

## 人畜共用抗生素-安巴素(avoparcin)造成的潛在性危機

呂旭峰<sup>1</sup> 鄒梅芬<sup>2</sup> 蔡惠貞<sup>1</sup> 張雅欣<sup>1</sup> 吳嘉齡<sup>1</sup> 薛樹清<sup>1</sup>

<sup>1</sup>振興復健醫學中心臨床病理科 <sup>2</sup>中國醫藥學院附設醫院檢驗部

### 安巴素與現代畜產事業

現代畜產業的特色以密集飼養的形態為主，飼養戶數逐漸減少而集中化，每一飼養戶之規模增大，飼養區域較集中，因而養殖型態上屬於高生產效率的集中式管理。此種飼養形態之所以能夠建立，端賴於家畜育種學，動物營養學之發展及經營管理技術之改進，但更重要的是拜醫藥進步所賜，亦即一方面是疫苗製造技術的發展，控制傳染病之發生；另一方面更重要的是抗生素飼料添加物之使用。在荷蘭就曾發生在動物飼料添加抗生素，而造成從動物身上所分離的沙門氏菌與曲狀桿菌(Campylobacter)約有 80%抗藥性，在愛爾蘭家畜中葡萄球菌的抗藥性更高達 90%[1]，然而像瑞典此種嚴格管制抗生素的國家卻具有較低的抗藥性。雖然牲畜細菌產生抗藥性菌株並不代表其會將此菌株傳染給人類，唯此種爭議不斷，科學家也一直無法找出直接強而有力的證明其對人體的危害。直到 1997 年 Lancet 的案例報告報導一位伯明罕 45 歲貨車司機，在肉類包裝工廠意外受傷，傷口感染 vancomycin-resistant Enterococcus (VRE)並正式被報導後，動物食用抗生素對人類造成抗藥性更加被重視。目前 VRE 已經成為院內感染排名第二位的重要病原菌[2]，1986-1989 的院內感染案例，VRE 佔 12%，至 1993 年所分離的腸球菌(Enterococcus)中，VRE 佔 8%[3]，其感染對象主要為腎臟病患、小兒科病患以及加護病房病患。肛溫測量計被懷疑造成小兒科院內感染的元兇[4]，雖然感染途徑不完全清楚，其可能潛在的危險性卻是不爭的事實。依飼料產業而言，抗生素在 1920 年代末期被發明出來之後的十幾年，養殖業者已將抗生素置入飼料中藉以增加生產力，最初動物生病時服用抗生素藉以治病，日久發現其功效可以促進動物生長。一般而言，若使用荷爾蒙生長促進劑，動物雖然長大，但其內臟器官同時肥大，對某些種類動物例如雞、鴨其器官增大不符合經濟效應，但若利用抗生素作為生長促進劑，則動物體積增大但內臟器官不加大，亦即增高屠宰率。因此飼料添加抗生素已經取代荷爾蒙埋植。

安巴素(avoparcin)又稱為立可肥，顧名思義「吃了立即變成很肥」，幾乎等同 vancomycin。Vancomycin 命名源自於 vanquish，意味著征服，得自於 Actinomycete(放線菌屬)，比 methicillin 早了兩年。過去動物生病與人類服用共通的抗生素，藉以治療疾病。但早期的 vancomycin 製劑不純，含有將近 30%雜質，帶來很多副作用，當 penicillin 出現後其光芒幾乎消褪。近年來由於 MRSA 的出現，新的 vancomycin 製劑較純淨，因此再度引起青睞。1969 年 11 月，英國學者提出動物應該與人體抗生素區分，因此著手開發安巴素，美國 Cyanamid 公司 Redary 研究所的 Kunstmann 等人在 1966 年從放線菌的一種 Streptomyces candidus 中提煉出胺基糖甙(aminoglycoside)抗生素，此種抗生素供動物專用。日本則於 1985 年 10 月 15 日指定為飼料添加物，安巴素則以 avotan 名稱在南非、台灣、澳洲販賣。

由另一個殘留觀點作論述，抗生素飼料添加物長期添加於飼料中餵飼食用動物後，有微量殘留於畜產品中，人體攝取後是否會有不良影響？畜產品中殘留的抗生素影響人體健康可能是很急性的，例如盤尼西林殘留在牛乳、肉品中而引起過敏反應。但大部份是累積性攝取結果引起的慢性致害。肉類若含殘餘抗生素，人類食用肉類就如同日常服用抗生素一樣，可能會

產生抗藥性。檢查肉類所含抗生素殘餘量時，赫然發現愛爾蘭肉類含有 17% 抗生素殘餘量，同時西班牙、希臘、英國、比利時等國也有類似不良情形，只有在瑞典、丹麥、芬蘭、葡萄牙等國未發現抗生素殘餘。無論抗生素是用以治病或促進生長，動物與人類的抗藥性激增，造成早期的抗生素種類逐年被淘汰，亦即第三線抗生素在動物身上被濫用，從早期的紅黴素到現在的安巴素皆可促進生長，唯一值得慶幸的是台灣肉品類價格調降，使得畜牧業已禁用，轉而以紅黴素取代。

## 抗生素飼料添加物的功用

添加安巴素有可能影響新陳代謝，主因抗生素飼料添加物改變動物體內的水及氮之代謝，因而影響動物體之代謝速率。抗生素飼料添加物抑制動物體內細菌細胞發生磷酸化(phosphorylation)及氧化反應所需要的鎂離子，因而影響這些生化反應的功能。除此之外，抗生素飼料添加物可以促進某些腸內微生物，例如某些酵母菌、大腸菌之生長，這些微生物合成可供宿主利用的維生素、輔因子及必須胺基酸。在宿主飼料中缺少這些營養時，就可利用這些營養補充飼料中不足之營養。因此抗生素飼料添加物之促進生長及提高飼料利用效率效果，在蛋白質或維生素含量低於最適需要量的飼料更為顯著。另一方面，抗生素飼料添加物能夠抑制與宿主競爭營養的微生物，例如某些乳酸桿菌(Lactobacilli)對於胺基酸的需求量，與宿主相似，形成養分競爭。乳酸桿菌在腸道內增殖時蛋白質的最適需求量，與能夠促進其宿主豬的最佳生長所需求者相似。因此乳酸桿菌在宿主腸內與宿主競爭日糧中所含有的必須胺基酸，導致宿主減少攝取量而影響生長。所以愈能降低腸內微生物數目的抗生素飼料添加物，其促進生長效果愈明顯。從許多試驗中發現，餵飼含有抗生素飼料添加物日糧的雞、豬及犢等的腸壁，都比餵飼不含抗生素飼料添加物日糧者為薄。如果將罹患細菌感染症的雞之腸內容物餵飼健康雞，則其腸壁會變厚。因此抗生素飼料添加物能夠使禽畜的腸壁變薄的理由，推測可能是由於抑制傷害腸組織的微生物之結果。這些微生物有的是本身直接傷害腸組織，有的是產生毒素而由毒素傷害腸組織。腸壁變薄可以促進營養的吸收，因為可改進營養的利用，有利於動物的生長及飼料效率的提高。這也可以說明抗生素飼料添加物在蛋白質質量低或蛋白質品質較差的日糧中，其促進生長及提高飼料效率的效果更為顯著，是因為能提高營養之利用率之故。對於潛伏性病原微生物之作用而言，許多研究認為抗生素飼料添加物最主要的機制，是抑制潛伏性感染或非特異性疾病。上述對於新陳代謝或生化現象之作用、對於腸內微生物之作用，都屬於次要的機制。所以健康而營養良好的動物飼養在徹底消毒而維持清潔狀態的環境，抗生素飼料添加物就幾乎發揮不了其功效。消除微生物感染引起的體內代謝損耗，動物可以更有效率地利用營養物質於生長方面，即健康的動物生長更迅速。

## 安巴素特色與對動物生理構造的改變

安巴素的分子式  $\alpha = C_{89}H_{101}N_9Cl$  或  $\beta = C_{89}H_{100}N_9Cl_2$ ，分子量由薄膜滲透計(membrane osmometry)及蒸氣壓滲透計(vapor pressure osmometry)測得約 1900，物理特性為白色、固體、易潮解、無固定形狀，無一定溶點。易溶於水與二甲基甲醯胺。在甲醇溶解度中等，抗菌範圍僅侷限革蘭氏陽性菌，當濃度高達 100mcg/mL 也無法阻止革蘭氏陰性菌生長。飼料添加安巴素，肉雞的內臟重量減輕屠宰率提高是引起產業令人有趣的課題。於 1981-1985 年研究發現可增加空腸絨毛長度。按期服用安巴素平均一隻雞重量約增加 5.8%，飼料效益增加 3.1%，更令人驚訝的是雞隻體內含水量降低且瘦肉增加。除此之外長期添加 10ppm 抑制梭狀芽胞桿菌(Clostridium perfringens)效果相當好，長期添加 20ppm 治療壞死性腸炎及水便的發生。若利用 150ppm 鋅枯草菌素(Zinc bacitracin)無法抑制梭狀芽胞桿菌，virginiamycin 在 20ppm 也無法全面抑制壞死性腸炎。對付腸道內微生物，提高動物日增重、提高整齊度、提高飼料效率、熱穩定性高。機制最主要是抑制細菌細胞壁中胍月太(peptide)的合成。

安巴素是由 *Streptomyces candidis* 酵素所產生的一種醣酯類抗生素。打粒過程中力價穩定、減少禽畜氮的排出降低污水處理費用、提高氮蓄積量、增加消化道中對飼料蛋白質及能量消化吸收、增加瘦肉率改善屠體品質且不需停藥期。屬於腸管內非吸收性，抗生素直接穿越腸管並未在腸管中進行代謝，故組織殘留量稀少，停藥 0-10 天內各項組織檢查出之殘留量皆符合衛生署所規定的殘留標準，因此不需要停藥期，土番鴨日糧若使用 15ppm 以下劑量，飼養 10 週以後其血液、腎臟、肝臟、胸肌等四種可食器官皆無殘留。

安巴素殘餘量的測定，請參考中國國家標準編號 11127，類號 N4121。

## 抗藥性問題威脅抗生素療效

台灣每年進口的抗生素有 36% 用於畜牧業，1999 年的使用量多達 305 公噸。安巴素在日本早已被禁用，但在台灣卻仍然是畜牧業者最常使用的抗生素之一，台灣這方面的調查分析與實際使用情形資料非常有限，2000 年行政院農業委員會已主動推展一項跨機構的動物分離菌之抗藥性監測計劃，探討台北、彰化、屏東三個縣市中，雞隻與豬隻體內重要細菌的抗藥性情形。農委會憂心再不嚴格管制抗生素，未來國人可能連「vancomycin」都會產生抗藥性。為避免畜牧界濫用抗生素導致人體產生抗藥性，農委會決定大幅禁用畜牧使用飼料添加抗生素，包括安巴素等在內的十多種人畜共通使用抗生素將全面禁用。台灣畜牧業者添加在飼料中使用的抗生素種類多達三十一種，安巴素只是其中之一，另有氯四環黴素鹽酸鹽(chlortetracycline)等多種人畜或非人畜共通抗生素。動植物防疫檢疫局表示，目前全球各國都在嚴加規範畜牧業使用抗生素，例如美國核准用於飼料添加的抗生素僅二十一種、日本二十二種，歐洲聯盟規定最嚴格僅四種，但台灣卻准許使用三十一種。農委會邀請學者專家經過多次會議，決定一次禁用十多項現行准許使用的飼料添加抗生素，其中大多是人畜共通使用抗生素，安巴素也列名其中。雖然動物用藥品廠商對禁用抗生素的反彈是可以預期，但為國人健康著想，禁用人畜通用抗生素勢在必行。此外，根據農委會畜牧處之調查，抗生素禁用令一旦頒布，畜牧業者就必須使用在准許名單之列具有替代性的抗生素，這類產品大多是新藥品，價格也比較昂貴，相對提高畜牧業者經營成本，因而也遭到業者反對。究竟飼料添加抗生素會不會對人體產生抗藥性問題？目前世界各國對這個疑問的說法不一，農委會畜牧處表示，除了濫用抗生素外，台灣的畜牧業者還存有不按照規定使用抗生素的情況，農委會畜產試驗所動物用藥品檢定分所，其化學藥品檢定研究系系主任郭美月曾提及，例如豬隻在屠宰兩週前就必須停用磺胺劑，但目前豬隻送到各地屠宰場屠宰前抽檢血清，仍不時發現豬血清呈磺胺劑陽性反應的情況，顯示飼主未按時停藥，這種情況更讓專家憂心。為保障國人健康，農委會決定嚴格管制畜牧業使用抗生素，未來將針對豬隻屠宰前的血清抽檢，及飼料添加物重金屬含量等嚴格加以管制。

## 台灣與世界各國對飼料添加

### 安巴素使用量的規定

歐美專家指出目前動物變得較以前健康，並且更加具有生產價值，所以抗生素禁令只會造成輕微物價上漲，飼主、飼料製造業、抗生素支持者擔心人口稠密區疾病容易擴散，歐洲獸醫協會也反對以抗生素當成生長激素使用的立場，但有些歐盟國家的獸醫是靠販賣抗生素維持收入，因此不贊成管制。

一、丹麥：(a)1994 年在醫療上僅用掉 24 公斤 vancomycin，但在畜牧業卻用掉 24 公噸安巴素(相差 1000 倍)(b)1995 年禁止安巴

素之執照。

二、英國：(a)世界第一個提出動物使用抗生素可能會造成人類抗藥性(b)1970年成為世界第一個國家禁止動物使用抗生素(c)最近英國超級市場要求肉品供應商必須出具證明其肉品在飼養過程中未添加抗生素，藉以符合消費者的需求。

三、瑞典：第一個提出對管制動物抗生素的使用，瑞典消費者協會認為應該繼續維持禁令，並希望將此觀念推廣至全歐盟。瑞典禁令，使抗生素現在使用量比1980年代的使用量更低，對於瑞典的農民而言，在動物飼料中不添加抗生素並不容易，剛開死動物大量死亡而使產量驟減，但終於克服困境，足為楷模。

四、荷蘭：每年使用600公噸餵食動物。

五、德國：屠宰區有多名屠夫分離到VRE，並且在其所製造的肉片中分離到VRE，同時在該區居民糞便檢體中分離VRE。

六、以色列：以刑法作規範，藉以嚴懲動物抗生素的濫用。

七、歐盟：歐洲有些學者懷疑使用安巴素20年作為動物生長促進劑所遺留之禍害，因此歐洲於1997年4月為期2年禁用安巴素。尤其歐盟國家中的比利時、荷蘭、法國、盧森堡、西德、愛爾蘭、西班牙、義大利、英國甚至規定獸醫需開例處方才能購置抗生素。在歐洲非歐市各國中抗生素管制也須列管，只是北歐各國較為嚴格，例如挪威只准許幾個列管藥品，而瑞典根本禁止抗生素生長促進劑。

八、美國：國會於1990年要求行政部門調查抗藥性問題，根據1999年出爐的報告顯示並無直接科學證據證明畜牧使用抗生素會讓人體產生抗藥性，但美國政府還是以安全為考量，堅持嚴格管制畜牧業者使用抗生素，畢竟一旦出差錯所造成的結果絕對無法承擔，不得不謹慎處理。

### 安巴素之殘留問題

抗生素如果以注射投藥，大部份都會被動物吸收。如果經由飲水投藥或添加於飼料中投藥等經口投藥，除了一部份非吸收性的藥物，由動物經口攝取後，會從腸道吸收，經由血流分佈於血液、內臟、肌肉、乳汁或蛋內，最後會經由膽汁、乳汁或腎臟排泄。抗生素投藥後，在其內臟、肌肉等可食組織，或其畜產品如乳、蛋中尚有未完全排泄掉的藥物原體分佈，或毒理學上有意義的轉化物分佈時，就可能發生畜產品中之殘留問題。所以抗生素的殘留，是指所投藥的抗生素原體，及其具有活性的轉化物而言。所以抗生素添加於飼料中投藥，與食品添加物添加於食品使用之間，有本質上的不同。後者是直接添加於食物中，不可避免地會進入人類的口中。但是抗生素飼料添加物是餵飼動物後，人類再食用動物生產的畜產品，所以只要使用得法，應該可避免抗生素殘留於畜產品中進入人類的口中[5-8]。

一般動物用抗生素之急性毒性並不高，如果以小白鼠經口急性毒性LD50表示，大部份都是超過1.0 mg/kg。所以殘留引起的問題，不是急性毒性的問題。氯黴素(chloramphenicol)的毒性較特別，影響造血器官，可能引起再生不良性貧血，與劑量

無關而與體質有關。但全世界沒有一個國家，包括我國都不使用氯黴素來作為飼料添加物。雖然一般動物用抗生素的急性毒性並不高，但是人體長時間攝取後，可能引起慢性毒性傷害。一般化學藥品對生物體之毒性，受到三種因素之影響，即化學藥品本身毒性之大小，攝取劑量之多寡及攝取時間之長短。所以一般動物用抗生素之毒性雖然不高，殘留量低，但長時間攝取，還是有危險性。有些抗生素可能引起過敏反應，曾經有治療乳房炎的盤尼西林，殘留於牛乳中，嬰兒飲用後引發皮膚發疹及人體食用殘留於豬肉或牛肉的盤尼西林發生過敏反應的報告。有些抗生素具有致畸胎性或致癌性，長期攝食可能影響人體健康。但數十年來全世界尚無因長期食用抗生素殘留之肉品而致畸胎或致癌的正式報告。就目前已知的事實而言，畜產品中抗生素殘留引起的健康上的風險是相當微小而純屬特殊個案。

許多報告指出，在某些一般社區民眾，在其排泄物中可分離出 VRE，分析宿主發現其最近不僅未曾住院，甚至未曾服用抗生素，此種發現與專家過去倡議的住院病人與免疫抑制病人，因長期服用抗生素所造成的抗生素選擇性壓力(selective pressure)，因此造成罹患 VRE，此兩種理念有所出入，假如無症狀的 VRE 帶原者在社區存在，可預測醫院病患所感染的 VRE 有可能是源自於探病家屬所帶來的污染。

1986 年英國首度報導分離出 VRE[9]，同年在法國也有發現 VRE 的蹤影[10]，旋即在歐洲出現，美國於 1989 年首度在臨床檢體中分離出來[11]。欲證明人類感染的 VRE 來自於動物，是相當困難的，第一個要提出說明的就是美國本身禁止安巴素的使用，然而卻具有 VRE 高感染率，亦即很多流行 VRE 的國家其畜牧業並未使用安巴素？例如紐約大都會地區為非農業區，卻是 VRE 高分離區。德國與丹麥安巴素已經使用很久但卻非高危險區。其次安巴素已經使用 25 年，但 VRE 為近幾年的問題？不過值得注意的是並非只有氨基糖苷類抗生素才會對腸球菌產生選擇性壓力，1996 年在老鼠研究模式發現 cephalosporins 與 aminoglycosides 也會導致腸球菌過度生長[12]。儘管無任何直接證據顯示動物身上的 VRE 會感染給人類，但大部份的消費者認為食品不僅是價格味道與營養價值而已，其實消費者仍然關心日常所食用之食品是如何被製造出來的，目前業者必須仿效瑞士乳牛業的清新健康且自然形象，藉以打動顧客的信賴感。

## VRE 分離率

歐洲於 1986 年第一次分離出 VRE，美國疾病管制中心的公佈資料顯示 1989-1993 的 VRE 分離率由 0.9% 增為 7.9%，增加幅度達 20 倍。住院病人 VRE 分離率，荷蘭 2%、法國 4.9%、比利時 3.5%、德州 16%、紐約 28%。世界各國就一般民眾 VRE 分離率進行研究，結果發現 2% 荷蘭、2% 英國、法國 17%、德國 12%、比利時 28%，一般民眾糞便中可分離出 VRE。美國疾病管制中心研究發現感染 VRE 死亡率高達 36%，但若感染 Van-comycin-susceptible enterococci (VSE) 死亡率只有 14% 左右，1997 年 Linden 與 1996 年 Stroud 研究結果相似，但 1995 年 Shay、1997 年 Maion-ous 與 1998 年 Lucas 三者研究結果雖然 VRE 致死率比 VSE 高，但 p 值未小於 0.05，表示此研究結果不夠顯著。

由 22 位健康正常人檢測其糞便檢體未發現任何 VRE 菌株，以 teicoplanin 服用 21 天，結果發現 64% 健康人糞便中可分離出 VRE，此一發現代表服用抗生素不需一個月在人體即可產生 VRE 菌株，此即為何服用安巴素的牲畜具有 VRE 的高分離率，因此理論上長期住院並使用某些抗生素，例如 vancomycin、teicoplanin 應該會快速產生 VRE 菌株，但有些研究結果並非如此快速，不過不可否認的是住院病人糞便所分離的 VRE 確實高於正常人。

VRE 之抗藥基因最常見有三種基因型分別為 van A, van B, van C，其中 van A 對 vancomycin 與 teicoplanin 具高度抗藥性，且抗藥基因可以傳遞，van B 抗藥基因為中度，van C 抗藥性最低，台灣首度於 1995 年發現，而 ABC 三型抗藥基因均在台灣發現，在南部某醫院以及北部某醫學中心更發現歐美極罕見且抗藥性極高的 B2 基因，三總認為台灣抗性菌株可能同時具有 A 與 C 型抗藥基因，台灣 AH803 菌株為 van A，抗藥性基因在 42Kb 大小的質體上，具有傳遞性。不過幸運的是 VRE 非呼吸道疾病，並且不會產生物毒素或侵略性酵素，否則人類將無計可施。

有些研究指出 NCCLS 所建議的 agar plate 方法分離率較差，而 bile esculin broth 分離率較高。歐洲許多研究指出 *E. faecium* 其 VRE 分離率高於 *E. faecalis*。美國研究也是 *E. faecium* 高於 *E. faecalis*，而 *E. gallinarum* 與 *E. casseliflavus*，VRE 分離率僅僅 0.5-1%。因此在討論 VRE 的時候常不考慮 *E. gallinarum* 與 *E. casseliflavus*，因為其致病性相當低，此結果與台大研究相同，台大從 1995 年四月至 1999 年十一月共收集 96 株 VRE，其中 40 株為 *E. faecalis*，52 株為 *E. faecium*，3 株為 *E. gallinarum*，1 株為 *E. casseliflavus*。另外台大收集 1995 年四月至 2000 年十二月共收集 146 株 VRE，其中膿瘍檢體佔 53% 最高，肛門拭子為 17% 居第二，一般而言，因腸球菌在糞便中屬於正常菌叢，一般實驗室常規檢驗並不會去檢查其是否為 VRE。另外有研究指出 *E. faecium* 抗藥性高於 *E. faecalis* 與其他腸球菌，請見(表一)。

一般非住院病人糞便中也可分離出 VRE 暗示著 VRE 為正常菌叢。在某些動物的糞便以及與動物有關的食物飼料、產品皆可分離出 VRE[13-14]，Devirese 於 1996 年曾經篩檢各種不同動物，結果 VRE 分離率分別為豬(5/85=5.9%)、雞(8/80=10%)、馬(8/83=5.9%)、兔(1/33=3%)、狗(4/49=8.2%)、貓(1/21=4.8%)，但駝鳥、牛、羊、鹿、羌、鴿子、鸚鵡、金絲雀、鶯、雉、天鵝、鴨、鵝則未分離出 VRE，因此專家推測其可能源自食物鏈，但原始被 VRE 污染的源頭卻無法查出，但推測可能再食物加工過程或包裝遭受污染(表二)[15]。有些學者懷疑是人類屠宰食用動物時遭受污染。假如 VRE 的感染是源自於食入被 VRE 污染的食物，那麼其必為 second selection 即是此族群會服用一些廣效性抗生素所造成之二次篩選，然而 Cambarotto 等學者調查報告發現曾服用廣效性抗生素的病人卻未發現差異[13]。美國調查人類與環境檢測出 VRE 陽性率，社區民眾並未分離出 van A 或 van B 之腸球菌，住院病患所分離的腸球菌有 16% 屬於 VRE，但未發現帶有 van A 腸球菌。參見(表三)[16]。

## 安巴素是否為真正造成 VRE 的禍首

(1)一般食物煮熟 VRE 不易生存，是否生食較容易感染？Wegener 曾提及 42 位素食者其糞便中 VRE 分離率為 0，但非素食者其糞便中 VRE 分離率為 9.7%(6/62)。

(2)Cambarotto 等學者調查報告指出 VRE 不會經由人與人間的傳播[13]。歐洲調查結果與 Cambarotto 調查報告大部份相似，德國曾發現從生豬肉與接觸病人分離出脈衝電泳(pulse field gel electrophoresis)所無法分辨的 VRE[17]，美國研究認為 VRE 主要傳播途徑是人與人間的接觸[18]，荷蘭曾經發表兩篇有關家貓家狗與飼主三者分離出 PFGE 所無法分辨的 VRE[18]，以及從火雞與其飼主分離出 PFGE 所無法分辨的 VRE[19]。此顯示人類感染 VRE 有可能源自於動物。

(3)不同檢體來源其 VRE 陽性率不相同：從農場火雞糞便陽性率 50% 最高，其後依序為養殖農夫(39%)、火雞屠夫(20%)、養殖場附近居民(14%)，意謂著因為養殖場農夫直接接觸牲畜，最易被分離出 VRE，屠夫是第二線接觸牲畜，因此感染率較低，

若能證明養殖場附近居民高於一般居民，或許可推測牲畜糞便會污染地下水造成 VRE 橫行。另外只有服用 avoparcin 之火雞其 VRE 分離率(60%)明顯高於未服用 avoparcin 之火雞(8%)，但無論如何皆沒有直接證明養殖農夫、火雞屠夫、養殖場附近的居民所分離的 VRE 與農場火雞的 VRE 是同型[20]。

## 未來危機

未來有可能 VRE 的抗藥基因可將此性狀傳遞給其他更具侵略性菌種，例如 *Staphylococcus aureus*、coagulase negative *Staphylococcus*、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae*。事實上 VRE 的抗藥基因已經可以在實驗室轉移至 *S. aureus* [21]。臨床報告已經發現 VRE 的抗藥基因已經可以由 *E. faecalis* 與 *E. faecium* 轉移至 *E. durans*、*E. avium*、*E. mundtii*、*E. raffinosus*、*Streptococcus bovis*、*Arcobacter species*、*Oerskovia species*、*Lactococcus species*、*Bacillus species*[22-24]。目前更發現 VRE 的抗藥基因可將此性狀傳遞給 *S. pyogenes*、*S. lactis*、*S. sanguis*、*Listeria monocytogenes* [25-26]。尤其 ORSA 目前佔國內院內感染的 80%，抗藥基因可經由質體傳播，一旦獲得 VRE 之抗藥基因，屆時多數病人將面臨無藥可治之困境。同理肺炎鏈球菌若獲得 VRE 之抗藥基因，彼此傳遞將造成人類空前的浩劫。

## 未來改善方法與對策

(一) 益生菌的功效首先在 1907 年被 Metchnikoff 所證實，益生菌的定義為經過精選與濃縮、自然產生、具有活性的乳酸菌屬 (*Lactobacillus*) 與鏈球菌屬 (*Streptococcus*)。Tor-tuero 在 1993 年倡導家禽使用含活菌的產品，經驗證後證明因乳酸菌屬的植入而產生與使用抗生素的效果相仿，包括增重與飼料效率。1973 年 Nurmi 與 Rantala 也有報告指出，每隻一日齡的雛雞餵飼一劑量成雞的糞便，此被移植到雛雞體中的糞鏈球菌，在雛雞的盲腸中就受到有效的抑制[27]。益生菌對家禽的功效包括 (I) 1989 Fuller 提出可維持消化道有益微生物數、(II) Nahashon 等在 1992 及 1993 年證實可促進攝食量與消化吸收率、(III) Cole 在 1984 及 1987 年可改變細菌的代謝[27]。

(二) 台糖公司目前正嘗試用中藥代替抗生素，希望中藥能夠使動物增重與預防疾病的效果，現在市面上有機豬肉所標榜的是動物食物中添加中藥而不添加抗生素。

(三) 儘量飲用煮過的開水。

(四) 家用水以自來水為主。

(五) 動物飼主、牲畜運輸者、市場屠夫或販賣生肉攤販若有傷口儘量避免直接接觸動物或不潔水源。

(六) 醫院員工或病患與其家屬皆須遵循醫院感染控制規定，例如遵循消毒、穿戴隔離裝備與洗手的人、地、事、物規定。

(七) 勿生食肉類，少食生菜，儘量食用熟食，因為 VRE 細菌並不耐熱、肉類殘留抗生素也可藉由加熱將其分解。

(八)防範使用抗生素飼料添加物引起的抗生素殘留問題，就積極面而言，應教育農民從正確使用著手。只要依照農政當局規定的使用對象、用量、用途、用法及停藥期使用，即無殘留之虞或可降至最低。

(九)建立監控體制，督導上市前後畜產品抽檢。如發現違規殘留，則追蹤原因，依法處理。政府當局對於防範抗生素殘留方面，制定全國統一的抗生素檢測方法。目前檢測畜產品中抗生素殘留的機關團體相當多，行政院農業委員會、衛生署、經濟部等政府附屬機構或委託的機關、團體、財團法人及大學等。各單位所使用的檢測方法不一定相同。因為不同的檢查方法有不同的檢測界限，即有不同的殘留量。殘留量零不是指科學上的絕對的零，而是指以某特定的檢測方法，所檢測的數值，在檢測界限以下均稱為零。因此所使用的檢測方法的敏感度，很明顯的會影響殘留檢測的結果，因此制定全國統一的抗生素檢測方法，為防禦濫用的不二法門。

表一 *E. faecalis* 與 *E. faecium* 抗藥性比較

抗生素種類	<i>E. faecalis</i> (50 株 )%		<i>E. faecium</i> (100 株 )%	
	S	R	S	R
penicillin	94	4	12	88
vancomycin	0	100	0	100
teicoplanin	10	66	39	56
gentamicin	49	51	16	84
ciprofloxacin	58	36	10	83
rifampin	56	10	9	83

資料摘自於臺大醫院內科部感染科方啓泰醫師之 " 臨床治療與感染管制 " 演講資料



表二 牲畜與動物飼料檢測出 VRE 陽性率

來源	牲畜種類	VRE 陽性數	使用安巴素	檢測國家
農場牲畜	豬	15/36 (隻)	未知	英國
		8/12 (群)	有	丹麥
		2/10 (群)	無	丹麥
		有	有	德國
		5/85 (隻)	未知	比利時
	燒烤用的嫩雞	有	有	德國
	蛋雞	無	無	德國
	新鮮屠宰雞肉	無	無	德國
	燒烤用的嫩雞	有 5/8 (群)	有	丹麥
	燒烤用的嫩雞	無 0/6 (群)	無	丹麥
	火雞	有 6/23 (隻)	有	荷蘭
寵物	狗	有 4/49 (隻)		比利時
		有 6/23 (隻)		荷蘭
	貓	有 1/21 (隻)		比利時
		有 2/24 (隻)		荷蘭
飼料	雞	有 5/5 (隻)		英國
	禽	有 12/12 (隻)		德國
	碎豬肉	有 1/21		德國
	碎豬肉	有 2/24		丹麥

表三 美國調查人類與環境檢測出 VRE 陽性率

族群 (人數)	腸球菌 (%)	VRE 株數	菌種	PFGE (pattern)	van A	van B	van C1	van C2	<i>E. faecalis</i> gyrA	<i>E. faecium</i> Aac(6 <sup>+</sup> )II
住院病患 (100)	75	3	<i>E. faecalis</i>	1	0	3	0	0	3	0
		9	<i>E. faecium</i>	2	0	9	0	0	0	9
		4	Not saved							
社區民衆 (104)	80	2	<i>E. gallinarum</i>	NT	0	0	2	0	NT	NT
		1	<i>E. faecalis</i>	1	0	1	0	0	1	0
牲畜 (52)	100	16	<i>E. gallinarum</i>	NT	0	0	16	0	NT	NT
農場湖水 (2)	100	16	<i>E. gallinarum</i>	NT	0	0	2	0	NT	NT
健康人但 預防投藥 (5)	100	0								

NT=not tested

#### 參考文獻

1. The Swedish Consumers' Association: Antibiotics in animal feed- a threat to public health. Available <http://193.128.6.150/consumers/campaigns/food/foodalert/swedenca2-98/html>.
2. Centers for Disease Control: Nosocomial enterococci resistant to vancomycin-United States, 1989-1993. MMWR 1993; 42: 597-9.
3. Emori TG, Gaynes RP: An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev 1993; 6: 428-42.
4. Livornese LL, Dias S, Samel C, et al: Hospital acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* transmitted by electronic thermometers. Ann Intern Med 1992; 117: 112-6.
5. 張德銘、黃勤鎮、林鉅銀：「抗生素濫用影響國人健康」專案調查報告。凱倫出版社，台北，2000。
6. 劉朝鑫：飼料添加物緒論。飼料添加物使用專輯，台灣省政府農林廳編印，1983，35-6。
7. 劉朝鑫：動物用藥品之使用與畜產品之藥物殘留。行政院衛生署食品檢驗局八十九年度食品衛生檢驗科技研討會大會手冊，2000，6-12。

- 8.劉朝鑫：抗生素在畜牧獸醫之使用。中華民國感染醫學第三屆抗微生物製劑抗藥性現況研討會，2000，69-74。
- 9.Uttley AH, Geroge RC, Naidoo J, et al: High level vancomycin-resistance enterococci caus ing hospital infections. *Epidemiol Infect* 1989; 103: 173-81.
- 10.Leclercq R, Derlot E, Duval J, et al: Plasmid mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *New Engl J Med* 1988; 319: 157-61.
- 11.Shahm DF, Kissinger J, Gilmore MS, et al: In vitro susceptibility studies of vancomycin-res istant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1588-91.
- 12.Whiteman MS, Pitsakis PG, DeJesus E, et al: Gastrointestinal tract colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in an animal mode. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1526-30.
- 13.Cambarotto K, Ploy MC, Turlure P, et al: Prev alence of vancomycin-resistant enterococci in fecal samples from hospitalized patients and nonhospitalized controls in a cattle-rearing area of France. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 620-4.
- 14.Devirese LA, Ieven M, Goossens H, et al: Pres ence of vancomycin-resistant enterococci in farm and pet animals. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2285-7.
- 15.Bates J: Epidemiology of vancomycin-reistant enterococci in the community and the relevan ce of farm animals to humaan infection. *J Ho sp Infect* 1997; 37: 89-101.
- 16.Coque TM, Tomayko JF, Ricke SC, et al: Van comycin resistant enterococci from noscom ial,community and animal sources in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2605-9.
- 17.Klare I, Heier H, Claus H, et al: *Enterococcus faecium* strains with van A mediated high level glycopeptide resistance isolated from animal food stuffs and fecal samples of hu mans in the community. *Microbial Drug Resist* 1995; 1: 265-72.
- 18.Van BA, Van der BN, Thomassen R, et al: Van comycin resistant enterococci in cats and dogs. *Lancet* 1996; 348: 1038.
- 19.Van den BA, London N, Driessen C, et al: Pre valence of resistant fecal bacteria in turkeys, turkey farmers and turkey slaughters (Abstr act). 36th Interscience Conference on Antimiicrobial Agents and Chemotherapy, New Orle ans 1996; E27: 86.
- 20.Bogaard VD: Vancomycin-resistant enteroco cci in turkeys and farmers. *N Engl J Med* 1997; 20: 1558-9.

21. Noble WC, Virani Z, Cree RGA: Cotransfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 1992; 93: 195-8.
22. Arthur M, Reynold PE, Depardieu F, et al: Mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *J Infect Dis* 1996; 32: 11-6.
23. Poyart C, Pierre C, Quesne G, et al: Emergence of vancomycin resistance in the genus *Streptococcus*: characterization of a VanB transferable determinant in *Streptococcus bovis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 24-9.
24. Fontana R, Ligozzi K, Pedrotti C, et al: Vancomycin-resistant *Bacillus circulans* carrying the van A gene responsible for vancomycin resistance in enterococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:473-4.
25. Leclercq R, Derlot E, Weber K, et al: Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agent Chemother* 1989; 33: 10-5.
26. 갈 Biavasco F, Giovanetti E, Miele A, et al: In vitro conjugative transfer of vanA vancomycin resistance between enterococci and *Listeria* of different species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15: 50-9.
27. 許春福編譯：益生菌對家禽的功效與作用機制(上)。家禽世界。1998年7月，43-7。