以及抗藥性的嚴重情形；由於目前的疫苗可以有效地涵蓋大部份的菌

株，考慮引進疫苗以及改變用藥方式，或許可以解決肺炎雙球菌日益嚴重的感染問題，在這同時，不斷地偵測肺炎雙球菌的抗藥性，才可以提供正確的方向。

參考文獻

1. Caputo GM, Appelbaum PC, Liu HH: Infections due to penicillin-resistant pneumococci: clinical, epidemiologic, and microbiologic features. Arch Intern Med 1993; 153: 1301-10.
2. Nissinen A, Leinonen M, Huovinen P, et al: Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Finland, 1987-1990. CID 1995; 20: 1275-9.
3. Bouza E, Munoz P: Penicillin-resistant pneumococci in adult disease with special reference to AIDS patients. Microbial Drug Resistance 1995; 1: 9-28.
4. Hsueh PR, Chen HM, Lu YC and Wu JJ: Antimicrobial resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in southern Taiwan. J Formos Med Assoc 1996; 95: 29-36.
5. Klein DL: Pneumococcal conjugate vaccines: Review and update. Microbial Drug Resistance. 1995; 1: 49-58.
6. Hansman D, Bullen MM: A resistant pneumococcus. Lancet 1967; ii: 264-5.
7. Appelbaum PC: Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. Clin Infect Dis 1992; 15: 77-83.
8. Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Browne RM, et al: Emergence of multiply resistant pneumococci. New Engl J Med 1987; 299: 735-40.
9. Friedland IR, Shelton S, McGracken GH: Chloramphenicol in penicillin-resistant pneumococcal meningitis. Lancet 1993; 342: 240-1.
10. Coffey TJ, Dowson CG, Daniels M, et al: Genetics and molecular biology of β -lactam resistant pneumococci. Microbial Drug Resistance 1995; 1: 29-34.
11. Klugman KP, Friedland IR: Antibiotic-resistant pneumococci in pediatric disease. Microbial Drug Resistance. 1995; 1: 5-8.
12. Nolte FS, Metchock B, Williams T, et al: Detection of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* with commercially available broth microdilution panels. J Clin Microbiol 1995; 33: 1804-6.