



NDM-1超級細菌

陳佩蘭

前言

何謂NDM-1(New-Delhi metallo β -lactamase, NDM-1)超級細菌?是細菌帶有新德里金屬 β -內醯胺酶(NDM-1)的基因，對 β -內醯胺類的抗生素均抗藥性，有部分細菌甚至對所有抗生素均抗藥性。

在經歷SARS及H1N1新流感的震撼後，2010年9月一位台灣電視攝影記者在印度遭槍擊，於當地手術後返回台灣做後續治療，在其腸道細菌發現有NDM-1基因。當時曾為需不需要隔離或自我管理而有爭議，疾管局於2010年9月9日將腸道菌感染症列入第四類傳染病，須於二十四小時內完成通報。直到2011年1月15日，衛生署確認首例的腸道菌感染個案，是一位在2010年10月去中國換腎的病人。

旅遊發達的今天，疾病可隨著便利的交通而散播。對基層醫療而言，亦是一個考驗，那些細菌會成為超級細菌？對新興的傳染病要隨時掌握其資訊，而能防患於未然。

署立新營醫院家醫科

關鍵字：New-Delhi metallo β -lactamase, blaNDM-1, carbapenemase, colistin, tigecycline

流行病學

帶有基因blaNDM-1的細菌，是由Dong Eun Yong等人，在一位赴印度接受手術治療的瑞典患者身上產生抗生素抗藥性的細菌感染而發現。目前已在世界各國廣泛傳播，並在巴基斯坦、日本、香港、英國、美國、加拿大和澳洲等地有病例。台灣於2010年10月出現第一例帶菌者，為肺炎克雷白氏菌，但無感染症狀，不列為法定傳染病，直到2011年1月15日衛生署確認台灣首例腸道(桿)菌(Enterobacteriaceae)感染個案，病患可能於2010年10月到中國換腎時感染，回台灣後下腹疼痛就醫，下腹部積液檢體培養出抗藥性的克雷白氏桿菌，2011年1月14日疾管局確定為NDM-1腸道菌感染。

NDM-1酶是以印度首都新德里命名，但印度不認同這樣的命名。第一次於2009年12月，一位瑞典人在印度得到一種抗藥性的細菌感染，病患在印度新德里醫院治療無效，被遣送回瑞典治療，經確認一種碳青黴烯類(Carbapenems)抗藥性的克雷白氏肺炎菌(*Klebsiella pneumoniae*)菌株帶有了新的基因。2010年3月在印度孟買的研究發現，大部分



碳青黴烯類抗藥性感染病患，可以從其身上分離出帶有blaNDM-1細菌。2010年5月英國Coventry一位感染大腸桿菌(*Escherichia coli*)帶有NDM-1的病患，此病患在發病前18個月，曾在印度進行血液透析。2010年6月美國CDC公佈有三位感染腸道菌病患，分離出NDM-1的病例，而這三位病患均曾在近期內於印度接受過醫療照護。美國專家認為NDM-1菌株，是否比現存的抗藥性細菌如MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)更危險？目前是不清楚的。

2010年7月在新德里的一個醫療團隊，報告三個感染鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*俗稱AB菌)帶有blaNDM-1的病例，這三個病例均發生於2010年4月，在印度Chennai一家醫院的加護病房，除blaNDM-1外此菌株通常還帶有數種不同抗藥性表現的基因，對一般廣效抗生素產生抗藥性而被高度關注。中國衛生部2010年10月通報，中國大陸於2010年3月，2名因腸道桿菌感染的病患康復，2010年6月1名病患死亡，中國疾控中心稱不清楚細菌來源。2010年11月加拿大公佈其NDM-1有8個病例，至少5名病患曾去過印度或巴基斯坦。日本於2010年9月6日偵測出NDM-1的第一個病例，病患由印度返國後發燒住院，經治療後康復。

至2011年1月11日全球病例數至少257例，死亡7例，世界衛生組織在2010年8月通知各國NDM-1腸道菌的相關研究

發現，並建議持續關注抗生素抗藥性的問題。但是國際旅遊和多個國家的健康照護體系，導致潛在嚴重後果的快速傳播是不可忽視的。

病理學

細菌在質體或嵌入染色體帶有blaNDM-1基因碼(Genetic code)，而可分泌NDM-1酶，blaNDM-1基因為DNA的結構，最常分泌此酶的細菌為格蘭氏陰性菌G(-)。過度的使用抗生素，使細菌分泌這酶對藥物產生抗藥性，而可以生存，研究者認為在印度是第一次發現。NDM-1是一種碳青黴烯酶(Carbapenemases)，能水解 β -內醯胺酶，使包括青黴素類(Penicillins)，碳青黴烯類(Carbapenems)等 β -內醯胺(β -lactam)抗生素失效。當這些帶有blaNDM-1基因的細菌，在其他抗生素敏感的細菌經傳統抗生素治療被殺死後，因沒有競爭壓力而快速繁殖，遍佈人體，因此這細菌可經過人類宿主而傳播。

藉由基因的轉移，使帶有blaNDM-1基因的細菌，經由以下三種型式將blaNDM-1轉移給沒有帶有此基因，同種或不同種的細菌：

- (1) 轉化(Transformation)：當細菌死亡，細胞壁破裂，細胞內的基因物質(質體和染色體)被釋放到環境中，臨近的其他細菌吸收這基因物質而將其併入自己的質體或染色體。



- (2) 結合(Conjugation)：兩個細菌在他們的細胞壁上連接在一起，經過連接處，允許基因物質(質體或基因片段)由一細菌傳遞到另一細菌，將傳入的質體或基因片段加入其質體或染色體。
- (3) 轉導(Transduction)：較為複雜，包括一個噬菌體(一種感染細菌的病毒)附著在細菌，並將其基因(Genome)注入細菌，噬菌體在細菌內複製噬菌體各個部分，並再組成新的噬菌體。在組成過程，有時從細菌質體或染色體基因片段，會併入噬菌體，取代病毒基因。噬菌體組成後，細菌細胞壁破裂，細菌死亡。新的噬菌體再感染細菌，但被感染的細菌並不一定會死亡，存活的細菌，可將帶有其他細菌質體或染色體上的基因，併入自己的質體或染色體。

這三種型式的基因轉移，使細菌多種酶的合成，如NDM-1酶讓細菌對抗生素產生抗藥性，這些抗藥基因緊密的連鎖在一起，多種連鎖基因可在同時以這三種型式轉移，而造成多種抗生素抗藥性。

目前已發現至少四種不同的G(-)細菌，克雷白氏菌屬(Klebsiella)、大腸桿菌屬(Escherichia)、腸桿菌屬(Enterobacter)及不動桿菌屬(Acinetobacter)，會分泌NDM-1酶而造成抗藥性，前三種屬於腸桿菌科(Enterobacteriaceae)後者屬於莫拉菌科(Moraxellaceae)。

臨床特徵

已知G(-)細菌造成很多疾病(如胃腸道感染，泌尿道感染，肺炎和一些傷口感染)，臨床上會隨細菌種類及感染部位的不同而有不同的症狀及徵候，這些疾病的病患，需要抗生素治療。一般先是經驗給藥，給藥前視臨床需要做血液、尿液、體液、痰液或傷口的細菌培養及抗生素抗藥性測試，以作為選擇抗生素治療。目前ESBLs (Extended-Spectrum Beta-Lactamases)細菌在住院病人常見，但大部分對碳青黴烯類抗生素有效，但如對碳青黴烯類抗生素抗藥性及去過其他國家(如印度、巴基斯坦等)手術或旅遊，最近回國發病，就要強烈懷疑NDM-1感染。

診斷

根據疾管局的腸道菌感染症通報定義為同時符合臨床，流行病學及檢驗條件須於二十四小時內通報：

- 一. 臨床條件：具有下列任一個條件
 - (1) 出現感染症狀，特別是曾接受侵入性或外科手術等相關醫療措施者。
 - (2) 醫師懷疑為「NDM-1腸道菌感染症」感染之病患。
- 二. 檢驗條件：

臨床檢體分離出腸道菌具carbapenem抗藥性。
- 三. 流行病學條件：具有下列任一個條件



- (1) 病患於六個月內曾有國外旅遊史，特別是醫療史。
- (2) 病患雖無國外醫療史，但醫療照護過程中具有與「NDM-1腸道菌感染症」疑似個案之接觸史。

當檢體分離出G(-)細菌，發現有對碳青黴烯類(Carbapenems)抗藥的細菌時，這不能決定所感染的細菌是否帶有blaNDM-1，因為有少部份酶如KPC(Klebsiella pneumonia carbapenemase)亦會對碳青黴烯類產生抗藥性，所以檢體需送疾管局做特殊NDM-1試驗及blaNDM-1檢驗才能確診，菌株驗出blaNDM-1陽性需5至7天。

治療

目前有兩種抗生素用來治療NDM-1菌株感染，一為克痢黴素(Colistin)，較早發展出來，因毒性大較不常用，另一種為老虎黴素(Tygacil)。

一. 克痢黴素：學名為Polymyxin E，是多勝體類(Polymyxins)，有兩種型式，Colistin Sulfate及Colistimethate Sodium，兩者均可靜脈給藥。Colistin Sulfate可用於腸道感染，目前國外以Colistimethate Sodium的製劑為主，Colistimethate Sodium兩種商品名Colomycin及Colo-Mycin M。國內有克痢黴素(Colistin Methanesulfonate)，商品名為Colimycin，每次1-2百萬單位或

2.5 -5 mg/kg/day，IV，twice/day或thrice/day。

孕婦用藥為C級，副作用主要為肝毒性和腎毒性。

二. 老虎黴素：學名為Tigecycline，為四環黴素類(Tetracyclines)，含胺基乙醯根環類(Glycylglycine)之衍生物，IV製劑：商品名Tygacil，起始劑量100mg，IV，後維持劑量50mg，IV，q12h，IV時間30至60分鐘。

孕婦用藥為D級，不建議18歲以下使用，副作用主要為噁心、嘔吐、腹瀉。有少數病患對Aztreonam，為單環 β -內醯胺(Monocyclic β -lactam)抗生素有效，可能只是個案。

預防及防護

除落實手部衛生及標準防護措施，正確並合理使用抗生素，監測抗生素使用情形與抗藥性微生物。遇有疑似或確定病例，應依照疾管局「預防和控制多重抗藥性微生物傳播之感控措施指引」，隔離病人並落實接觸傳染防護措施，嚴格執行醫療照護人員手部衛生，並依暴露風險適時地穿戴手套及隔離衣等個人防護裝備，對於曾在印度、巴基斯坦或中國接受侵入性治療返國住院者，應進行主動篩檢。

結語



NDM-1超級細菌，是細菌帶有新德里金屬 β -內醯胺酶(NDM-1)的基因blaNDM-1，可分泌NDM-1酶，對 β -內醯胺類的抗生素具抗藥性，最常分泌此酶的細菌為格蘭氏陰性菌G(-)，主要是接觸感染，會造成胃腸道感染、泌尿道感染、肺炎和一些傷口感染。NDM-1腸道菌目前在美國、英國、荷蘭、加拿大和澳洲等國的病人分離出來，而這些病人均曾去過印度或巴基斯坦，接受醫療照護或旅遊，因為很多病人選擇在印度、中國和南韓做外科手術，以避免長時間等待及省錢，但是這有一些危險性，包括倫理和法律問題以及術後照顧品質。世界性傳播的多重抗藥性NDM-1腸道菌，對醫院或社區有關的感染，將會嚴重影響抗生素的經驗治療，而大腸桿菌是最常造成社區有關的泌尿道感染，對基層醫療將會是個嚴峻考驗。

參考資料

1. 行政院衛生署疾病管制局NDM-1腸道菌感染症http://www.cdc.gov.tw/sp.asp?xdurl=disease/disease_content.asp&id=2536&mp=1&ctnode=1498#1.
2. New Delhi metallo-beta-lactamase-Wikipedia http://en.wikipedia.org/wiki/New_Delhi_metallo-beta-lactamase.
3. Davis CP : NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase) and Antibiotic Resistance by Bacteria. eMedicineHealth.com. http://www.emedicinehealth.com/ndm-1/article_em.htm.
4. Moellering RC Jr.: NDM-1-A Cause for Worldwide Concern. N Engl J Med. 2010; 363:2377-9.
5. Kumarasamy KK, 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.
6. <http://www.wikidoc.org/index.php/Colistin>
7. http://www.theodora.com/drugs/tygacil_for_injection_wyeth.html