

中文題目： Flomoxef 對快速生長分枝桿菌的生體外活性

英文題目： *In vitro* activity of flomoxef against rapidly growing mycobacteria

作者： 蔡孟憲<sup>1,2</sup> 湯雅芬<sup>2</sup> 邢福柳<sup>3</sup>

服務單位： 長庚紀念醫院 高雄醫學中心 <sup>1</sup>感染醫學科 <sup>2</sup>感染管制小組 <sup>3</sup>病理科 暨長庚大學醫學院

前言：快速生長分枝桿菌 (rapidly growing mycobacteria, RGM)可引起人類疾病，因造成之感染臨牀上不常見，且該細菌對常用的抗生素感受性不佳，處理其感染仍有困難。台灣地區之RGM對抗生素的抗藥性比率偏高，說明了需要尋找新的抗生素，以解決抗生素不足的窘境。Cephamycins已用來治療RGM的感染，唯該類抗生素中之flomoxef不曾使用在治療RGM感染上。為瞭解flomoxef在生體外對RGM的活性，本研究試驗flomoxef在生體外對 61 株臨牀分離株RGM的活性。

材料及方法：從 2005 年 7 月至 12 月，收集高雄長庚醫院門診及住院病人之連續呼吸道檢體，做分枝桿菌分離及鑑定。排除結核病菌後，其餘之分枝桿菌皆以 *hsp65* 基因PCR-restriction fragment length polymorphism方法及/或 16S rRNA 基因之比對做鑑定。依照National Committee for Clinical Laboratory Standards之文件M24-A標準所定之肉湯稀釋法(broth dilution)來試驗flomoxef對RGM臨牀分離株的生體外活性。取在培養基平板上生長 72 小時的細菌做成懸浮液，每支試管的細菌最終濃度為  $1.5 \times 10^5$  CFU/mL。Flomoxef以連續 2 倍稀釋其濃度，最終濃度範圍從 0.125 到 128  $\mu\text{g/mL}$ 。置於 30°C下培養於 72 小時後觀察其生長狀態，當細菌可見生長已被抑制，此時之抗生素的最低稀釋倍數之濃度稱最低抑菌濃度(Minimal inhibitory concentration, MIC)。 *M. peregrinum* ATCC 700686 及 *Escherichia coli* ATCC 25922 為試驗用之品質控制菌種。

結果：總出有 83 株非重複非結核菌之分枝桿菌於研究期間分離出，包括 6 株 *M. gordonae*，6 株 *M. intracellulare*，4 株 *M. kansasii*，1 株 *M. lentiflaum*，4 株 *M. neoaurum*，4 株 *M. peregrinum*，1 株 *M. simiae*，31 株 *M. fortuitum*及 26 株 *M.*

*abscessus*。由上述細菌，取RGM共 61 株做為藥物試驗。本研究*M. abscessus*分離株表現出對flomoxef最差的感受性，26 株*M. abscessus*中只有 5 株(19%)其生長可被flomoxef在濃度不高於 8 ug/mL時所抑制。最低抑菌濃度跨越了 6 個連續 2 倍稀釋濃度範圍，眾數為 32 ug/mL，90%之細菌生長被抑制之最低抑菌濃度(MIC<sub>90</sub>)為>128 ug/mL。相對地，flomomxef濃度為 8 ug/mL時，所有*M. fortuitum*分離株生長都被抑制。31 株裡之 29 株(94%)可在flomoxef濃度為 4ug/mL時生長被抑制。只有 2 株(6%)分別在濃度 4 及 8 ug/mL生長被抑制，MIC<sub>90</sub>為 4 ug/mL。*M. peregrinum*分離株只有 4 株，其中一株最低抑菌濃度達 128ug/mL，使其MIC<sub>90</sub>達 128ug/mL。實驗用控制菌株*M. peregrinum* ATCC 700686 總共測試 18 次，在 18 次中flomoxef在濃度 2ug/mL可抑制其生長。*E. coli* ATCC 25922 對flomoxef感受性在 0.125 至 0.25ug/mL之間。

討論：本研究為首次對flomoxef對*M. peregrinum*, *M. fortuitum*及*M. abscessus*臨牀分離株之生體外活性做探討。Flomoxef表現出對*M. peregrinum*及*M. fortuitum*臨牀分離株良好的生體外活性，其MIC<sub>90</sub>分別為 4 及 2ug/mL。使用flomoxef靜脈注射 1 克於志願者中，在 3 及 4 小時後其血清濃度分別為 5.3±1.2 及 2.2±0.5 ug/mL。若使用劑量在每 6 小時注射 1 克flomoxef，則至少有 50%以上之時間藥物濃度是在MIC<sub>90</sub>之上，對於時間依賴類型抗生素而言，提供了治療成功之最基本要求。對*M. abscesus*而言，Flomoxef之活性對其不佳，臨牀上可考慮使用其機會應該不大。