

抗藥性新知

廖俊星 醫師

細菌在地球已經存在了幾億年的時間，跟人類相比，細菌可以利用它簡單的基因在不同的環境下生存，比起人類來有更強的適應力，人類對微生物的瞭解在最近的一百多年有了快速的進展，自從盤尼西林問世，後續又有許多不同種的抗生素被發現與應用，曾經一度人們以為微生物引起的感染對人類不再是重要的威脅，然而以盤尼西林為例，在它問世之後短短的幾年內金黃色葡萄球菌就開始對盤尼西林產生抗藥性，現階段台灣百分之九十五以上金黃色葡萄球菌都對盤尼西林有抗藥性。這樣的抗藥性早期只局限在醫院的環境中，現在卻慢慢地進入我們的社區，這是一個很危險的發展，因為一旦連從社區來的病人身上常有抗藥性細菌引起的感染，醫師就不得不使用後線的抗生素，如此一來，抗藥性的問題只會日益惡化。

除了金黃色葡萄球菌外，去年在全球引起軒然大波帶有NDM-1基因的大腸桿菌細菌也是很明顯的例子，大腸桿菌是尿道跟腹腔感染最常見的細菌，傳統上我們可以使用第一代的頭孢子素(cephalosporin)加以治療，然而在十年前，大腸桿菌對第一代的頭孢子素的抗藥性就快速增加，因此醫師開始使用第三代的頭孢子素來治療大腸桿菌，然而在抗生素的使用之下，細菌為了生存就會篩選出具有抗藥性的菌株，在接下來的幾年內，第三代的頭孢子素大量使用，同時間大腸桿菌對第三代的頭孢子素抗藥性也直線上升，目前在台灣大腸桿菌對第三代的頭孢子素有抗藥性的機率約為百分之十五到二十，針對這些病患，醫師就必須使用最後一線的碳青黴烯抗生素(carbapenem)來加以治療，不到幾年的時間內，對碳青黴烯抗生素有抗藥性的細菌如雨後春筍般不斷出現，早期這樣的抗藥性只在一些院內感染的細菌如綠膿桿菌或是鮑氏不動桿菌被發現，但是這種抗藥性的基因可以透過一些傳播方式，將這樣的抗藥性傳播到一些常見的細菌，如大腸桿菌或克雷白氏桿菌，因此現在在某些國家社區的大腸桿菌，對最後一線的碳青黴烯抗生素也產生了抗藥性，而NDM-1只是造成碳青黴烯抗生素抗藥性諸多基因中的一種，在各國的報導中，還有一些其他的基因也可以造成碳青黴烯抗生素的抗藥性，我們可以預期在未來的幾年內碳青黴烯抗生素抗藥性可能也會持續上升。

除了臨床上重要的盤尼西林與頭孢子素兩大類抗生素外，喹諾酮(quinolone)也是臨床上相當重要的抗生素，這類的藥物問世已有30年的時間，因為它直接作用在細菌的DNA合成，因此對很多的細菌都有很好的療效，甚至可以被利用來治療肺結核。然而在廣泛地使用下，抗藥性逐漸地上昇，也影響了喹諾酮的使用範圍，在早期的20年中，喹諾酮的抗藥性主要都是由染色體上的變化所造成，然而在10年前，質體所造成的喹諾酮抗藥性(qnr protein)開始被發現，在短短的10年內，相關的研究不斷地被發表，質體因為容易在細菌間傳播，所以，質

體所造成的抗藥性往往比染色體的變化更容易傳播。

雖然國外有不少關於質體所造成的喹諾酮抗藥性的研究，但是這些由質體所造成抗藥性的危險因子與臨床表現的報告卻相當稀少，克雷白氏桿菌是台灣重要的致病菌，不論是社區感染或是院內感染。在最近 10 年內，克雷白氏桿菌對頭孢子素的抗藥性也不斷地上升，針對頭孢子素有抗藥性的克雷白氏桿菌，喹諾酮是一個重要的替代抗生素，我們利用過去在亞東醫院收集的克雷白氏桿菌菌株，來瞭解質體所造成的喹諾酮抗藥性在克雷白氏桿菌的分布及病患的臨床表徵與危險因子。

在我們一年收集的 227 個菌株中，我們先針對不同種喹諾酮最低抑菌濃度 (MIC) 進行的測試，然後再從中挑選有喹諾酮抗藥性的菌株 (ciprofloxacin MIC $\geq 0.12\text{mg/L}$, 24 株)，加上對喹諾酮不具抗藥性的菌株 (MIC $\leq 0.06\text{mg/L}$, 72 株)，利用聚合酶連鎖反應檢驗這些菌株是否帶有質體所造成的喹諾酮抗藥性基因 (qnr)，結果發現在這些菌株中，3.9% 的菌株帶有 qnr (qnrB2 1.3%、qnrB4 1.3%、qnrS1 1.3%)，帶有 qnr 基因的危險因子包括院內感染菌株、臥床的病患、最近 3 個月內有手術的病患、非 K1/K2 基因型的菌株、跟之前一年內有抗生素使用的病患。相對於 ciprofloxacin MIC $\geq 0.12\text{mg/L}$ 跟先前的喹諾酮使用有顯著的相關性，qnr 基因的存在卻是與先前頭孢子素的使用有顯著的相關性，這樣的發現是第一次在文獻中被報告，可能的原因在於 qnr 的基因跟頭孢子素的抗藥性基因是位在相同的質體上，因此 qnr 的存在與頭孢子素的使用存在著很強的關連性，整體而言，得到帶有 qnr 基因的克雷白氏桿菌感染的死亡率只有些微的上升。

由以上的介紹我們可以知道，抗藥性的產生與抗生素的使用存在著緊密的關係，因此謹慎且正確地使用抗生素是全球都在努力的方向。具體作法包括，減少門診抗生素不當的使用 (特別是上呼吸道病毒感染)，手術預防性抗生素使用適當的藥物及縮短預防性抗生素使用的時間，院內後線抗生素的適當使用與管理等。同時，我們也必須好好地管制這些抗藥性細菌，以避免它們在我們的環境中傳播，重要的措施包括接觸病患及其環境後多洗手，加強環境的消毒，減少不必要醫院的進出等。特別是當我們面對身上有抗藥性菌株的病人時，不要忘記，最簡單的洗手可以保護自己也可以保護別人。整個生物的生態環境是一個動態平衡，只要我們盡一份自己的努力，也許在將來我們能夠看到抗藥性細菌的減少，你我的健康才會多一份保障。