

話說超級細菌的今日觀 — 合理使用抗生素之省思

宏恩綜合醫院 內科 譚健民

前言

在過去細菌與人類的長期鬥爭中，細菌一直是佔了上風。14世紀，鼠疫桿菌奪走2500萬歐洲人的生命，而白喉、霍亂、天花及傷寒等全球性的重大傳染病源也是細菌。當時，人類對細菌束手無策，一點辦法都沒有，也無可適從，只有聽天為命了¹。直到1928年，英國蘇格蘭微生物學家弗萊明發現青黴素(penicillin)能夠抑制葡萄球菌以後，人類才發現抗生素能殺滅細菌；而在第二次世界大戰中，penicillin的出現著實挽救了無數的生命。此後，許多類似青黴素的藥物也相繼陸續被發現，其中包括有鏈黴素(streptomycin)、氯黴素(chloramphenicol)、四環黴素(tetracycline)及氨基糖苷類抗生素(aminoglycosides)。自此，人類自信認為抗生素為戰勝細菌的萬靈丹，並且開始毫無限制地並盲目地使用，甚至以抗生素做為增強自身抵抗免疫力為目的。

近些年來，有一種細菌被稱之為超級細菌(superbug)，其最早出現於1961年由英國學者Jevons所發現的第1株抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌[methicillin(or oxacillin)-resistant staphylococcus aureus, MRSA]的報導中，並簡稱為MRSA，主要是其對所有與甲氧苯青黴素(methicillin)相同結構之 β -內醯胺(β -lactam)及第一代甚至第三代頭孢類(cephalosporin)均會產生抗藥性，同時亦發現MRSA出現率與長期使用抗生素(尤其是頭孢類抗生素)有極為密切的關係^{2,3,4}。

基本上，MRSA是院內感染及社區感染的重要病原菌之一，在60年代中期由英國擴

展到歐洲其他許多國家及加拿大⁵，70年代則急劇增多並遍及全球，甚至引起爆發流行，而使死亡率上升及醫療費用增加⁶。臺灣第1例MRSA發現於1988年，而MRSA的盛行率由1990年的26.7%增至1997年的70.9%^{7,8}。目前，在國外某些大型教學醫院中，其MRSA盛行率佔所有臨床分離金色葡萄菌的60-80%之間，而其中絕大部份的MRSA都具有多重抗藥性，即對現有的 β -內醯胺(β -lactam)類抗生素如青黴素類(penicillins)及頭孢菌素類(cephalosporins)均不敏感，而對氯黴素(chloramphenicol)、林可黴素(clindamycin cleocin)、氨基糖苷類(aminoglycosides)、四環素(tetracyclines)、大環內酯類(macrolide)及喹諾酮類(quinolones)亦存有不等程度的抗藥性，僅剩萬古黴素(vancomycin)等糖肽類抗生素(glycopeptide antibiotics)尚堪稱治療MRSA感染的最後一道防線⁹。

不幸的是，雖然大多數MRSA罹患個體起初對萬古黴素仍具有一定程度的敏感性，但1996年5月在日本出現對萬古黴素敏感度下降的金黃色葡萄球菌(vancomycin-intermediate staphylococcus aureus, VISA)，之後在美國、法國及英國等地亦陸續出現VISA，而美國在2002年6月於一例糖尿病病患的靜脈導管口拭子中分離出第1株對vancomycin具有抗藥性的金黃色葡萄球菌(vancomycin resistant staphylococcus aureus, VRSA)，2004年1月美國又報導第2株VRSA，顯示MRSA對人類的威脅也愈趨嚴重了。

1987年，在英國分離出萬古黴素抗藥性腸

球菌(vancomycin-resistant enterococci, VRE)後，到目前為止至少發現有六種萬古黴素抗藥性基因，其中包括有vanA、vanB、vanC、vanD、vanE及vanG，而VRE感染迅速波及世界各地，也成為臨床治療上的一大困難¹⁰。

2009年，在印度新德里發現一種新beta-lactamase，稱之為印度新德里金屬 β -內醯胺酶(New Delhi metallo- β -lactamase 1, NDM-1)^{11,12}，來源是一名曾到印度就醫的瑞典人所攜帶的細菌；它是一種比較強的 β -lactamase，可以分解新一代的 β -lactam類抗生素如carbapenem，因此其亦被稱之為carbapenemase。NDM-1本身並不是一種細菌，而是攜帶能產生金屬 β -內醯胺酶(metallo- β -lactamase)基因的細菌，目前主要是指革蘭陰性桿菌常見如大腸桿菌(*Escherichia coli*)與克雷白氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)或鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*)^{13,14}。

基本上，NDM-1可以分解 β -lactam類抗生素，並藉此來維護細菌的生長，而含這種新抗藥性基因的細菌，亦對多種抗生素產生抗藥性，並可藉由transformation或conjugation等方式在各種格蘭氏陰性細菌間複製及轉移感染(transfection)並散播，從而產生更多型態的超級細菌¹⁵。此後，又發現在英國、印度、巴基斯坦、孟加拉的一些患者中亦有攜帶具有NDM-1的超級細菌，其隨著人口流動、遷移及親密接觸而有呈現跨國傳播的趨勢¹⁶。在國內，被NDM-1細菌感染所產生的疾病已列為第四類法定傳染病，醫療人員應於發現後24小

時內通報衛生主管機關。

NDM-1抗藥性基因的DNA序列及特點業已逐漸闡明，它可以通過檢測加以確定。以往已發現同類的9型金屬醯胺酶抗藥性基因，分別為VIM-1、SPM-1、SIM-1、KHM-1、IMP-8、IMP-2、IMP-1、GIM-1及VIM-2等，而NDM-1則名列第10種。NDM-1細菌本身複製能力很強，傳播速度也快，且易出現基因突變；因此，在濫用抗生素的情況下，這種NDM-1細菌幾乎對所有抗生素具有抗藥性，甚至對碳青黴烯類(carbapenem)抗生素也具有抗藥性，而carbapenem類抗生素通常是用於治療抗藥性細菌的最後一道防線¹⁷。

2009年，Rhomberg等人報告，全球100餘家醫學中心10年(1999-2008年)間的抗藥性監測結果，顯示革蘭陰性桿菌抗藥性有逐年升高之趨勢，尤其以 β -內醯胺類及氟喹諾酮類明顯，如enterobacteriaceae spp對ceftriaxone sodium(Rocephin)的抗藥性從10.7%升至86%，對piperacillin-tazobactam的抗藥性從2.3%升至6.0%，對ciprofloxacin的抗藥性從3.7%升至17.8%，對tobramycin的抗藥性從1.7%升至8.8%，*Acinetobacter baumannii*對imipenem的抗藥性從10.0%升達47.9%等等¹⁸。

超級細菌的傳播

超級細菌主要經由親密接觸而傳播開來，在某些免疫抵抗力較低的人口群中易被感染而發病，但對一般人口群則危害較少。基本上，NDM-1幾乎可以跨越不同的菌種，而廣泛存在於各種細菌的質體(plasmid)中，

並在細菌中自由複製及移動，其具有快速傳播及隨時變異的潛能，在臨床上除替加環素(tigecycline)、磷霉素(fosfomycin)及多粘菌素(polymyxin)外¹⁹，對所有抗生素已存有不同程度的抗藥性，如在臨床上Pseudomonas aeruginosa由改變細胞膜的通透性，來阻止penicillin類藥物的進入，而結核桿菌則通過改變體內蛋白質結構，來阻止抗生素與之結合。

2009年，英國已出現NDM-1感染病例，其中有一些病例因此而死亡，並發現其中大部分的NDM-1感染都與曾前往印度或巴基斯坦等南亞國家旅行或接受當地治療有關，有些攜帶NDM-1的大腸桿菌感染，會導致許多病人出現尿路感染及敗血症。目前，在全球各地已有170多人感染此種超級細菌，並蔓延至美國、加拿大、澳洲、比利時、荷蘭及日本。在英國已有5人死亡，在比利時有1人死亡，在香港亦有1例發生。2010年9月初，日本報導有46名患者感染超級細菌，有9例死亡患者確定與NDM-1細菌感染有關，其中70%以上超過60歲。英國學者通過基因檢測，繪製出超級細菌MRSA在各大洲間的傳播路線圖，並對細菌基因組進行完整分析，整理出世界各地MRSA超級細菌的家族譜系圖，並由此追溯在1997年葡萄牙所暴發的MRSA疫情是從巴西地區傳播而來的。

超級細菌的研究

1961年，MRSA首次發現於的英國以來，其在世界各地廣泛地傳播開來。最近，通過基因檢測分析泰國醫院裡的MRSA傳染情況，顯示不同患者體內細菌間的關係，與其所安置的

病房有關，經由此種方法可分析病患間的細菌傳播路線。

為了對付在非洲肆虐的超級細菌金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)，2010年6月24日德國薩爾大學、弗萊堡大學等眾多大學及研究機構以及非洲莫三比克、坦桑尼亞及加蓬研究機構，將在未來攜手合作，研究這一病菌在非洲大陸的散佈情況，以期進一步並研發治療超級細菌之方針。

英國每年有1600多人死於MRSA超級細菌。目前科學家們正在研發一種治療MRSA傳染病的藥物，以期能在未來應用於臨床上；其主要是將一種凝膠塗入鼻孔內來殺死超級細菌。最近，英國政府傳染病專家提出警告，由於醫院抗生素的濫用，而促使包括MRSA及艱難梭菌(Clostridium difficile)在內的超級細菌之衍生越來越多。

2009年，英國Destiny Pharma公司研發一種代號為XF-73的新藥，其在實驗室測試中能消滅5種最常見的MRSA；其殺菌作用的機制不同於抗生素，因抗生素會隨著MRSA抗藥性的增強，會變得越來越無效，但XF-73新藥即使在使用55次後，也未發現細菌抗藥性的出現。目前，該公司正在進行人體藥物測試中²⁰。

2010年9月17日，日本北裡大學名譽教授梅山秀明所率領的研究小組宣稱，研究小組已繪製出含NDM基因的超級細菌立體結構圖，以開展超級細菌靶標確證及感染機制研究、抗超級細菌藥物篩選模型建立以及抗超級細菌化合物設計與篩選，以期開發出殺滅超級細菌的新藥³。

超級細菌的預防

目前主要攜帶NDM-1的細菌已知的有 *Escherichia coli* 及 *Klebsiella pneumoniae*，其主要是通過接觸及胃腸道感染，雖然多種抗生素對之無效，但其仍然是可以防範的，其中包括有勤洗手、嚴格消毒、注意隔離、不吃不潔食物，以阻止細菌的手-口傳播途徑，如此就能有效預防NDM-1細菌的傳播開來。

超級細菌是否會引起大規模的暴發流行？也是大家所關注的問題。基本上，細菌能引起大規模的暴發感染，必須具備有下述兩個必要的條件，其一是個體不具任何抵抗力，其二是細菌本身毒力很強。目前來說，這兩個條件都不具備，因此，超級細菌大規模暴發流行的可能性也不大，一般民眾也不需要過度恐慌。超級細菌的傳播速度較為局限，主要亦以院內感染為主，發現的病例則以皮膚接觸、手術開刀甚至旅遊而被感染為主。雖然超級細菌對多種抗生素具有抗藥性，但有些抗生素如 tigecycline 或 polymyxin 仍有療效，而前者於 2005 年由美國 FDA 批准上市，用於 18 歲以上成人複雜皮膚及軟組織感染、腹內感染等，但不適於兒童及孕婦或是正在哺乳的婦人中使用，但在臨床上不建議使用於細菌血症、尿路感染以及中樞神經感染，其主要的不良反應有噁心及嘔吐。

後語

基本上，濫用抗生素、過度使用抗生素及不當使用抗生素，是導致超級細菌崛起的主要原因。在抗生素誕生之初，其曾經是殺菌

的神奇武器，但細菌也逐漸進化出抗藥性的突變種。近年來，屢屢出現能抵抗多種抗生素的超級細菌，由於新型抗生素的研發速度相對較慢，對付超級細菌已經成為現代醫學面臨的一個難題。

由流行病的探討，美英等國的醫院抗生素使用率僅在 22-25% 之間，而台灣地區則屬於抗生素使用較多的區域，甚至亦是存有濫用抗生素問題的國家之一。由過去近數十年來的超級細菌衍生的歷程，醫界學者不難預見在未來必定會有更多的超級細菌會被發現，而這也是微生物抗藥性變異的必然經歷的途徑，其產生速度更取決於抗生素所接觸的濃度及頻率。

基本上，研發一種新的抗生素一般得花上 10 年以上的時間，才得以訴之於臨床實際上的使用；所以臨床醫師應盡量延遲細菌對敏感抗生素產生抗藥的時間，使得抗生素不要在短時間內出現抗藥性，就是「合理使用抗生素」的最高原則。反之，如果我們不能有效遏止病患濫用抗生素以及醫師節制使用抗生素，以達延緩超級細菌衍生的目的，則人類只能再次經歷「前抗生素時代」(pre-antibiotic era) 的窘境甚至災難了。由於這類抗藥性細菌的產生及基因變異與濫用抗生素有關，因此必須再次強調患者應在醫生的指導下慎用及合理使用抗生素的重要性。

超級細菌不是傳染病，不會直接攻擊人類。目前來看，這種病菌的致病力並不強，與普通大腸桿菌差不多，只是感染後很難治療。現在這種病菌感染主要是在醫院，即患者容易被感染，而對具有正常抵抗力的人口群並沒有

太大的威脅及風險，只有個體在抵抗力下降時才可能會被感染。此外，在臨床上瞭解MRSA的實際流行情況，以及切斷傳染源與其傳播途徑更是控制MRSA傳播感染的根本之策。再者，闡明MRSA的抗藥機制，以進一步開發新的抗生素，也是最終控制MRSA感染的近期未來研究的方向；此外，加強醫護人員對MRSA流行病的研究及其感染的認識，對控制MRSA感染更具有其基本的臨床意義。

參考文獻

1. Pitout JD: The latest threat in the war on antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 578-9.
2. Bhatia R, Narain JP: The growing challenge of antimicrobial resistance in the South-East Asia Region-Are we losing the battle? *Indian J Med Res* 2010; 132: 482-6.
3. Gorwitz RJ, Jernigan DB, Jernigan JH, and Participants in the CDC-Convended Experts' Meeting on Management of MRSA in the Community. 2006. Strategies for clinical management of MRSA in the community: summary of an experts' meeting convened by the Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa_ca.html.
4. Kotilainen P, Routamaa M, Peltonen R, et al: Elimination of epidemic methicillin-resistant staphylococcus aureus from a university hospital and district institutions Finland. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 169-75.
5. Simor AE, Agostini MO, Bryce E, et al: Laboratory characterization of methicillin-resistant staphylococcus aureus in Canadian hospital results of 5 years of national surveillance, 1995-1999. *J Infect Dis* 2002; 186: 652-60.
6. Cespedes C, Miller M, Quagliarello B, et al: Differences between staphylococcus aureus isolate from medical and nonmedical hospital personnel. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2594-7.
7. Airesde Sousa M, Crisostomo M I, Sanches I S, et al: Frequent recovery of a single clonal type of multidrug-resistant staphylococcus aureus from patients in two hospital in Taiwan and China *J Clin Microbiol* 2003; 41: 159-63.
8. Wang JT, Chen YC, Yang TL, et al: Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant staphylococcus aureus in Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 42: 199-203.
9. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, et al: Vancomycin - resistant staphylococcus aureus isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 275-80.
10. Sievert D M, Boulton M L, Stoltman G, et al: Staphylococcus aureus resistant to vancomycin-United States, 2002. *MMWR*

- Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51: 567.
11. Deshpande P, Rodrigues C, Shetty A, et al: New Delhi Metallo-beta lactamase (NDM-1) in Enterobacteriaceae: treatment options with carbapenems compromised. J Assoc Physicians India 2010; 58: 147-9.
 12. Kumarasamy K, Toleman MA, Walsh TR, et al: Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis 2010; 10: 597-602.
 13. Poirel L, Lagrutta E, Taylor P, et al: Emergence of metallo- β -lactamase NDM-1-producing multidrug-resistant *Escherichia coli* in Australia. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 4914-496.
 14. Raghunath D: New metallo β -lactamase NDM-1. Indian J Med Res 2010; 132: 478-81.
 15. Livermore DM: Antibiotic resistance in staphylococci. J Antimicrob Agents 2000; 16(suppl1): 3.
 16. Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al: Characterization of a new metallo-beta lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *K. pneumoniae* sequence type 14 from India. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 5046-54.
 17. Nordmann P, Cuzon G, Naas T: The real threat of *K. pneumoniae* carbapenemase producing bacteria. Lancet Infect Dis 2009; 9: 228-36.
 18. Rhomberg PR, Jones RN: Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10-year experience in the United States(1999-2008). Diagn Microbiol Infect Dis 2009; 65: 414-26.
 19. Souli M, Kontopidou FV, et al: In vitro activity of tigecycline against multiple-drug-resistant, including pan-resistant, gram-negative and gram-positive clinical isolates from Greek hospitals. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3166-9.
 20. Ooi N, Miller K, Hobbs J, et al: XF-73, a novel antistaphylococcal membrane-active agent with rapid bactericidal activity. J Antimicrob Chemother 2009; 64: 735-40. 