

ESBL 暗影來襲：臨床醫師應如何面對

盧敏吉¹

¹中國醫藥大學附設醫院，臺中，台灣

壹、前言

由於抗生素的使用越發廣泛，抗藥性問題儼然成為感染症治療的重大難題，例如 MRSA(Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*) 在社區的比例上升，用於治療 MRSA 及 VRE(Vancomycin-Resistant Enterococci) 的抗生素也逐漸出現抗藥性，多重抗藥性的綠膿桿菌、鮑氏不動桿菌出現、ESBLs (Extended-spectrum β -lactamases，以下簡稱 ESBLs) 的比例增加等等。今天要討論的內容主要著重在 ESBLs 的介紹、過去與現在的流行病學，以及該如何改善現今的抗藥性菌株情況，進而使醫療環境更進步，並整理亞洲、歐洲、美國的分佈現況。

貳、ESBLs 介紹

β -lactamase 於 1940 年代被發現，1960 年代發現其基因可以藉由質體 (plasmid) 進行移轉。過去抗生素的使用，有八成的情況會使用 β -lactams 類的抗生素，如 penicillin 類或 cephalosporin 類，現今由於 carbapenem 類的使用，使得抗藥性菌種增加，雖然環境菌種 (如綠膿桿菌等) 可以藉由手部衛生、抗生素管制、環境清消等管制措施來防堵，但 TEM、SHV 等突變的 ESBLs 常見於腸道菌種 (如 *E. coli*)，可能潛藏在病人體內，藉由侵入性器械、長照機構傳播，變成感染管制的一大難關。ESBLs 於 1980 年代出現，至今已經發現超過五百種基因型，初期 TEM-1 僅對前線藥物具有抗藥性，而後出現的基因型對於三代、四代的 cephalosporin 皆有抗藥性；至 1990 年代，多重抗藥性菌株及能產生 carbapenemase 的革蘭氏陰性菌已經越來越多，其 Ambler 分類如表一¹。

通訊作者：盧敏吉 醫師
電話：04-22052121
地址：404 台中市北區育德路 2 號

Ambler (molecular) class	Bush & Jacoby group(2009)	Substrate/target	Inhibition profile		Member examples
			Clavulanic acid	Tazobactam	
A	2a	Penicillins	Yes	No	PC-1
	2b	Penicillins, some of the 1 st -generation cephalosporin	Yes	No	TEM-1, TEM-2,SHV-1
	2be	Extended spectrum cephalosporin, monobactam	Yes	No	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PET-1, VEB-1
	2br	Penicillins	No	No	TEM-30, SHV-10
	2ber	Extended spectrum cephalosporin, monobactam	No	No	TEM-50
	2c	Carbenicillin	Yes	No	PSE-1, CARB-3
	2ce	Carbenicillin, cefepime	Yes	No	RTG-4
	2e	Extended spectrum beta-lactams	Yes	No	CepA
	2f		Changing	No	KPC-2, 1M1-1, SME-1
	B	3a	Carbapenems	No	Yes
3b		Carbapenems	No	Yes	CphA, Sfh-1
C	1	Cephalosporins	No	No	AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
	1e	Cephalosporins	No	Yes	GCI, CMY-37
D	2d	Cloxacillin	Changeable	No	OXA-1, OXA-10,
	2de	Extended spectrum cephalosporin	Changeable	No	OXA-11, OXA-15
	2df	Carbapenems	Variable	No	OXA-23, OXA-48

表一. 多重抗藥性菌株 Ambler 分類

若將常見的 ESBLs 與 Amp C 酵素進行比較 (如表二)，值得注意的是 carbapenem 對兩者皆是有敏感性的，這也是近年來其使用量上升的原因之一。

ESBLs	AmpC
Spectrum “extended” from parent enzyme	Spectrum not “extended,” although may be basal or hyperproducing level
Susceptible to cefotetan	Resistant to cefotetan
Inhibited by clavulanate	Not inhibited by clavulanate
Can hydrolyze cefepime at high inoculum	Hydrolyzes cefepime poorly
Carbapenem susceptible	Carbapenem susceptible

表二 . ESBLs 與 AmpC 酵素比較表

過去研究中治療嚴重感染且為 ESBLs 抗藥性菌株的病人，其使用 cefepime 有一定治療失敗的風險，尤其在菌落量增加時，其 MIC 的數值會遽增，使得抗生素失效 (如表三)²。其他研究則指出，相對於非 ESBLs 的菌種，使用 carbapenem 治療 ESBLs 菌種感染的病人比例做為第一線用藥的比例較高，但得到適合抗生素的整體比例卻較低，顯示目前治療上的困境³。

Antibiotics (MIC)	Inoculum	
	10 ⁵	10 ⁷
Cefotaxime	2	256
Ceftazidime	1	32
Cefepime	0.5	>128
Meropenem	0.06	0.06

表三 . ESBLs 抗藥性菌株菌落數與抗生素 MIC 變化

ESBLs 抗藥性菌種的控制，需要先了解其可能在腸道內快速散播，進而導致無選擇性的使用抗生素；同時，也可能因為沒有篩檢出其感染菌種具有 ESBLs，導致抗藥性菌種的比例增加。世界衛生組織也對此發出警訊，需要找到有效治療 ESBLs 抗藥性菌種感染的病人，且控制抗生素的使用，找到其中的平衡點，才能達到有效的控制。ESBLs 的分布情形可能會受到許多因子影響，包含國家、醫院 / 社區、宿主等，可能透過環境、水、動物等等進行傳播，致使其流行病學較為複雜。

參、流行病學資料

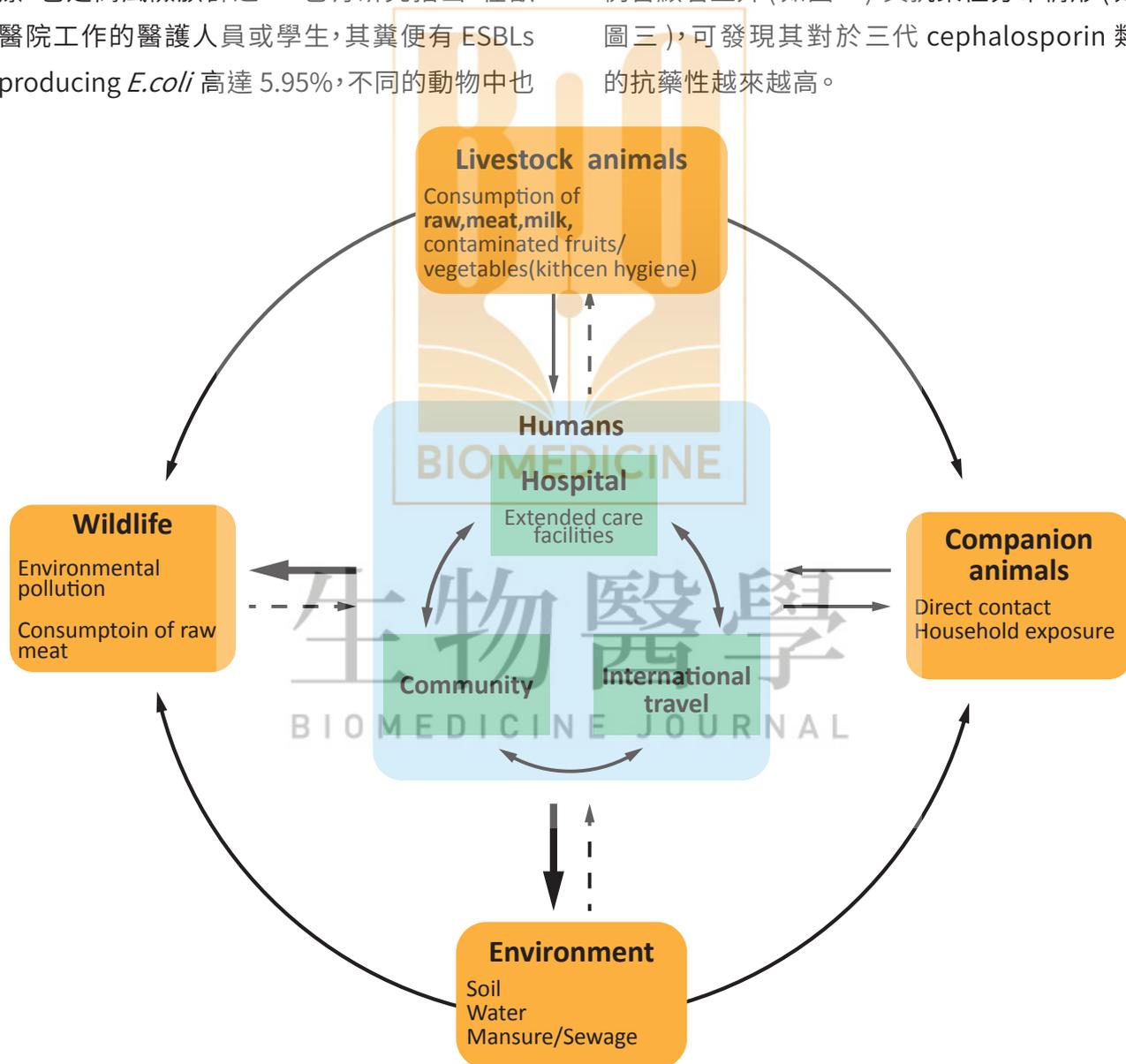
根據美國於 2012 年的統計資料，ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* 及 ESBL-producing *Escherichia coli* 分別達到了 16% 及 12%，且加護病房的病人比例會增高許多；在小兒族群 ESBLs 的盛行率也達到了 9%，新生兒會略高於小兒，但每年皆有上升，並且依據地區略有不同。ESBLs 的傳播與其基因的穿透率高、質體的連結和成功的複製相關，且每年有不同的流行趨勢。在美國，2006 年前、後就有不同的流行基因類型，目前已 CTX-M 為大宗，尤其在社區性的泌尿道及血液感染更為常見。且在另一篇研究中發現，若將社區型感染定義為住院三天以內所發生之感染症，有 86% 的 ESBLs 來自社區，因此防堵 ESBLs 的散佈，不能僅針對院內感染⁴⁻⁵。

在歐洲地區，TEM、SHV、CTX-M 為最常見的基因型，但其抗藥性可能來自於多重抗生素使用 (例如 fluoroquinolones、aminoglycosides、sulfonamides) 所導致的共同篩選結果。根

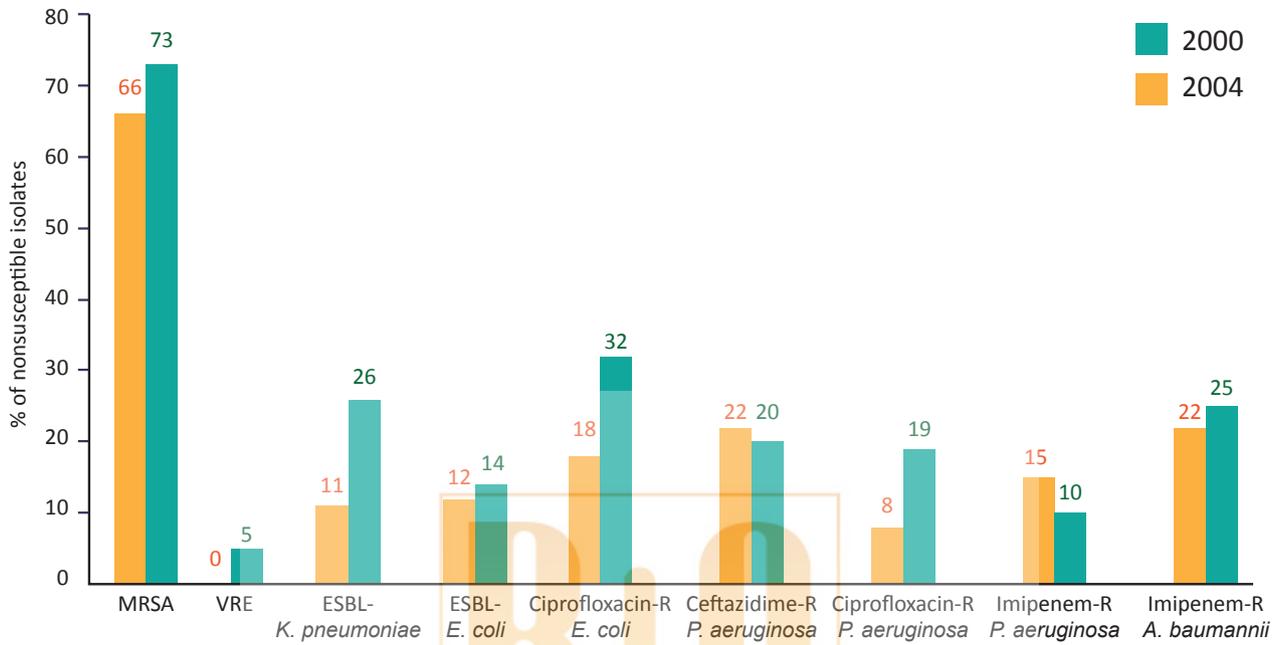
據瑞典的統計資料，其自 2007 年至 2011 年，ESBLs 的比例增加了 100%。歐洲地區常見基因型會依據地區、機構改變，但在 *Klebsiella pneumoniae* 常發現多種抗藥性基因存在於同一菌株之中，在英國的新生兒族群、阿姆斯特丹的腸胃科資料，都發現了多重抗藥性基因的問題。可能的風險因子，包含至亞洲、非洲地區旅遊、使用抗生素等，同時亞洲人種、在國外住院超過一天或過去六個月曾使用兩種以上抗生素治療，也是高風險族群之一。也有研究指出，在獸醫院工作的醫護人員或學生，其糞便有 ESBLs producing *E.coli* 高達 5.95%，不同的動物中也

有不同的基因型，顯示了基因傳遞的路徑複雜（如圖一），防堵的難度很高⁶⁻¹⁰。

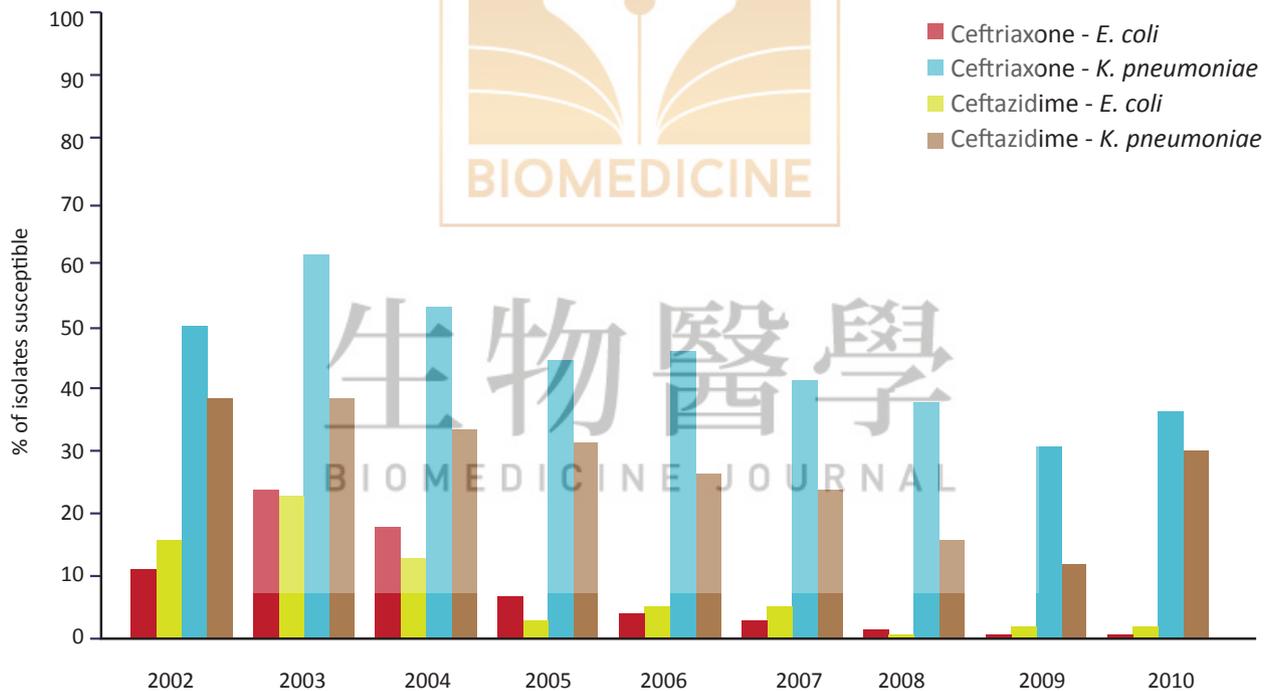
在亞洲地區的南部區域，特別是印度、中國，為 ESBLs 盛行率較高的地區，常見 CTX-M 類型之 ESBLs，ESBLs producing *E.coli* 的比例在印度、巴基斯坦、中國分別達到了 68%、52% 及 30%。在台灣，將 2000 年與 2004 年的資料相比，ESBL *E.coli* 與 *K. pneumoniae* 菌的比例皆顯著上升（如圖二），其抗藥性分布情形（如圖三），可發現其對於三代 cephalosporin 類的抗藥性越來越高。



圖一．抗藥性基因傳遞途徑

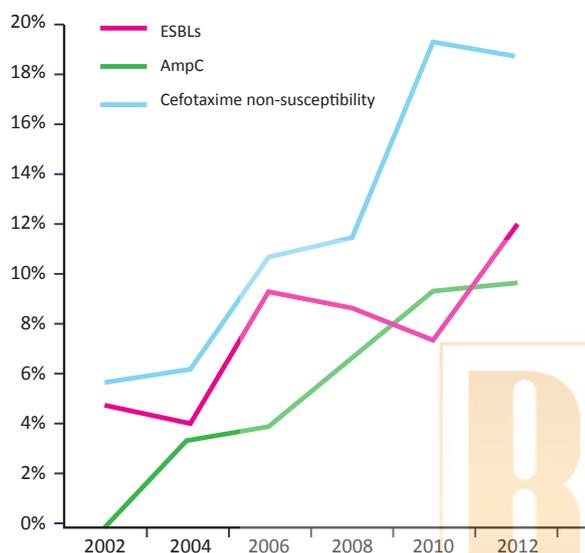


圖二 . 台灣 ESBL 菌株盛行率變化



圖三 . ESBL *E. coli* 與 *K. pneumoniae* 抗藥性分布

同時，也發現攜帶多種抗藥性基因的狀況，對於 cefotaxime 產生抗藥性的比例逐年升高 (如圖四)¹¹⁻¹²。



圖四．帶有 ESBLs、AmpC 及 cefotaxime 不具感受性菌株變化

研究中也發現，老年人帶有 ESBLs 的比例較高，因此長照機構的感染管制也是防堵工作中重要的一環¹³。在 SMART 試驗中可以發現，不同地區中，大多數抗生素對於 ESBLs 抗藥性菌株的敏感性已經開始下降，有些敏感性低於六成，但依現有數據看來，ceftazidime/avibactam 目前敏感性佳，是未來治療的重要武器之一¹⁴⁻¹⁶。

肆、結論

抗藥性的出現和增加，對於感染治療帶來了巨大的威脅和挑戰，許多不同種類的細菌產生的酵素具有複雜性和異質性，其中 ESBLs 在亞洲地區特別需要受到關注。長期使用抗生素被認為是引發和傳播抗生素抗藥性的重要因素之一，為了減緩抗藥性造成的威脅，了解全球流行病學和產生 ESBLs 的抗藥性菌株，並加以防範、改善環境，找到新的抗生素治療選擇，具有重要的臨床意義。

參考文獻

1. Ur Rahman S, et al. The Growing Genetic and Functional Diversity of Extended Spectrum Beta-Lactamases. *Biomed Res Int*. 2018 Mar 26;2018:9519718.
2. Thomson KS, et al. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Dec;45(12):3548-54.
3. Paterson DL, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol*. 2001 Jun;39(6):2206-12.
4. Ian Morrissey, et al. A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013 Nov; 6(11): 1335-1346.
5. Flokas ME, et al. Prevalence of ESBL-Producing Enterobacteriaceae in Pediatric Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017 Jan 31;12(1):e0171216.
6. Millar MR. et al. ESBL-producing Enterobacteriaceae in 24 neonatal units and associated networks in the south of England: no clustering of ESBL-producing Escherichia coli in units or networks. *J Antimicrob Chemother*. 2016 May;71(5):1174-7.
7. Reuland EA, et al. Prevalence and risk factors for carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Amsterdam. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Apr;71(4):1076-82.
8. Karlowsky JA, et al. In vitro activity of imipenem/relebactam against Gram-negative ESKAPE pathogens isolated in 17 European countries: 2015 SMART surveillance programme. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Jul 1;73(7):1872-1879.
9. Archana Bora, et al. Incidence & Estimation of Beta – Lactamase Enzymes (ESBL Ampc, Carbapenemase Enzymes) singly and their coexistence in clinical isolates of Gram Negative bacteria by Vitek – 2 Compact System. *Indian J Microbiol Res* 2016;3(4):352-358

10. Royden A, et al. Prevalence of faecal carriage of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in veterinary hospital staff and students. *Vet Rec Open*. 2019 Jan 7;6(1):e000307.
11. Huang CC, et al. Impact of revised CLSI breakpoints for susceptibility to third-generation cephalosporins and carbapenems among Enterobacteriaceae isolates in the Asia-Pacific region: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), 2002-2010. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Jun;40 Suppl:S4-10.
12. Pin-Chieh Wu, et al. Prevalence and risk factors for colonization by extended-spectrum β -lactamase-producing or ST 131 *Escherichia coli* among asymptomatic adults in community settings in Southern Taiwan. *Infect Drug Resist*. 2019; 12: 1063–1071.
13. Lin WP, et al. The Antimicrobial Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* from Community Settings in Taiwan, a Trend Analysis. *Sci Rep*. 2016 Nov 8;6:36280.
14. Shio-Shin Jean, et al. In vitro activity of ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, and other comparable agents against clinically important Gram-negative bacilli: results from the 2017 Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART). *Infect Drug Resist*. 2018; 11: 1983–1992.
15. Jean SS, et al. Distribution of ESBLs, AmpC β -lactamases and carbapenemases among Enterobacteriaceae isolates causing intra-abdominal and urinary tract infections in the Asia-Pacific region during 2008-14: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jan;72(1):166-171.
16. Hui Zhang, et al. Susceptibilities of Gram-negative bacilli from hospital- and community-acquired intra-abdominal and urinary tract infections: a 2016–2017 update of the Chinese SMART study. *Infect Drug Resist*. 2019; 12: 905–914.

