

碳青黴烯抗藥性威脅崛起 – 全球與台灣現況

林邑璵¹¹ 臺北榮民總醫院, 臺北, 臺灣

壹、前言

腸道菌屬 (Enterobacteriaceae) 是一種常見於社區及院內感染的革蘭氏陰性菌, 臨床上造成病症的菌種大多為克雷伯氏桿菌屬 (*Klebsiella spp.*) 或大腸桿菌 (*Escherichia*), 以往使用第三代 cephalosporins 抗生素就能控制感染, 但細菌得到外來的水解酵素 ESBLs (Extended-spectrum β -lactamases) 破壞第三代 cephalosporins 結構, 使藥物失效並產生抗藥性, 此時醫師會使用後線藥物 carbapenem 類抗生素, 為另一種強力的廣效型 β -lactam 藥物, 用來抑制對第三代 cephalosporins 產生抗藥性的腸道菌屬, 但近年來愈來愈多腸道菌對 carbapenem 的感受性降低, 世界衛生組織已聲明對 carbapenem 具抗藥性的腸道菌屬 (Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, 以下簡稱 CRE) 是最迫切需要新藥的菌株之一。

貳、CRE 介紹

CRE 定義為對任一種 carbapenem 無感受性的腸道菌屬, 其產生抗藥性的機轉可分為兩

大類, 一種是細菌帶有水解酵素 ESBL 或 AmpC 乙內醯胺酶 (Amp-C β -lactamase) 合併外膜蛋白遺失 (porin loss), 但此種 CRE 菌株通常生長力以及適應力較差, 對 carbapenem 的最小抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 也較低; 另一種機轉則是細菌帶有著 carbapenemase 水解酶, 又稱為 CPE (Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae), 臨床上不僅死亡率高且 MIC 也高, 大多數的菌株對 meropenem 的 MIC ≥ 16 mg/L, 依照製造不同 carbapenemase 的基因又分為不同 class (表一), 不同 class 的 carbapenemase 對 carbapenem 的水解能力不同¹, 新的抗生素對不同 class 的 carbapenemase 的效果也不同, 例如 class B 的 carbapenemase, ceftazidime-avibactam 對它是沒有抑制效果的, 而 ceftazidime-avibactam 可以抑制 class D 的 carbapenemase, 但是 imipenem-relebactam, meropenem-vaborbactam 不能抑制 class D 的 carbapenemase, 因此根據細菌的抗藥基因不同對症下藥是精準醫學很重要的一環。由於研究顯示不產生 carbapenemase 的 CRE (non-CPE CRE) 經常是抗生素選擇壓力而產生的自身突變, 若先前用過 carbapenem 的病人長出 non-CPE CRE

通訊作者: 林邑璵 醫師

電話: 02-28712121

地址: 112 台北市北投區石牌路二段 201 號

Class	Acronym(common variants)	Involved species	Carbapenem resistance	In vitro active therapy option
A	KPC-(KPC-2, KPC-3)	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E.coli</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>	+++	Ceftazidime-avibactam, Imipenem-relebactam, Meropenem-Vaborbactam
B	NDM(NDM-1)	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E.coli</i> , <i>Enterobacter spp.</i>	+++	
B	IMP(IMP-1),	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E.coli</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> ,	+	Aztreonam, Aztreonam-avibactam
	VIM(VIM-1, VIM-2)	<i>Citrobacter spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Morganella spp.</i>	+	
D	OXA(OXA-48)	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E.coli</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Proteus spp.</i>	++	Ceftazidime-avibactam

表一．腸道菌的不同 β -lactamases 的 Ambler class

細菌的風險較高²⁻³，因此慎選抗生素應可減少 non-CPE CRE 產生。

歐洲抗微生物藥敏試驗委員會 (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Test, EUCAST) 2019 年新定義認為 imipenem 的 MIC ≤ 2 mg/L 為具感受性 (susceptible)，而美國臨床與實驗室標準學會 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 則在 2012 年下修 MIC 定義，imipenem MIC ≤ 1 mg/L 才具有感受性⁴，另外，由於部分腸道菌 (*Providencia spp.*、*Proteus spp.* 及 *Morganella morganii*) 天生對 imipenem 有較高抗藥性，因此 MIC 切點較低， ≤ 0.125 mg/L 才算有感受性⁵。目前臨床上治療 CRE 常見的藥物包含 gentamicin, amikacin, fosfomycin, tigecycline 和 colistin，colistin 是目前使用最多也是治療的主力，新的 β -lactamase 抑制劑合併 β -lactam 則是目前最被認同的治療藥物，它不具有 colistin 的腎毒性，菌株的感受性皆達 90% 以上，許多的

研究也顯示 ceftazidime-avibactam 在療效上是勝過 colistin 的。

參、CRE 的流行病學

CRE 以 *Klebsiella pneumoniae* 最多。文獻上關於 CRE 的報告以及流行病學，大部分來自 CPE，又以產生 KPC 的 CPE 為主。在 CPE 中擁有 Class A 的 KPC 水解酶之菌株以美國及歐洲為主，最難治療的帶有 class B NDM 基因的菌株則為印度最多，帶有 Class D 的 OXA-48 基因的菌株則主要出現在地中海地區⁶，但以上三種不同抗藥基因的菌株都已經在台灣出現，目前以帶有 KPC 的 *Klebsiella pneumoniae* 為主，而在歐美大規模流行可能源自於院內傳播、腸道帶菌或未明的多重機轉⁷⁻⁹，根據台灣疾管署統計，2018 年醫學中心加護病房感染 CRE 比例達 23%，其中 *E. coli* 對 carbapenem 有抗藥性比例占 5%，carbapenem resistant *K. pneumoniae*(CRKP) 則高達 41%，全台感染

CPE 比例從 2012 的 24% 至 2017 遽增到 46%¹⁰，亞洲地區的中國、韓國和新加坡感染 CRE 比例也急遽上升，且都以帶有 KPC 基因片段為主，NDM、OXA-48 變異次之¹⁰⁻¹²；CRE 也是發展中國家的重要感染死因¹³，因此它已經是全球都很重視的問題。

由於帶有 carbapenemase 的菌種可藉由質體 (plasmid) 水平傳遞抗藥基因，因此造成 CRE 在全球快速的傳播¹⁴，從基因序列分析得知 CRKP 中序列分型 ST258 為歐美流行的主要菌株，ST258 又分兩個分化枝 (clade)，clade 1 主要帶有 KPC2，clade 2 則主要帶有 KPC3。而台灣則以 ST11 為主要的菌株序列分型，clade 1 大多含有 KPC2，clade 2 則帶有 OXA-48，2019 年盧教授研究也發現帶有 OXA-48 的 CRE 除了以往的質體傳遞，OXA-48 抗藥基因現在可以插入到染色體 (chromosome)，因此可能會具有更強的適應性及傳染力¹⁵。

肆、高毒性 (hypervirulent) 的多重抗藥腸道菌

Klebsiella pneumoniae 有兩種病理型態 (pathotype)，台灣特有的高毒性菌株 (hypervirulent) 其帶有高毒性質體，此類菌株常引起社區的肝膿瘍、腦膜炎，甚至會造成全身散發性感染，但此種菌除了對 ampicillin 無感受性以外，其他抗生素皆有效，除了台灣外，此類菌株分佈以亞洲為主，在歐美目前也越來越常出現，而另一種典型的菌株 classic *K. pneumoniae* 則大多造成院內感染且具多重抗藥性，此種菌株也廣泛分布於全球。這兩種病理型態可依基因型來區分，高毒性菌株的高毒性質體常帶有

rmpA, rmpA2, iroB, iucA, peg-344 等基因，但近年香港理工大學在中國發現有屬於 classic ST11 的 CRKP 同時帶有 rmpA2，此菌既抗藥又有高毒性質體，因此稱為 carbapenem-resistant hypervirulent strain，也造成了病人很高的死亡率¹⁶，這篇研究說明了毒質體和抗藥性菌株得以雙向交流的嚴重性。臺北榮總研究也發現 2013 年曾有一名病人感染此種高毒性且帶有 KPC-2 的 *Klebsiella pneumoniae*¹⁷。Nature Microbiology 期刊發表的研究指出媒介高毒性的質體也會和抗藥性基因結合¹⁸，除了德國和英國陸續有案例報告之外¹⁹⁻²⁰，2019 年中國國內有高達 1/3 的 CRE 菌株帶有高毒性質體²¹，在美加地區、新加坡也有感染同時具高抗藥性和高毒性質體的菌株²²⁻²⁴，雖然目前體外研究顯示此類菌株對 ceftazidime-avibactam、tigecycline 和 colistin 仍具有感受性，此類高毒且高抗的菌株仍是未來棘手的問題。

伍、腸道菌叢的 Carbapenem-resistant *K. pneumoniae* (CRKP)

2017 年 Gorrie 等人發表的研究發現醫院內感染多重抗藥性 *K. pneumoniae* 的病人多半是來自腸道內生性菌株²⁵，而這些自身帶有抗藥性菌株的病人易在 45 天內發展成菌血症，為了找出危險因子以便於評估感染 CRE 風險高低，以色列建立了 Giannella risk score，風險因子包含轉入加護病房、侵入性腹部處置、接受放化療或是糞便移生 (colonization)²⁶，西班牙將此評估工具轉換成入院篩檢流程圖，根據病人是否有 CRKP 菌叢計算 Giannella 分數，≥ 7 分定義為高

風險，若有疑似感染者再根據 INCREMENT-CPE score 評估預後，選擇合適的藥物²⁷。以色列研究指出病人帶菌時程至少一個月，住院中不建議解除隔離，三個月後約 35% 病人會降低菌量，值得注意的是，即使檢測不到菌株，未來仍可能會復發²⁸。不過，雖內生性帶有 CRE 菌株為未來感染的高風險族群，歐洲臨床微生物與感染性疾病學會 (ESCMID) 與聯合歐洲感染控制委員會 (EUCIC) 因證據不足而並未鼓勵服用藥物來移除腸道中的抗藥性菌株 (decolonization)，但並不代表這個觀念不可行，主因是沒有足夠的證據來證明這方法的療效²⁹。而腸內微菌菌叢與 CRKP 的關聯性研究尚未有結論，也是未來研究的熱門課題。

陸、結語

Carbapenem 抗藥性問題日益嚴峻，透過瞭解抗藥性機轉、流行病學及危險因子，希望達到預防 CRE 傳播及合理使用抗生素的目的，除了新藥的引進外，醫療機構和長照中心也應強化感控措施的落實，隨著國與國交流頻繁，CRE 感染防治需要動員全球的醫療照護者，才能減少它對人類健康的危害。

參考文獻

1. Durante-Mangoni, E., Andini, R., & Zampino, R. (2019). Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clinical Microbiology and Infection*.
2. Schwaber, M. J., & Carmeli, Y. (2013). An ongoing national intervention to contain the spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clinical Infectious Diseases*, 58(5), 697-703.
3. Marimuthu, K., Ng, O. T., Cherng, B. P. Z., Fong, R. K. C., Pada, S. K., De, P. P., ... & Ang, M. L. T. (2019). Antecedent Carbapenem Exposure as a Risk Factor for Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(10), e00845-19.
4. Patel, J. B., Cockerill, F. R., & Bradford, P. A. (2015). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-fifth informational supplement.
5. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters -. (Version 8.0); 2018
6. Bonomo, R. A., Burd, E. M., Conly, J., Limbago, B. M., Poirel, L., Segre, J. A., & Westblade, L. F. (2017). Carbapenemase-producing organisms: a global scourge. *Clinical Infectious Diseases*, 66(8), 1290-1297.
7. David, S., Reuter, S., Harris, S. R., Glasner, C., Feltwell, T., Argimon, S., ... & Aspbury, M. (2019). Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread. *Nature microbiology*, 4(11), 1919-1929.
8. Cerqueira, G. C., Earl, A. M., Ernst, C. M., Grad, Y. H., Dekker, J. P., Feldgarden, M., ... & Zeng, Q. (2017). Multi-institute analysis of carbapenem resistance reveals remarkable diversity, unexplained mechanisms, and limited clonal outbreaks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(5), 1135-1140.
9. Cerqueira, G. C., Earl, A. M., Ernst, C. M., Grad, Y. H., Dekker, J. P., Feldgarden, M., ... & Zeng, Q. (2017). Multi-institute analysis of carbapenem resistance reveals remarkable diversity, unexplained mechanisms, and limited clonal outbreaks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(5), 1135-1140.
10. Wang, Q., Wang, X., Wang, J., Ouyang, P., Jin, C., Wang, R., ... & Zhang, F. (2018). Phenotypic and genotypic characterization of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: data from a longitudinal large-scale CRE study in China (2012–2016). *Clinical Infectious Diseases*, 67(suppl_2), S196-S205.
11. Park, J. W., Lee, H., Park, S. Y., & Kim, T. H. (2019). Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infection in the Republic of Korea. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 8(1), 48.
12. Marimuthu, K., Venkatachalam, I., Khong, W. X., Koh, T. H., Cherng, B. P. Z., Van La, M., ... & Pada, S. K. (2017). Clinical and molecular epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among adult inpatients in Singapore. *Clinical Infectious Diseases*, 64(suppl_2),

- S68-S75.
13. Stewardson, A. J., Marimuthu, K., Sengupta, S., Allignol, A., El-Bouseary, M., Carvalho, M. J., ... & Owusu-Ofori, A. K. (2019). Effect of carbapenem resistance on outcomes of bloodstream infection caused by Enterobacteriaceae in low-income and middle-income countries (PANORAMA): a multinational prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(6), 601-610.
 14. Lai, Y. C., Lu, M. C., & Hsueh, P. R. (2019). Hypervirulence and carbapenem resistance: two distinct evolutionary directions that led high-risk *Klebsiella pneumoniae* clones to epidemic success. *Expert review of molecular diagnostics*, 19(9), 825-837.
 15. Lu, M. C., Tang, H. L., Chiou, C. S., Wang, Y. C., Chiang, M. K., & Lai, Y. C. (2018). Clonal dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: two distinct sub-lineages of sequence type 11 carrying blaKPC-2 and blaOXA-48. *International journal of antimicrobial agents*, 52(5), 658-662.
 16. Gu, D., Dong, N., Zheng, Z., Lin, D., Huang, M., Wang, L., ... & Chen, S. (2018). A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study. *The Lancet infectious diseases*, 18(1), 37-46.
 17. Huang, Y. H., Chou, S. H., Liang, S. W., Ni, C. E., Lin, Y. T., Huang, Y. W., & Yang, T. C. (2018). Emergence of an XDR and carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain in Taiwan. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(8), 2039-2046.
 18. Yang, X., Chan, E. W. C., Zhang, R., & Chen, S. (2019). A conjugative plasmid that augments virulence in *Klebsiella pneumoniae*. *Nature Microbiology*, 1-5.
 19. Roulston, K. J., Bharucha, T., Turton, J. F., Hopkins, K. L., & Mack, D. J. (2018). A case of NDM-carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* sequence type 23 from the UK. *JMM case reports*, 5(9).
 20. Becker, L., Kaase, M., Pfeifer, Y., Fuchs, S., Reuss, A., von Laer, A., ... & Werner, G. (2018). Genome-based analysis of Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates from German hospital patients, 2008-2014. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7(1), 62.
 21. Zhang, Y., Jin, L., Ouyang, P., Wang, Q., Wang, R., Wang, J., ... & Wang, H. (2019). Evolution of hypervirulence in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China: a multicentre, molecular epidemiological analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.
 22. Karlsson, M., Stanton, R. A., Ansari, U., McAllister, G., Chan, M. Y., Sula, E., ... & Rasheed, J. K. (2019). Identification of a Carbapenemase-Producing Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Isolate in the United States. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(7), e00519-19.
 23. Mataseje, L. F., Boyd, D. A., Mulvey, M. R., & Longtin, Y. (2019). Two Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Isolates Producing a blaKPC-2 Carbapenemase from a Canadian Patient. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(7), e00517-19.
 24. Octavia, S., Kalisvar, M., Venkatachalam, I., Ng, O. T., Xu, W., Sridatta, P. S. R., ... & Lin, R. T. (2019). *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella quasipneumoniae* define the population structure of bla KPC-2 *Klebsiella*: a 5 year retrospective genomic study in Singapore. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(11), 3205-3210.
 25. Gorrie, C. L., Mirčeta, M., Wick, R. R., Edwards, D. J., Thomson, N. R., Strugnell, R. A., ... & McGloughlin, S. A. (2017). Gastrointestinal carriage is a major reservoir of *Klebsiella pneumoniae* infection in intensive care patients. *Clinical Infectious Diseases*, 65(2), 208-215.
 26. Amit, S., Mishali, H., Kotlovsky, T., Schwaber, M. J., & Carmeli, Y. (2015). Bloodstream infections among carriers of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: etiology, incidence and predictors. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(1), 30-34.
 27. Cano, A., Gutiérrez-Gutiérrez, B., Machuca, I., Gracia-Ahufinger, I., Pérez-Nadales, E., Causse, M., ... & Martínez-Martínez, L. (2017). Risks of Infection and Mortality Among Patients Colonized With *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Validation of Scores and Proposal for Management. *Clinical Infectious Diseases*, 66(8), 1204-1210.
 28. Solter, E., Adler, A., Rubinovitch, B., Temkin, E., Schwartz, D., Ben-David, D., ... & Schwaber, M. J. (2018). Israeli national policy for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae screening, carrier isolation and discontinuation of isolation. *infection control & hospital epidemiology*, 39(1), 85-89.
 29. Tacconelli, E., Mazzaferri, F., de Smet, A. M., Bragantini, D., Eggimann, P., Huttner, B. D., ... & Schwaber, M. J. (2019). ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. *Clinical Microbiology and Infection*.