

抗生素 抗藥性

GABRIELA BUFFET
Medical Director



背景介紹	03
抗生藥的發展	04
非醫療使用的抗生藥	06
經濟和保險業的影響	08
對抗抗生藥抗藥性	10
結論	11

抗生藥治療在治療感染性疾並而對改善醫療保健有顯著的貢獻。複雜的醫療過程，例如心臟手術、器官移植、自身免疫性疾並和惡性腫瘤的積極治療，若沒有有效的抗生藥將是不可能的。不幸的是，微生物增加的抗生藥抗藥性，威脅了抗生藥療法的有效性和這些藥物的益處。在本文中，我們將專注在抗生藥抗藥性，解釋醫療和非醫療的抗生藥使用對於抗藥性發展的影響。本文將歸納出一個抗藥菌傳播的觀點，以及相關的健康、經濟和保險業的影響。我們將討論一些導致細菌抗藥性的微生物的途徑和機制，同時我們也將提供抗藥性細菌的主要類型的描述。

關鍵點

- 抗生藥抗藥性提高治療失敗的風險，主要為常見的感染，增加發病率和死亡率。
- 未來的死亡率，直接或間接和抗生藥抗藥性有關的，在2050年預估有1000萬人死亡，主要是在非洲和亞洲。
- 新的抗生藥和新的抗生藥的分類是非常必要的。
- 到目前為止，大流行性的危險增加尚未被報告。
- 對抗生藥抗藥性的控制是一項倡議，這是需要全球各國之間的合作。

背景

2014年4月，世界衛生組織（WHO）針對抗生素抗藥性（AMR）發表了一份特別的報告。他指出：『抗生素抗藥性（AMR）對於全球公共衛生是一項日益嚴重威脅。當一種微生物（細菌，真菌，病毒或寄生蟲）對於他原本敏感的藥物不再有反應時，抗生素抗藥性（AMR）就產生了。這意味著，標準治療不再有效；感染會更難以或是不可控制；感染傳播給他人的風險增加；疾病和住院時間延長，增加了經濟和社會的成本；死亡風險更大，在某些情況下，會比非抗藥性細菌感染的病人高出兩倍。這個問題是如此嚴重，它威脅到現代醫學的成就。

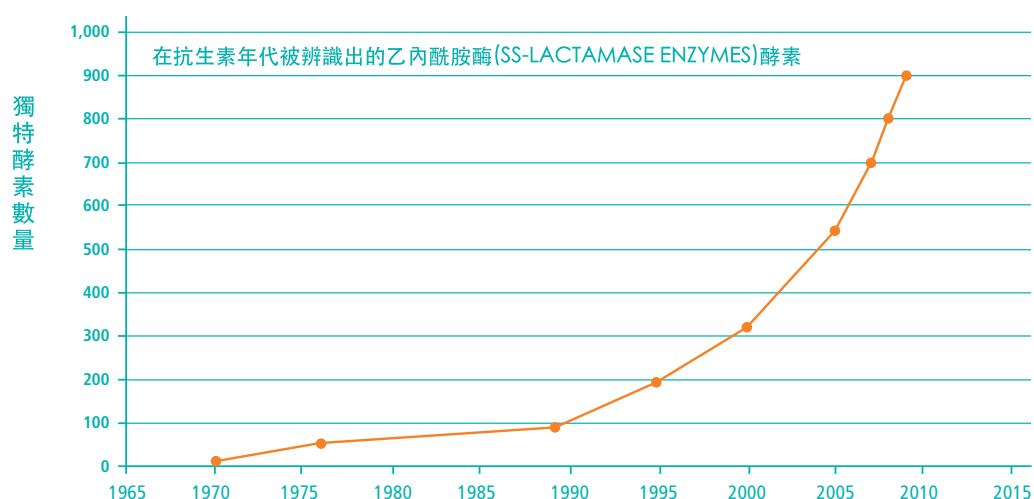
後抗生素年代（Apost-antibioticera） – 常見的感染和輕傷可以殺死人 – 是21世紀一個非常現實的可能。”

就細菌的傳播、適應性或致病性方面來說，抗生素抗藥性並沒有給其帶來優勢，當暴露在抗生素時，他只提供一個增加細菌生存的可能性。從一個公共衛生的觀點來看，抗生素抗藥性增加常見的感染治療失敗的風險，以及增加發病率和死亡率。

抗生素抗藥性的程度呈現相當大的差異，這取決於細菌的類型，抗生素基團和地理區域。

在全球，新的抗藥性機制和新的多重抗藥性細菌的爆發被反覆報導（例如大腸桿菌，不動桿菌屬，克雷伯氏菌屬）。最近在中國被報導出對革蘭氏陰性細菌的一種新載體介導的克痢黴素抗藥性，在此地克痢黴素被大量用於獸醫用途。黏克痢黴素也用於人類醫學，用來治療因多重抗藥性病原體產生的嚴重感染。如果新抗生素類型或新型抗生素沒有在適當的時間開發出來，克痢黴素載體介導的抗藥性的出現，可能在發病率和死亡率會有嚴重後果。

抗藥性上升



資料來源：Davies J, Davies D. *Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. Microbiology And Molecular Biology Reviews, Sept. 2010, p. 417-433*



抗生素的發展

抗藥性的發生是一個自然且不可避免的現象。抗生素抗藥性在引入青黴素後迅速的被觀察到，它是1928年被發現的第一種抗生素。在過去50年裡，我們見證了新抗生素的發展和耐藥性的產生之間的進化式的軍備競賽。不過，這場比賽的速度也受到了區域和全球的趨勢而加快，如城市化、全球貿易、旅遊、較高的老年人口比例要求以醫院為基礎的護理、污染和氣候模式變化。造成這情況加劇的原因是畜牧業對於抗生素的濫用，在那裡它們不被用於醫療目的，而是改善質量和產量。

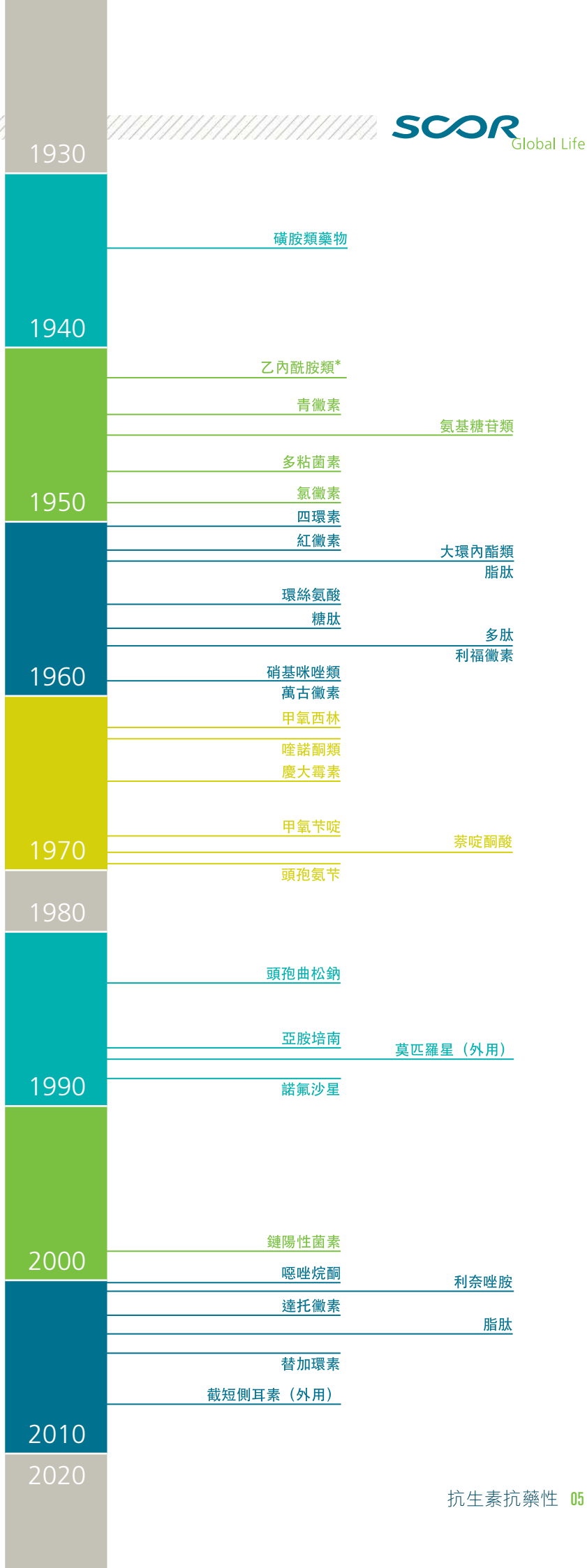
這個情況導致多重抗藥細菌的出現，主要是腸桿菌科（大腸桿菌，不動桿菌屬，克雷伯氏菌屬），腸球菌和葡萄球菌。

抗生素的發展速度已經經歷了一個嚴重的衰退，而且在過去10年已經很少有新的抗生素被發現。醫藥研究和開發對可用於抗生素藥物發現的對新知識和技術已經遭受到赤字。在過去30年只有兩種系統性的抗菌抗生素被帶到市場。美國聯邦藥物管理局（FDA）在1983年到1987年批准16種抗生素新藥的申請在美國使用，相較之下，2008年到2012年只有2種系統性的抗菌藥物的批准。

然而，在過去2年已經有5種新的抗生素藥物獲得FDA核准，在2015年6月，有31種藥物正在發展過程中。最好的情況下，只有5分之1的藥物會達到人體試驗的初始階段，並收到來自美國食品和藥物管理局的批准使用。

抗生素種類的時程表

* β-內醯胺類抗生素包括三種，有時被分為：盤尼西林(青黴素)、頭孢菌素、及碳青黴烯。



非醫療使用的抗生素

在過去的50年裡，對畜牧產品日益增加的需求，結合了育種、營養和管理實務，導致動物生產系統的修改。畜牧生產系統的當前狀態無法忍受在生產牲畜時爆發疾病。各種抗生素在低於治療劑量給藥，其目的是針對疾病預防。抗生素可以在牛，豬和家禽體內被發現。在美國農畜動物抗生素消耗的百分比從1951年的16%上升到2011年的80%。對農畜動物中使用抗生素將導致畜產或是吃了畜產品的人類有關的細菌發展出抗藥性。

獸醫使用抗生素藥物是產生抗生素抗藥性細菌出現的一個途徑，包括動物病原體，具有動物宿主的人類病原體，和存在於動物體內共生的細菌。

抗藥性細菌可以傳染給人類，如經由食物供給（如肉，魚，蛋和奶製品），與動物的直接接觸，或者更間接的通過環境。當公共供水系統流經牲畜設施和飼養場徑流污染河流和地下水時，抗生素從中可能被發現。以這種方式使用抗生素幫助了抗生素抗藥性病原體的出現，並減少了抗生素對人類感染的有效性。

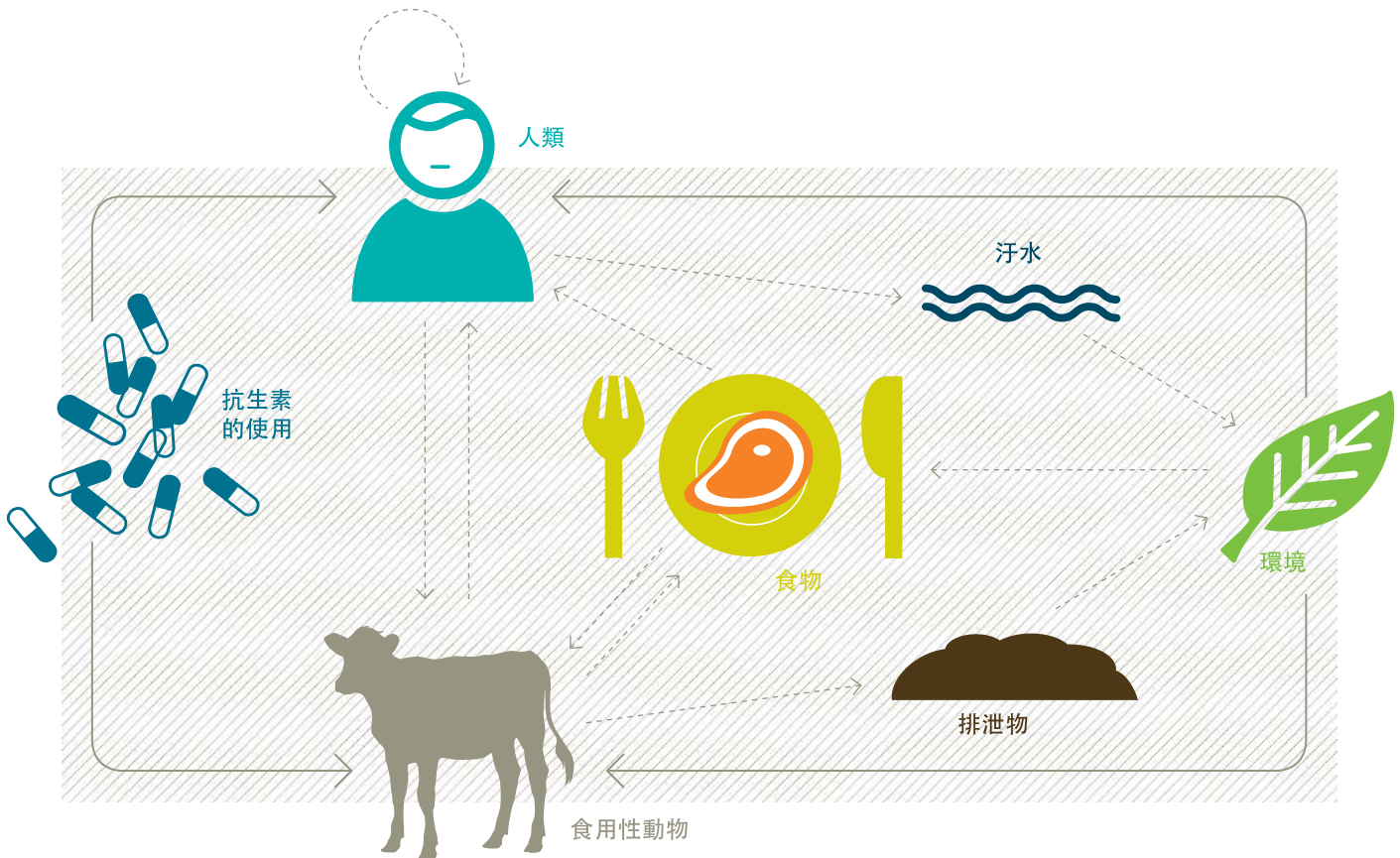
美國抗生素使用的年度預估



資料來源：Hollis A. Ahmed Z. *Preserving Antibiotics, Rationally*. *N Engl J Med* 369:26, 2013

抗生素無法誘導抗藥性，但對微生物的選擇壓力允許抗藥性菌株的出現。在人類醫學中，任何抗生素治療都有利於抗藥性菌株的演變。在畜牧業和農業使用的抗生素（治療植物和動物的細菌性疾病），存在於外部環境中的抗生素殘留是抗藥性細菌選擇的起源。抗藥性細菌可以從人類消費的食用動物體內和食品中被發現。

抗生素抗藥性的途徑



經濟和保險業的影響

抗藥性細菌可以通過食物、水和環境在人類和動物間循環，而且這個傳遞會受到貿易、旅遊以及人類和動物遷徙的影響。

抗藥性的增加對人類影響，主要是抗藥性感染的病人會有較高的死亡率，住院時間延長，以及較高的抗藥性感染的治療成本。經濟後果包括生產力損失，如個人收入的損失、降低員工的工作效率，而且增加了診斷的費用和治療費用，如醫療諮詢、基礎設施、篩選、設備費用和藥物費用。

據估計，在歐洲，每年有2萬5千人死於抗生素抗藥性細菌。2005年，在美國估計有9萬4千人受到抗甲氧西林金黃色葡萄球菌(MRSA)的侵入感染而需要住院，而且與1萬9千人的死亡有關。

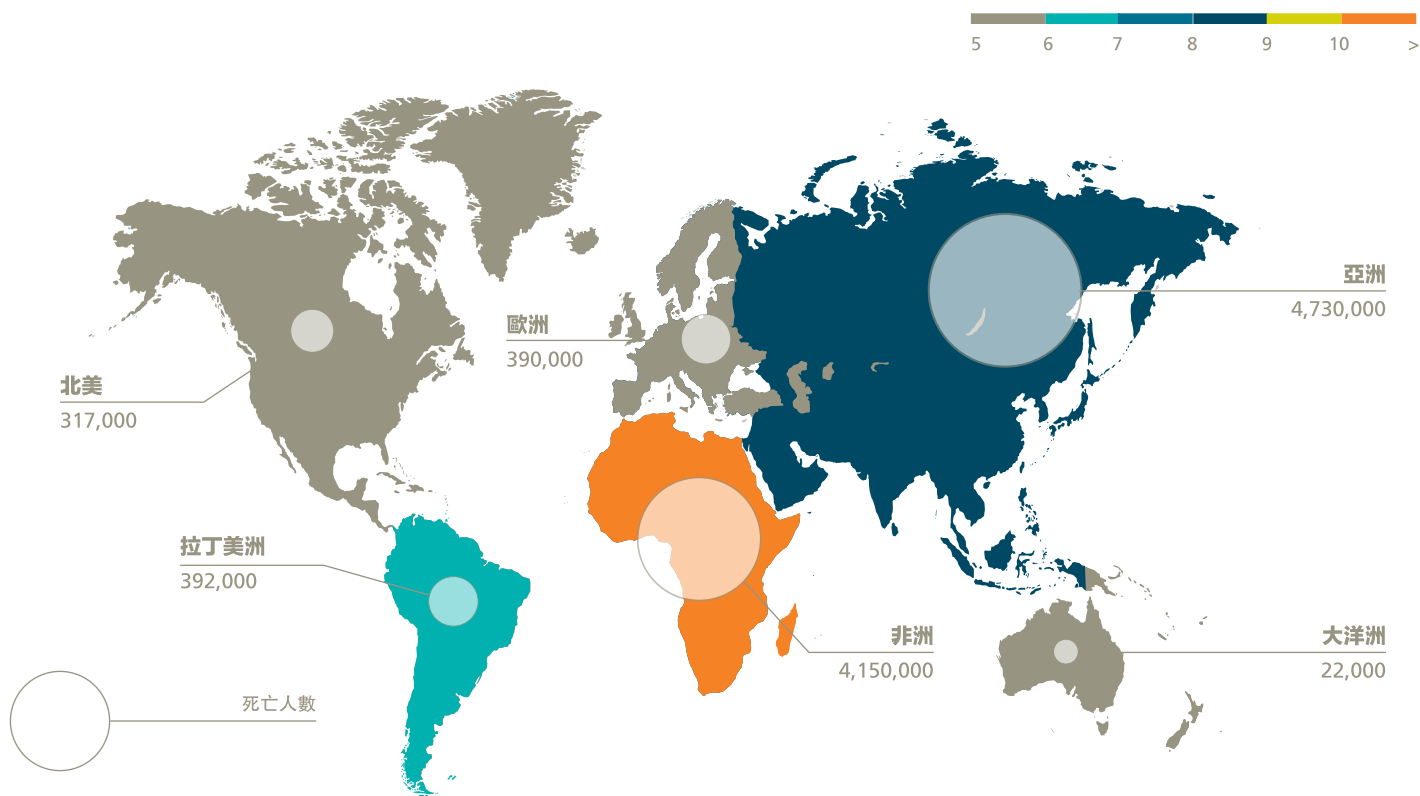
美國疾病控制和預防中心最近的一份報告保守估計，每年在美國至少有200萬人的疾病和23萬人的死亡是由抗生素抗藥性所引起的。除了人類生命的代價以外，對於醫療保健也有很高的經濟成本。抗藥性感染的治療更加昂貴，而且感染細菌的抗藥性菌株的患者可能需要更長的住院時間，以及面臨比感染藥物敏感菌株的患者還要高的治療成本。

在美國，抗藥性感染每年的影響估計為200億美金的額外醫療費用和800萬天的額外住院天數，而在歐盟則有超過16億歐元的額外醫療費用和250萬天的額外住院天數。在美國，目前抗生素佔了醫院藥房預算的30%以上。

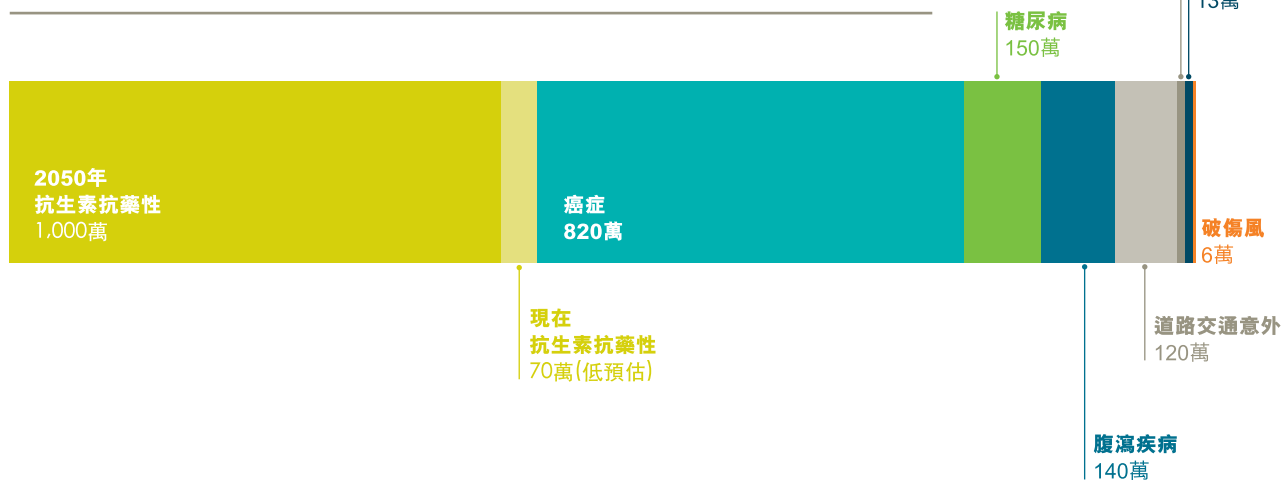
根據一份英國首相委託的報告，在2050年，可歸究於抗生素抗藥性而死亡的人數將將近每年1,000萬人。受影響最嚴重的地區將是非洲和亞洲，每州每年都有超過400萬人死亡。在歐洲和美國，每年死亡人數估計為70萬7千人。

2050年每年因抗生素抗藥性死亡的人數

每1萬人口的死亡率



每年因抗生素抗藥性死亡的人數和其他主要死亡原因的比較



資料來源: *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance. Jim O'Neill. December 2014*

對抗抗生素抗藥性

所有醫療保健機構審慎的使用抗生素以及完整的感染預防和控制策略是有效防治措施的基石，目的在防止細菌抗藥性對抗生素藥劑選擇和傳遞。

從長遠來看，與抗生素抗藥性的對抗需要現有抗生素的保護，以及開發新的抗生素和新的抗生素類型的創新。

保護政策包含幾點：

- 減少在醫療和非醫療環境過度使用抗生素
- 減少不正確的使用抗生素（改善診斷、檢視抗生素適應症、選擇、劑量和療程）
- 透過降低曝露感染（改善公共衛生、提高疫苗接種和完善醫院感染控制）來減少抗生素的使用。

國際健康組織（WHO、CDC、ECDC）和政府最近將提出更嚴格的措施，主要是在美國和歐洲。

創新政策

新的抗生素和新的抗生素類型是十分必要的。在研發方面的投資，不僅需要對抗生素的研究，也需要對新的治療策略，包括阻止質粒複製和抗藥性機制的辦法，通過奈米技術開發噬菌體療法 and 抗生素。

結論

抗生素抗藥性已經發展成對人類健康的嚴重威脅。在今天，就全球重要性而言，很少有公共衛生問題比抗生素抗藥性來的重要。

專注於細菌，暴露於抗生素對多重抗藥性的產生的作用是廣受科學界所接受的。在二十世紀下半葉，抗生素的發現和利用一直是一些藥物的最大成功之處，但今天出現在人類群體中，細菌抗藥性的產生和傳播，已經成為一個迫切的公共衛生問題。因此，對抗生素的細菌抗藥性的控制是一個主要的健康議題。

以國際性規模的抗生素抗藥性控制是當務之急，這將需要全球各個國家之間的合作，運用一致的政策和努力來對抗藥物抗藥性和不合理使用抗生素。加速的抗微生物演化的結果，可能對公共衛生的影響和對投保民眾的健康是一項威脅，導致在保險和再保險業的理賠移轉的情況。主要有關的範圍將增加死亡率和罹病率，較高的醫療費用和醫療過失。

技術性附錄

微生物樣貌

細菌性抗藥性是細菌防止一種或多種抗生素的作用的能力。細菌性抗藥性的第一個病例很快的在1940年使用抗生素後被報告。

抗藥性的增加是來自抗生素使用的選擇壓力的一種結果。在最近幾年，對於常見感染，抗生素治療的有效性持續降低，並且已經蔓延全球。

兩種不同的抗藥性可以被觀察到：天然或後天的抗藥性。

天然或是內在的抗藥性是一個族群的特徵。它是穩定的，可傳遞到後代，但是他從不或很少傳遞到相同物種的其它細菌或不同物種之間。

天然抗藥性的例子：

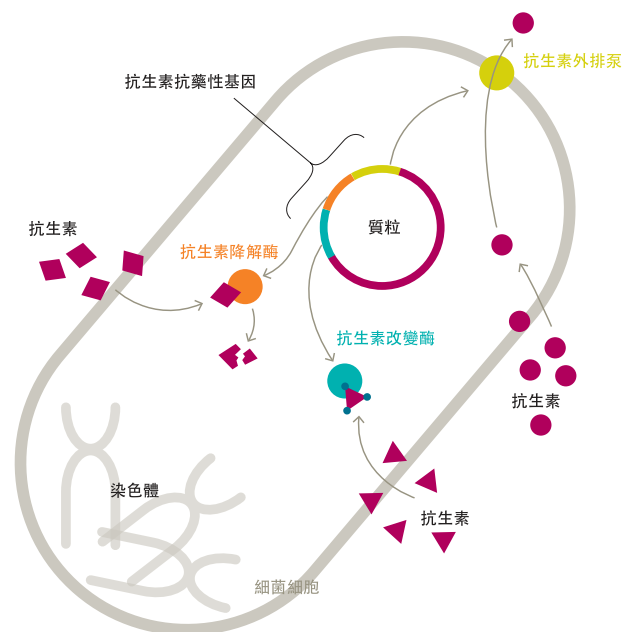
- 克雷伯菌屬。自然產生乙內酰胺酶酵素。這種酵素是存在於細菌的週質空間，並且在抗生素到達其細菌目標之前導致抗生素的破壞，如青黴素。
- 厭氧菌（Anaerobic bacteria）對氨基糖苷類抗生素（aminoglycosides）自然的抗藥性。氨基糖苷類通過細胞質膜需要一個主動轉運系統並不存在於厭氧菌。

後天抗藥性來自於細菌遺傳特性的變化，允許他能忍受比相同物種的敏感菌株還要更高濃度的抗生素。廣泛的使用抗生素已經導致抗藥性菌株的選擇。後天的抗藥性較不穩定，但是他在細菌世界往往顯著的傳播。

後天抗藥性的遺傳機制

抗藥性機制可能從突變或是透過相關或不相關的細菌種類之間的遺傳物質的轉移而獲得。抗藥性基因可以在染色體遺傳物質或染色體外（質粒）材料進行編碼。

後天抗藥性的生化機制



抗藥性染色體

這個結果是來自於突變。這是一個稀有的現象，隨機發生。它不是由一種抗生素的存在而產生的。它是一個獨立的事件：一個突變的出現不會幫助對其他不同抗生素抗藥性的突變。兩個同時突變的機率非常低。抗藥性突變是永久性的，它是可遺傳的（垂直傳播：傳輸給後代）。

染色體外的抗藥性（質粒）

抗生素抗藥性質粒是細菌的染色體外的成分，帶有對一種或是多種抗生素的抗藥性基因。質粒可以轉移到其它細菌(水平傳輸)。這些轉移是細胞群體的抗藥性非常大規模傳播的起源。這些抗藥性質粒可能透過獲得染色體外的基因或是可轉性基因成分而改變。可轉性基因成分允許基因在沒有親緣關係的細菌間傳播。

- **鈍化 (Enzyme inactivation)**：鈍化的主要機制是水解。在乙內酰胺鈍化的情況下，他是一種被稱為乙內酰胺酶的作用的一個結果，而這是乙內酰胺抗藥性的主要機制。

乙內酰胺酶可分為4類：

1. 青黴素酶 (Penicillinases)。這些可鈍化G青黴素和A青黴素。但是，他們對於M青黴素（例如惡瀟西林 (oxacillin) 或甲氧西林 (methicillin)）或頭孢菌素（例如金黃色葡萄球菌）沒有對抗的效果。
2. 廣效性乙內酰胺酶 (Expanded spectrum Beta-lactamases)。這些是由質粒編碼。他們導致對G青黴素、M青黴素、羧基青黴素類 (carboxypenicillins)、脲基青黴素類 (ureidopenicillins)，第一代和地二代頭孢菌素（除頭孢素類以外）的抗藥性（或是活性降低）。廣效性乙內酰胺酶會受到克拉維酸 (clavulanic acid)、舒巴坦 (sulbactam) 和三唑巴坦 (tazobactam) 的抑制。
3. 廣效性乙內酰胺酶 (Expanded spectrum Beta-lactamases, ESBL)。這些乙內酰胺酶酵素是由早先因為基因的突變而得的酵素來對擴大的頻譜的乙內酰胺酶編碼。這抗藥性的外貌和擴大頻譜的乙內酰胺酶完全相同，但是他延伸到第三代頭孢菌素和氨基糖甙。乙內酰胺酶廣效的頻譜仍然對抑制因子敏感。
4. 對抑制因子的乙內酰胺酶抗藥性。對抑制因子的乙內酰胺酶抗藥性是源自於特定的擴大頻譜的乙內酰胺酶。這抗藥性的外貌和擴大頻譜的乙內酰胺酶完全相同，但是這些酵素不受克拉維酸 (clavulanic acid)、舒巴坦 (sulbactam) 和三唑巴坦 (tazobactam) 的抑制。

- **標靶修正 (Target modification)**：這個是使抗生素結合位置被改變，因而降低對藥物的敏感性。三個可能涉及的機制：

1. 減少青黴素結合蛋白 (Protein Binding Penicillin (PBP)) 對於乙內酰胺抗生素（如肺炎鏈球菌）的親和性，乙內酰胺抗生素很難和青黴素結合蛋白結合。
2. 增加現存青黴素結合蛋白和高表達PBP的合成，其對乙內酰胺抗生素有天然的低親和性（例如腸球菌屬；使可用於肽聚糖合成的PBP數量增加，導致用相同劑量的乙內酰胺來封鎖所有的標靶位置成為不可能）
3. 合成一個或多個新類型的PBP，其對於乙內酰胺抗生素是沒有反應的（例如抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌）：獲取和整合到基因的染色體 (mecA) 促使新的PBP, PBP 2A的合成，其單獨就可以確保肽聚糖的合成，它賦予對所有乙內酰胺類抗生素的抗藥性。

- **滲透度降低 (Reduced permeability)**：這是由於減少了藥物的滲透度而導致的細胞變化。頻繁的突變影響膜孔蛋白的結構或降低膜孔蛋白合成；膜孔蛋白是用來使抗生素滲透入細菌的蛋白質。

- **標靶防護**：保護蛋白質結合到標靶位置，並且防止藥物作用。

- **流出 (Efflux)**：在該藥物起效前，被細胞排出，通過主動運輸到細胞外（依賴能量系統）。

- **過度生產的酵素被藥物鎖定。**

- **分流 (Bypass)**：發展替代途徑取代被抗生素使用的阻塞途徑。

抗藥性機制允許細菌在抗微生物藥劑存在下生存，甚至是積極的生長。此外，某些細菌的變種已經演化出抵抗多種藥物的機制，使這樣變種對於抗菌療法產生多重藥物抗藥性。抗藥性可能很高、很低或是跨越於幾種抗生素之間。

技術性附錄

機制和抗生素標靶的實例

抗藥性的基礎	機制	細菌蛋白質/負責標靶	抗生素標靶	
酶	水解	乙內酰胺酶	乙內酰胺類	
		酯酶	大環內酯類	
		C肽酶複合物	磷黴素	
	基團轉移	乙酰轉移酶	鏈陽性菌素	
		磷酸轉移酶	氨基糖苷類，大環內酯類	
		核苷酸基轉移酶	林可黴素，克林黴素，氨基糖苷類	
		糖基轉移酶	大環內酯類	
		核糖轉移酶	利福平	
		巯基轉移酶	磷黴素	
		氧化還原過程	TetX	四環素
	標靶修正	結構改變/修正	青黴素結合蛋白	乙內酰胺類抗生素
			細胞壁前體細胞	萬古黴素
基因突變		核糖體亞基	鏈黴素	
		氨基酸取代	核糖核酸聚合酶	利福平
甲基化		脫氧核糖核酸環化酶/拓樸異構酶	喹諾酮類	
		16S 核糖體RNA	氨基糖苷類	
		23S 核糖體RNA	大環內酯類	
突變		23S 核糖體RNA	噁唑烷酮	
滲透度降低		降低表現/缺陷蛋白質	膜孔蛋白	乙內酰胺類，氟喹諾酮類，氨基糖苷類，氯黴素
標靶防護		核糖體防護	核糖體保護蛋白	四環素
流出	主動擠壓	膜蛋白	所有主要的抗生素	

多重抗藥性

多重抗藥細菌感染是一項重大的公共衛生負擔，不只在發病率和死亡率方面，而且也增加管理病人和實施廣泛的感染控制措施的費用。

對多重抗藥性 (MDR)、廣泛的抗藥性 (XDR) 和泛抗藥性 (PDR) 細菌的定義已經被提出來，以在醫療保健相關、抗微生物抗藥性細菌中發現的不同模式的抗藥性來表徵。

- MDR被定義成對於三種或是更多的抗微生物劑類別中至少一種藥劑是非敏感性的。
- XDR被定義成對於差不多兩個或是更少的抗微生物劑類別中至少一種藥劑是非敏感性的（亦即細菌分離仍只對一個或兩個類別敏感）。
- PDR被定義成對所有抗微生物劑類別皆是非免感性的（亦即對於這個有機體沒有任何藥劑被測試是具敏感性的）

主要的多重抗藥性細菌

抗藥性金黃色葡萄球菌 (MRSA)

金黃色葡萄球菌 (*S. aureus*) 通常入侵皮膚和鼻子。抗藥性金黃色葡萄球菌感染是因為金黃色葡萄球菌菌株所引起，而且對通常用於治療普通葡萄球菌感染的抗生素產生抗藥性。甲氧苯青黴素和其他乙內酰胺類抗生素的抗藥性是透過基因介導的 (*mecA*)，他編碼了青黴素結合蛋白而且他對以內酰胺類的親和性低。抗藥性金黃色葡萄球菌會引起嚴重的感染，像是血液感染，感染性心內膜炎，肺炎和皮膚及軟組織感染。其中一些感染是危及生命，造成許多病人相當大的痛苦和發病率。

萬古黴素抗藥性腸球菌 (VRE)

腸球菌型態是人體胃腸道的正常菌群的腸球菌的一部分。屎腸球菌 (*Enterococcus faecium*) 和糞腸球菌 (*Enterococcus faecalis*) 是人類最常見的，佔大於90%的腸球菌臨床分離。取得抗藥性正在增加中，最常見的是對阿莫西林，氨基糖苷類和糖肽，例如像萬古黴素以及teicoplanin的糖肽類，已經是治療屎腸球菌侵襲性感染的首選。萬古黴素抗藥性腸球菌的初步報告已經在1988年從英國和法國、1989年從美國提出。屎腸球菌對萬古黴素的抗藥性比例已經從2002年的11%增加到2011年的37.4%。

腸球菌對萬古黴素取得抗藥性的發生，和全球使用糖肽來治療因抗藥性金黃色葡萄球菌和困難梭狀芽孢桿菌 (*Clostridium difficile*) 感染的增加同時發生。在歐洲使用阿伏黴素，一種糖肽抗微生物劑，來作為畜產的生長促進劑，已經被提出來解釋萬古黴素抗藥性腸球菌的流行。直到1997年被歐盟禁止，阿伏黴素已經在幾個歐洲國家中使用，並且提供了萬古黴素抗藥性基因的出現和傳播的選擇性壓力。

肺炎鏈球菌

肺炎鏈球菌的乙內酰胺類抗藥性是因為青黴素結合蛋白和乙內酰胺類抗生素之間親和力下降所致。青黴素抗性菌株也對非乙內酰胺類抗微生物劑有抗藥性，並且通常是多重抗藥性。

技術性附錄

革蘭氏陰性細菌

腸桿菌是用於描述革蘭氏陰性桿菌基團的一個術語，通常居住在胃腸道中，並且包括生物如：大腸桿菌，肺炎克雷伯菌，陰溝腸桿菌，和弗氏檸檬酸桿菌。

第一個在腸桿菌科細菌以質粒介導的乙內酰胺酶，TEM-1，在1960年代被發現。此後，隨著乙內酰胺酶的變體的活性展延的頻譜已被不斷地報導，也就所知的廣效性乙內酰胺酶(ESBLs)。從1980年代以來，廣效性乙內酰胺酶已經不斷的在腸桿菌科細菌中檢測出來。廣效性乙內酰胺酶已經在全世界傳播。廣效性乙內酰胺酶一般位於質粒，因此很容易在細菌間傳播。廣效性乙內酰胺酶對一系列乙內酰胺類抗菌藥物具有抗藥性，包括廣譜第三代和第四代頭孢菌素。它們對單酰胺具有抗藥性，例如氨曲南和乙內酰胺 / 乙內酰胺酶抑制劑。

廣譜乙內酰胺酶的第二基團是AmpC乙內酰胺酶。和廣效性乙內酰胺酶相比，AmpC酶通常在腸桿菌科中的許多臨床相關物種，如大腸桿菌，腸桿菌屬，弗氏檸檬酸桿菌，黏質沙雷氏菌，志賀氏菌屬，斯氏普羅威登斯菌和摩根氏桿菌的染色體中被發現。近年來，增加的AmpC乙內酰胺酶的基因數目都被調動到質粒，其隨後被轉移到物種，如肺炎克雷伯菌。

碳青黴烯抗藥性腸道菌 (CRE)

由於廣效性乙內酰胺酶和AmpC乙內酰胺酶，各種乙內酰胺類基團的抗藥性增加的結果，有越來越多使用碳青黴烯類來治療因腸桿菌科和其他革蘭氏陰性桿菌的感染，例如綠膿桿菌和不动桿菌屬。在過去的十年裡，報告中對於腸桿菌科對碳青黴烯類的抗藥性已經有了驚人的增長。

多數的碳青黴烯抗藥性腸道菌也對其他常見的抗微生物劑基團有抗藥性，例如氟喹諾酮類和氨基糖苷類。

碳青黴烯酶是廣譜乙內酰胺酶中一個的不同基團。最常遇到的碳青黴烯是：

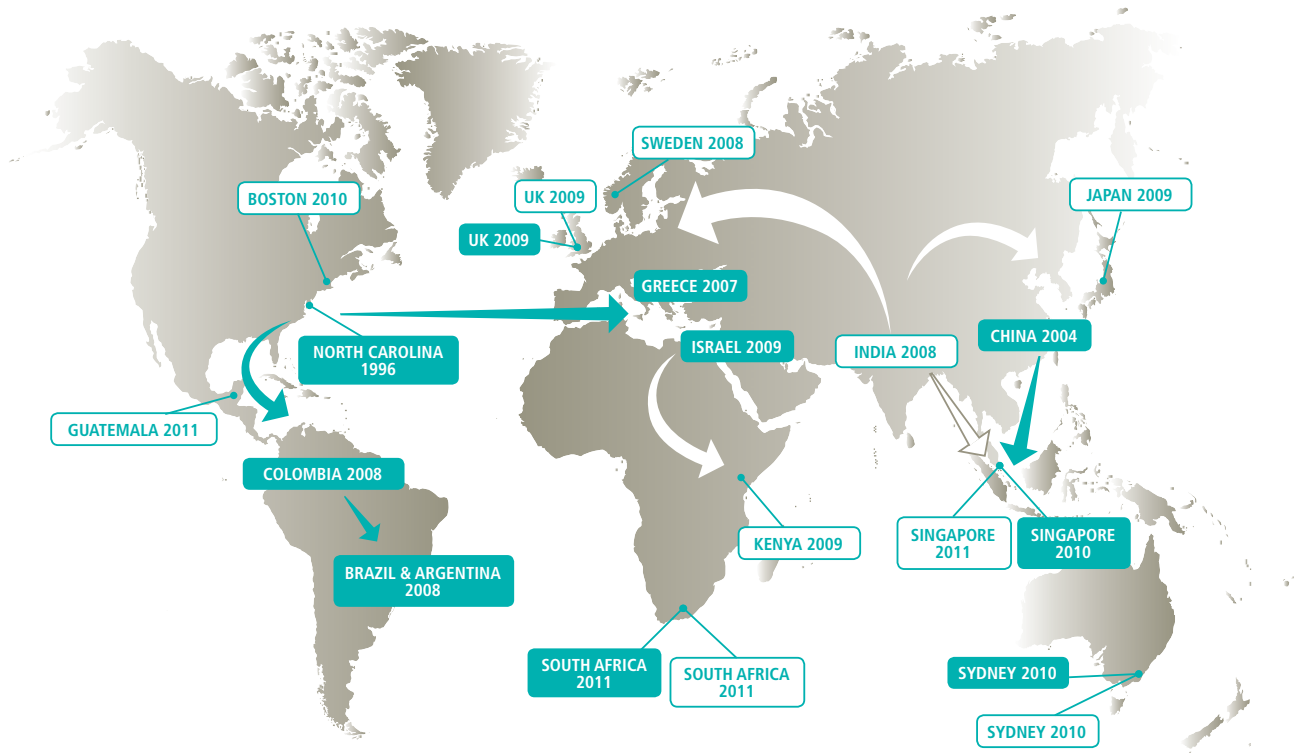
- 肺炎克雷伯菌碳青黴烯酶 (KPC)
- 新德里金屬乙內酰胺酶 (NDM)
- VIM型金屬乙內酰胺酶 (VIM)
- 苯唑西林酶 (OXA)

一個令人擔憂的方面是碳青黴烯酶在國際間傳播的快速性，例如從印度次大陸來的新德里金屬乙內酰胺酶1型進入到英國和其他歐洲國家以及全球，來自美國的肺炎克雷伯菌碳青黴烯酶到各大洲。這些碳青黴烯類的迅速傳播，通常由菌株或物種之間質粒轉移介導的和/或某些菌株的無性傳播。

對於產生碳青黴烯腸桿菌科細菌 (carbapenemase-producing Enterobacteriaceae) 造成的嚴重感染，治療方法受到限制，總是依靠老虎黴素 (tigecycline) 和多黏菌素抗生素類型的克痢黴素。對克痢黴素的抗藥性因質粒介導出現，預示著用來治療嚴重感染的最後一組抗生素的破壞。

在歐洲，希臘被認為是碳青黴烯抗藥性腸道菌的風土病，但碳青黴烯抗藥性腸道菌的傳播的顯著問題，也已經幾乎在所有歐洲國家被報導出來。

肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶-產生肺炎克雷伯菌和產生新德里金屬β內酰胺酶1型腸桿菌的全球傳播



資料來源 From Molton JS and all. *The Global Spread of Healthcare-Associated Multidrug-Resistant Bacteria: A Perspective From Asia.*

- 陽性KPC肺炎克雷伯菌
- 陽性NDM-1腸桿菌

每個大洲最早的報告病例中如圖示。
箭頭指示這些生物顯著國際的流動。

技術性附錄

綠膿桿菌

綠膿桿菌是在環境中廣泛存在的革蘭氏陰性細菌。它是存在於不同的環境位置（例如水生環境和土壤），也被知悉可以移生在植物，動物和人類。綠膿桿菌也可以長時間的生存在潮濕的環境中，如水龍頭，水槽和呼吸設備。

綠膿桿菌主要描述為一種條件致病菌（an opportunistic pathogen），對免疫不完全患者引起疾病，例如患者在重症監護室的裝置、患有慢性肺部疾病或免疫功能低下的患者。綠膿桿菌是被相當重視的院內病原體。綠膿桿菌很少移生在健康的非住院個體。但是，高達50%的住院患者呈現移生在胃腸道或呼吸道內。因多重抗藥性的綠膿桿菌的感染和發病率和死亡率增加、住院時間延長和增加的成本有關。

多重抗藥性結核菌

結核病（TB）是最常見的感染性疾病，也是全世界一個常見的死亡原因。結核病是由結核分枝桿菌細菌（*M. tuberculosis*）造成的，最常通過空氣傳播。估計每年有900萬名新感染患者和200萬人死亡，結核病是全球排名第一造成人類因單一感染媒介而遭受痛苦的原因。80%的感染發生撒哈拉以南的非洲和亞洲。在大多數情況下，結核病用第一線的結核病藥物是可以治療和治癒的。然而，在某些情況下，結核分枝桿菌可以是對一個或多個用於治療它的藥物產生抗藥性。多重抗藥性結核菌（MDR-TB）被定義成異煙肼（isoniazid）和利福平（rifampicin），兩種最有效的抗結核病藥物有抗藥性。多重抗藥性結核菌的治療是困難和昂貴的。主要驅使結核病藥物抗藥性的原因是不完整或錯誤的治療方法、短缺的藥物供應和新藥物的缺乏。

廣泛抗藥性結核菌（XDR-TB）被定義成多重抗藥性結核菌對氟喹諾酮和一種或多種可注射的抗結核藥有抗藥性，已經在許多國家被報導出來。

治療抗藥性結核菌是複雜且需要更多的時間和更昂貴的藥物，也通常會有更多的副作用。

參考文獻

- Antibiotics Currently in Clinical Development. July 2015. The Pew Charitable Trusts. <http://www.pewtrusts.org/en/projects/antibiotic-resistance-project>
- CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013
- Chen LF, Chopra T, Kaye KS. Pathogens resistant to antibacterial agents. *Med Clin North Am.* 2011 Jul;95(4):647-76
- Colson A. The Antibiotic Pipeline. www.extendingthecure.org
- Costa PM, Loureiro L, Matos AJF. Transfer of Multidrug-Resistant Bacteria between Intermingled Ecological Niches: The Interface between Humans, Animals and the Environment. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2013, 10, 278-294
- Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology And Molecular Biology Reviews*, Sept. 2010, p. 417–433
- ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012.
- Fair RJ, Tor Y. Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century. *Perspect Medicin Chem.* 2014 Aug 28; 6:25-64.
- FDA. 2011 Summary Report on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals.
- Gould IM. Antibiotic resistance: the perfect storm. *International Journal of Antimicrobial Agents* 34, S3 (2009) S2 S5.
- Hollis A, Ahmed Z. Preserving Antibiotics, Rationally. *N Engl JMed*, 2010; 369; 26: 2474-2476.
- IDSA. Bad Bugs, No Drugs. As Antibiotic Discovery Stagnates. A Public Health Crisis Brews. 2004
- Ka mierzak Z, Górski A, D browskaK. Facing Antibiotic Resistance: Staphylococcus aureus Phages as a Medical Tool. *Viruses* 2014, 6, 2551-2570
- Laxminarayan R, Duse A, Wattal C and all. Antibiotic resistance—the need for global solutions. www.thelancet.com/infection Published online November 17, 2013
- Laxminarayan R. Antibiotic Effectiveness: Balancing Conservation against Innovation. *Science.* 2014 Sep 12;345(6202):1299-301
- Levy SB. The Challenge of Antibiotic Resistance. *Scientific American*, March 1998, p. 43-56.
- Liu YY, Wang Y, Walsh TR and all. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2015 Published Online November 18, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey R. B., and all. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268–281.
- Molton JS, Tambyah PA, Ang BSP, Ling ML, and. Fisher DA. The Global Spread of Healthcare-Associated Multidrug-Resistant Bacteria: A Perspective From Asia. *Clinical Infectious Diseases* 2013;56(9):1310–8
- O'Neill. Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. 2014.
- Perros M. Infectious disease. A sustainable model for antibiotics. *Science.* 2015 Mar 6; 347(6226):1062-4.
- Sosa AJ, Byarugaba DK, Amabile-Cuevas CF, and all. Antimicrobial Resistance in Developing Countries. Springer. 2010. New York.
- Todar K. Todar's Online Textbook of Bacteriology
- Vasoo s, Barreto JN, ToshPK. Emerging Issues in Gram-Negative Bacterial Resistance: An Update for the Practicing Clinician. *Mayo Clin Proc.* 2015 Mar; 90(3):395-403.
- Verraes C, Van Boxtael S, Van Meervenne E. and all. Antimicrobial resistance in the food chain: a review. *Int J Environ Res Public Health.* 2013 Jun 28;10(7):2643-69.
- WHO. Antimicrobial resistance. Draft global action plan on antimicrobial resistance. 12 December 2014.
- WHO. Drug resistance. Infographic. <http://www.who.int/drugresistance/publications/infographic-antimicrobial-resistance-20140430.pdf?ua=1>
- WHO. Drug resistant-TB. Surveillance & Response. 2015
- WHO. The evolving threat of antimicrobial resistance. Options for action. 2012
- Woolhouse M, Ward M, van Bunnik B, Farrar J. 2015 Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. *Phil. Trans. R. Soc. B* 370:20140083. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2014.0083>
- Woolhouse MEJ, Ward MJ. Sources of Antimicrobial Resistance. *Science* 341, 1460 (2013)
- Wittebole X, De Roock S, Opal SM. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. *Virulence.* 2014 Jan 1;5(1):226-35

Publisher
Paolo De Martin

life@scor.com

© December 2015 - ISSN : 2417-517X

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced in any form without the prior permission of the publisher. SCOR has made all reasonable efforts to ensure that information provided through its publications is accurate at the time of inclusion and accepts no liability for inaccuracies or omissions.

Photo credit © Nathalie Oundjian.

SCOR
Global Life

SCOR Global Life
5, avenue Kléber - 75795 Paris Cedex 16
France
www.scor.com