

國內外新知

對 cefepime 抗藥性的 *Klebsiella oxytoca* 臨床菌株抗藥性機轉

編輯部

在 1997 至 1998 年，美加菌血症的致病菌株中 (14,734 株)，*Klebsiella* 屬排名第五 (7.5%)，其中以 *K. pneumoniae* 最多 (965 株)，*K. oxytoca* 次之 (141 株)。*K. oxytoca* 的感染有逐漸增加的趨勢。通常 *K. oxytoca* 對 β -lactam 類抗生素敏感，也有報告說 6-10% 的菌株會產生 β -lactamase，因而對 aztreonam 和 ceftriaxone 呈抗藥性。

作者報告一個罹犯急性白血病的 6 歲小女孩，於 1999 年 1 月 6 日因發燒達 101°F，白血球低下，心博快速，低血壓，呈現敗血症徵候住院。理學檢查未發現有明顯的感染病灶，X 光檢查都正常；於其右側鎖骨下插著 Broviac 導管已 7 個月，導管週圍並無紅腫、壓痛等表徵。從此 Broviac 導管取得之血液培養，長出 *K. oxytoca*。在投與抗生素 (cefepime 和 tobramycin) 三週後，病患康復，帶著原先的 Broviac 導管出院。這段期間因再接受化學治療，於返家三週後 (2 月 22 日)，又發燒，白血球低下，敗血症再次發作而住院。從 Broviac 導管

取得之血液，培養還是長出 *K. oxytoca*，但對 cefepime 呈抗藥性。此次用 ceftazidime 和 tobramycin 治療三週，敗血症緩解，然而病患不幸於 3 月 24 日因出血及呼吸衰竭死亡。這小女孩在 1999 年以前，也有多次的革蘭氏陰性菌和革蘭氏陽性菌菌血症，都不是 *K. oxytoca* 此菌；曾用過數種 β -lactam 類抗生素治療，含 ceftazidime，但是從沒用過 cefepime。

這二株 *K. oxytoca* 在鑑定無誤後，作各抗生素的最低抑菌濃度 (MIC) 實驗，它們的 MIC 值僅對 cefepime 不同，對 ceftazidime、imipenem、aminoglycoside 都呈敏感。以核糖體基因分型法 (ribotyping) 和脈衝電場電泳法 (pulsed-field gel electrophoresis, PFGE) 實驗，發現它們染色體有相同的基因型 (genotype)，證實有流行病學的相關性。再行 isoelectric focusing technique，得知其 β -lactamase 是源自染色體的 bla_{OXY-2}，即是此酵素導致對 aztreonam 有抗藥性。最後做細胞壁外膜蛋白質 (outer membrane protein) 分析，發現第二次菌血症菌株遺

失了 32kD 位置的蛋白質。這現象暗示喪失此蛋白質可能導致 cefepime 無法穿透細胞壁，造成對 cefepime 抗藥性；但是不影響 ceftazidime 的進入，故細菌對 ceftazidime 仍敏感。

作者認為對 cefepime 有抗藥性 *K. oxytoca* 的產生與 cefepime 抗藥性的 *Enterobacter cloacae* 情況類似，第一步因先前使用過 β -lactam 類抗生素，先篩選出會大量製造染色體 β -lactamase 的菌株，第二步因 cefepime 的使用，再從此突變菌株中再篩選出喪失 cefepime 穿透孔道的變種，達成 cefepime 抗藥性菌種的產生。此患者第一次菌血症後，她的 Broviac 導管上黏附著 *K. oxytoca* 菌，雖然用抗生素仍無法根除之，所以化學治療後，相同病菌的菌血症再次復發。

[譯者評] *Klebsiella* 屬的細菌對 cephalosporin 類抗生素抗藥性的機轉，多是經由 β -lactamase 酵素的產生，如我們所熟知的具有 ESBL (extended spectrum β -lactamase) 菌即為一例。此報告指出外膜通透性 (outer membrane permeability) 的變異可能是另一對 cephalosporin 抗藥性的機轉，會造成第四代此類抗生素 cefepime 的抗藥性；可預期往後此抗藥性基因將會很快擴散至其他屬的細菌，值得密切注意。

第四代的 cephalosporin 類抗生素對革蘭氏陰性菌和革蘭氏陽性菌具有優異療效，和較不受 Class 1 β -lactamase 影響，穿透細菌壁外膜的能力也較佳，這是其優點。然而在某些病患身上，使用 cefepime 後，卻會很快產生抗藥性。為了避免治療的失敗和抗藥性細菌的擴散，我們應審慎使用各類抗生素，延長抗生素的有效使用壽命；但也不應因噎廢食，不用抗生素，而影響病患的醫療。

病患醫療的成敗，影響因素很多，抗生素只是其中之一。尚有其他藥物，支持療法，原發疾病，環境因素，併發症等等，這都是重大因子，甚至會影響患者之存活。這即是一例，雖然小女孩的敗血症可以用抗生素來治療，但她還是死於白血病的魔掌。倘若其 Broviac 導管在第一次菌血症時即拔除，或是更換其他位置施打，或許菌血症的次數會少一些，生活品質好一點，說不定也不會有此抗藥性菌株的產生。[胡伯賢摘評]

參考文獻

1. Sabella C, Touhy M, Hall G, et al: Emergence of cefepime-resistance in *Klebsiella oxytoca* clinical isolate due to alteration in the outer membrane permeability. Clin Microbiol Newsl-ett 2000; 22: 37-9.
2. Limaye AP, Gautam RK, Black D, et al: Rapid emergence of resistance of cefepime during treatment. Clin Infect Dis 1997; 25: 339-40.