

乙內醯胺類抗生素及其抗藥性

張家銘 陳立佳[†] 柯文謙[‡]

國立成功大學醫學院附設醫院內科部

輔英技術學院附設醫院藥劑科[†]

國立成功大學醫學院醫學系[‡]

摘要

自二十世紀初開始使用抗生素以來，常見致病菌的菌種及其抗藥性已有很大的改變，不但造成公共衛生的一大威脅，也使得疾病治療及新藥研發成為昂貴的負擔。以臨床上最常使用的乙內醯胺類抗生素（如：青黴素、頭孢子菌素）為例，細菌可藉由對抗生素通透性的改變、結合的部位改變或產生分解酵素等三種主要機轉而產生抗藥性。除了研發不同類型的抗生素外，針對抗藥性產生的機轉，也有相關藥物的研發。乙內醯胺酶抑制劑與乙內醯胺類抗生素之合劑，可保護乙內醯胺類抗生素免於被乙內醯胺酶水解，並增強乙內醯胺類抗生素的活性。然而，某些抗藥性菌種所產生的具廣泛抗藥性的乙內醯胺酶(Extended Spectrum β -Lactamase)，卻對所有青黴素類、頭孢子菌素類及 aztreonam 抗生素均產生抗藥性；不幸感染的患者，唯有以 carbapenem 類抗生素治療，此類菌種已成為抗藥性菌種感染治療的隱憂。在臺灣，由於抗生素的過度使用及畜牧業添加抗生素於飼料中，導致極高比例的致病菌有抗藥性產生。因此，如何適當使用抗生素、避免抗藥性菌種產生及散播、將抗藥性菌種危害的程度減至最低，實為刻不容緩之課題。

關鍵詞：

乙內醯胺類抗生素 (Beta-lactam antibiotics)

抗生素抗藥性 (Antimicrobial resistance)

乙內醯胺酶 (Beta-lactamase)

廣泛抗藥性的乙內醯胺酶 (Extended spectrum beta-lactamase ; ESBL)

乙內醯胺酶抑制劑 (Beta-lactamase inhibitor)

前言

過去數十年來，歐、美、日各國藥廠對新型抗生素的大量研發，使得學界及社會對抗生素使用的效果及安全性更具信心。雖然很多感染症可以順利地以抗生素加以治療，但另一方面卻造成人類的病原菌改變；除了以前少見的菌種逐漸增加外，致病菌對抗生素的抗藥性也持續增強¹。五十年前，金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 為院內常見的致病菌，且易被青黴素 (penicillin) 控制。而革蘭氏陰性菌，如：綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、靈桿菌 (*Serratia marcescens*) 則是移生 (colonization) 且並非常見的感染菌。至今，大多數金黃色葡萄球菌都對青黴素具有抗藥性，而革蘭氏陰性菌也成為常見的感染菌種，除此之外的其它菌種也對大多數的抗生素產生抗藥性，成為難以治療的致病菌。在臺灣，由於抗生素的使用極為普遍，根據一些研究資料顯示許多致病菌產生抗藥性的比例甚高，其中包括：抗二甲氧苄青黴素金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ; MRSA)、抗紫菌素 (gentamicin) 腸球菌、抗青黴素肺炎雙球菌、抗巨環類 (macrolide) 類革蘭氏陽性菌、抗青黴素淋病雙球菌、抗胺基青黴素 (ampicillin) 流行性感冒嗜血桿菌、抗胺基糖甙類 (aminoglycoside) 綠膿桿菌、多重抗藥性腸細菌、以及抗胺基青黴素、氯黴素 (chloramphenicol)、和 co-trimoxazole 之沙門氏桿菌等 (表一)²。這種趨勢使得抗藥性的菌種愈來愈具臨床重要性³。本文將針對目前臨床上最常使用的乙內醯胺 (β -lactam) 類抗生素，探討細菌抗藥性的機轉及相關藥物研

發，以期能了解抗生素適當使用的重要性。

乙內醯胺類抗生素的作用機轉

此類藥品其基本結構為具有乙內醯胺環的抗生素，依主要結構的不同，又可分為四大類，包括具有 thiazolidine 乙內醯胺環的青黴素類、具有 dihydrothiazine 乙內醯胺環的頭孢子菌素（cephalosporin）類、carbapenem 類、以及單環的 monobactam 類（圖一），其中青黴素及頭孢子菌素是目前臨床上最廣泛使用的乙內醯胺類抗生素。乙內醯胺類抗生素的作用機轉主要是藉由抑制細菌細胞壁的合成，破壞菌體結構，以達殺菌的效果。舉例而言，當青黴素進入菌體後，會與細菌細胞壁合成最終步驟所需的轉肽酶（transpeptidase）結合成 penicilloyl 酵素，致使轉肽酶失效，而無法將聚糖

（peptidoglycan）接合至細胞壁上而抑制細胞壁的合成⁴。此外，也有研究指出青黴素亦可藉降低抑制自我分解酶“murein hydrolase”的作用誘發細菌的自我分解（autolysis）²。因此，乙內醯胺類抗生素的抗菌效果與乙內醯胺類抗生素穿透細菌細胞外膜的能力、與標的蛋白（即 carboxypeptidase 和 transpeptidase）的親和力及對抗細菌酵素分解的能力有關²。

青黴素類抗生素

青黴素類抗生素依抗菌範圍及發展的先後順序，可分為六大類：第一類及第二類抗菌範圍相似，對於革蘭氏陽性菌（如：鏈球菌）、某些革蘭氏陰性菌；如：腦膜炎雙球菌（*Neisseria meningitidis*）、李斯特菌（*Listeria*）、螺旋體（Spirochetes）以及脆弱桿菌（*Bacteroides fragilis*）以外的厭氧菌等均有抗菌效果。第一類青黴素是原自然界存在的抗生素，包括常用的苄基青黴素（benzylpenicillin；Penicillin G）、benzathine penicillin 及普卡因苄基青黴素（procaine penicillin）。

第二類青黴素改良了第一類青黴素對酸性不穩定的缺點，發展成口服的劑型。然而，由於青黴素的廣泛使用，促使了細菌抗藥性的產生。自 1950 年代起，常見的金黃色葡萄球菌就對既有 penicillin 產生抗藥性，其原因是菌體產生了青黴素酶（penicillinase）所致。第三類青黴素就是為了對抗金黃色葡萄球菌而研發出的青黴素，包括 isoxazolyl penicillin（oxacillin、dicloxacillin）、methicillin、nafcillin 等，其中 dicloxacillin 具抗胃酸效果，可口服使用。此類青黴素主要對金黃色葡萄球菌及鏈球菌具有抗菌活性，對於其它具青黴素感受性的菌種而言，活性較低。第四類青黴素，包括常見的 amoxicillin 及 ampicillin，是屬於廣效抗菌範圍的青黴素，除了原有的抗菌效果外，增加了對抗革蘭氏陰性菌；如：流行性感胃嗜血桿菌（*H. influenzae*）、沙門氏桿菌（*Salmonella*）的活性，但目前多有抗藥性產生。此外，對李斯特菌也有抗菌效果。第五類青黴素則是為對抗綠膿桿菌所研發的青黴素，包括 carboxypenicillins（如：carbenicillin）及 ureidopenicillins（如：piperacillin、azlocillin），此類青黴素對鏈球菌、厭氧菌及綠膿桿菌均有抗菌活性，其中 piperacillin 抗綠膿桿菌的活性最強⁵。由於以上五類青黴素對乙內醯胺酶（ β -lactamase）均不穩定，因而有第六類具乙內醯胺環酶抗性的青黴素研發上市（後述）。

頭孢子菌素類抗生素

頭孢子菌素類抗生素依其抗菌範圍之發展可分為四代：第一代頭孢子菌素可對抗除了腸球菌（enterococcus）及 MRSA 以外的革蘭氏陽性球菌，及一些社區感染性之革蘭氏陰性桿菌；如：大腸桿菌（*E. coli*）、克雷白氏肺炎桿菌（*K. pneumoniae*）、變形桿菌（*P. mirabilis*）。常用的第一代頭孢子菌素包括 cephalothin、cefazolin、cephradine 及

口服的 cephalexin 等，對乙內醯胺酶極不穩定。第二代頭孢子菌素對乙內醯胺酶較穩定，並較第一代增加了對抗革蘭氏陰性菌（如：indole-positive *Proteus*、*Moraxella cartarrhalis*、*Hemophilus influenzae*）的活性。第三代頭孢子菌素則是再增加了原第二代對抗革蘭氏陰性菌；如：腸細菌科（*Enterobacteriaceae*）的效果，其中 ceftazidime 及 cefoperazone 可抗綠膿桿菌；但對抗革蘭氏陽性菌的活性卻較第一代為差。對乙內醯胺酶較穩定，可穿過血腦障壁，擴展了第三代頭孢子菌素的適用範圍。最新研發上市的第四代頭孢子菌素包括 cefepime 及 cefpirome，其抗菌範圍則涵蓋第一代抗革蘭氏陽性菌及第三代抗革蘭氏陰性菌的活性。

細菌產生抗藥性的機轉

使細菌產生抗藥性的基因可能由原菌體的染色體突變，或經基因傳遞（gene transfer）的方式由其它菌體獲得，由染色體突變所產生的抗藥性基因較不易散播至其它菌體。抗藥性基因可藉由幾種方式在菌體間傳遞，如：細菌間彼此交換染色體的 DNA（即 transformation）、或藉由噬菌體（bacteriophage）將外界抗藥性基因帶入（即 transduction）、或由質體（plasmid）互相交換抗藥性基因（即 conjugation）、或藉跳躍基因（transposons）插入質體或染色體的 DNA 序列以傳遞抗藥性基因^{1,6,7}。一般而言，基因由革蘭氏陽性菌種傳遞至革蘭氏陰性菌種較容易，較少由革蘭氏陰性菌種傳遞至革蘭氏陽性菌種。然而，無論經由何種方式，當細菌獲得抗藥性基因後，需經由抗生素的篩選壓力（antibiotics selecting pressure），將具抗生素感受性的菌種殺死後，具抗藥性的菌種才會大量繁衍^{1,4,7}。

（圖二）

具抗藥性的菌種可以不同的機轉對抗生素產生抗性（圖三），包

括：(1)細菌對抗生素通透性 (membrane permeability) 的改變或細菌主動將抗生素排出體外 (active efflux)，此為細菌對乙內醯胺類、胺基糖甙類及四環類 (tetracycline) 抗生素產生抗藥性常見的機轉⁶。(2)改變抗生素與細菌結合的部位或流程 (altered target or by-pass)，常見於細菌對乙內醯胺類、巨環類、磺胺類 (sulfonamides)、糖化肽類 (glycopeptides) 類抗生素產生抗藥性的機轉。(3)細菌產生酵素將抗生素分解，為細菌對乙內醯胺類、胺基糖甙類抗生素產生抗藥性主要的機轉^{1,4,7}。

不同的菌種其結構不同，產生抗藥性的機轉也不相同 (圖四)。例如：革蘭氏陽性菌胞膜外的細胞壁是變聚醣 (peptidoglycan) 的厚壁且並無孔洞蛋白 (porin)。這類細胞壁的孔隙並無法抵抗一些小分子物質 (如：抗生素) 的穿透，因此乙內醯胺類抗生素大多易穿過細胞壁，可進一步與青黴素結合蛋白 (penicillin binding protein; PBP) 結合。而革蘭氏陰性菌除了變聚醣外，還有一層外膜，物質需經由外膜上的孔洞蛋白通透，穿透率為革蘭氏陽性菌的 1/50 到 1/100。至於分枝桿菌屬 (*Mycobacteria*) 則在變聚醣與外膜間有一層阿拉伯膠聚醣 (arabinogalactan) 膜，以黴菌酸 (mycolic acid) 共價鍵形成的堅實外膜，而其孔洞蛋白的孔徑又比革蘭氏陰性菌的孔徑更小，通透性極低，所以大多數抗生素均無法穿透⁸。大體而言，革蘭氏陽性菌主要是以改變抗生素的結合部位或產生乙內醯胺酶導致抗藥性；革蘭氏陰性菌則是以改變抗生素的通透性或產生乙內醯胺酶為主要產生抗藥性的機轉^{4,6}。

通透性的改變

細菌的孔洞蛋白 (porin) 位於革蘭氏陰性菌的外膜上，是寡糖蛋白的聚合體，大小約為 0.6-2.3 nm，屬於親水性 (hydrophilic) 蛋白質，

負責細胞外與外漿間隙間物質的交換，而抗生素大都由此進出。具抗藥性的菌種可藉由改變孔洞蛋白的孔徑大小，或改變胺基酸的電荷以影響物質的穿透力。

大腸桿菌含有兩種特別的孔洞蛋白，稱為外膜蛋白（outer membrane proteins；Omp）。其中 Omp F 的孔徑較大，通透性較高；而 Omp C 的通透性較低。因此，大腸桿菌可藉由增加 Omp C 並降低 Omp F 的表現而產生抗藥性^{2,9}。當多種藥品經由相同的孔洞蛋白進出時，一旦孔洞蛋白改變則可能造成多重抗藥性（multiple drug resistance）^{4,9}。少數抗生素則是選擇性地經由特殊孔洞蛋白進入某些特定細菌內，當細菌喪失此種孔洞蛋白時，細菌也可能對此藥品產生抗藥性。例如：imipenem 是選擇性地經由 Omp D₂ 進入綠膿桿菌，若此菌因突變而喪失此孔洞蛋白時，就可能使其對 imipenem 產生抗藥性²。而在某些細菌，如：腸細菌屬（*Enterobacter*）及鋸桿菌屬（*Serratia*），可同時藉由改變孔洞蛋白及增加乙內醯胺酶而對 imipenem 產生明顯的抗藥性⁴。

排出系統

當藥品進入細菌細胞內時，細菌也可藉由一種特殊的排出系統（efflux transport system）將抗生素排出細胞外。腸細菌科之菌種是以質體媒介誘發產生蛋白質排出系統而對四環素產生抗藥性，而綠膿桿菌對乙內醯胺類抗生素中的 carbenicillin 也可以類似機轉產生抗藥性⁹。

結合蛋白修飾

細菌由於染色體突變，或經由外界獲得抗藥性基因後，可影響青黴素結合蛋白的合成，使抗生素無法與之結合而失效。這種抗藥性機轉多發生在革蘭氏陽性菌種³，例如：金黃色葡萄球菌可以 PBP2a

取代原有的青黴素結合蛋白（PBP2），降低與青黴素之結合^{1,6}。藉由青黴素結合蛋白親合力改變造成抗藥性的 MRSA 是由於染色體 *mec A* 基因突變所致，並隨著菌落移生傳播抗藥性基因進而造成嚴重感染的問題⁶。只有少數的革蘭氏陰性菌；如：奈瑟氏菌屬（*Neisseria*）及流行性感胃嗜血桿菌是以此機轉產生抗藥性。

產生分解酵素

細菌含有許多可分解乙內醯胺類抗生素結構分解的酵素，包括乙內醯胺酶、醯解酶（acylase）及酯解酶（esterase）…等。其中乙內醯胺酶可藉由與乙內醯胺環形成非共價鍵的結合，再以醯基化（acylation）的作用將乙內醯胺環打斷，最後水解（hydrolysis）釋放出乙內醯胺酶及被去活化的乙內醯胺抗生素結構，使抗生素失效（圖五）。因此，乙內醯胺酶是細菌分解乙內醯胺類抗生素結構最重要的酵素¹⁰。在自然界中革蘭氏陽性菌、革蘭氏陰性菌、土壤絲菌屬（*Nocardia*）及分支桿菌屬都會產生乙內醯胺酶，而革蘭氏陽性菌及革蘭氏陰性菌的乙內醯胺酶可因染色體基因或質體基因誘導產生^{1,11}；由質體誘導的菌種，其抗藥性基因較容易於細菌間傳遞。例如：原存於腸細菌科中由質體基因誘導產生乙內醯胺酶的基因，現在已散佈至淋病雙球菌（*N. gonorrhoeae*）、流行性感胃嗜血桿菌及綠膿桿菌等菌體內¹⁰。然而，在使用乙內醯胺時可能也會誘導細菌產生另一種乙內醯胺酶，其中 imipenem 及 ceftazidime 是乙內醯胺類抗生素中誘導性最強的藥物，cefazolin、ceftazidime、ceftriaxone 等則具有中等程度以上的誘導性。此外，屬於乙內醯胺酶抑制劑的 clavulanic acid 也有中等程度以上的誘導性²。

乙內醯胺酶的分類

乙內醯胺酶的種類繁多，目前學者常以 Bush 所提出的分類方式

將乙內醯胺酶加以區分⁴。主要原則是依乙內醯胺酶的表型

(phenotype) 如：可被乙內醯胺酶分解的乙內醯胺抗生素種類，及乙內醯胺酶是否會被 clavulanic acid 所抑制而分為四大類。第一類酵素不受 clavulanic acid 抑制，常導致革蘭氏陰性菌抗藥性的產生。第二類酵素均可被 clavulanic acid 抑制，而以目前常用的乙內醯胺抗生素作為其次分類依據，包括：cephaloridine、penicillins、carbenicillin、cloxacillin 及 cefotaxime 等。第三類為含有鋅的酵素，又稱為“金屬酵素”(metallo-enzyme)，不受 clavulanic acid 抑制。此類酵素會導致細菌(如：*S. maltophilia*)對 imipemen 產生抗藥性，所幸其抗藥性基因是由染色體遺傳而來，較不易傳播至其它細菌。第四類是一群不受 clavulanic acid 抑制的青黴素酶，其特性目前仍在研究中，尚未定論(表二)^{4,6,12,13,14}。除了 Bush 的分類方式外，Ambler 提出依酵素胺基酸序列分類的方式，大致可將乙內醯胺酶分為四類：A、C、D 是屬於 serine 類的酵素，B 是屬於含鋅的酵素。比較兩種分類方式，Bush 1 相當於 Ambler C，Bush 2a、2b、2c、2e 相當於 Ambler A，而其中 Bush 2d 即為 Ambler D，Bush 3 則為 Ambler B¹¹⁻¹⁴。

內醯胺酶的分子結構

各種乙內醯胺酶的分子結構大致相同，其間僅有一到四個胺基酸序列的差異，不同的乙內醯胺酶是以 TEM 及 SHV

(sulfohydrovariable)命名^{1,7}。其中 TEM-1、TEM-2、TEM-13 及 SHV-1 是屬於最原始的乙內醯胺酶，抗藥性範圍較窄；包括第一代的頭孢子菌素、及 cefamandol、cefoperazone 等。至於 TEM-3 及 SHV-2 以上的乙內醯胺酶則為“廣泛抗藥性的乙內醯胺酶”(Extended Spectrum Beta Lactamase；ESBL)，具有較強的抗藥性，可水解第二代、第三代頭孢子菌素及其它乙內醯胺抗生素；如：cefotaxime、

ceftazidime、monobactam 等，都可能具有抗藥性，但對於第四代的頭孢子菌素及 imipenem 抗藥性仍弱¹⁰。

具廣泛抗藥性的乙內醯胺酶

具廣泛抗藥性的乙內醯胺酶 (ESBL) 是最新的一類質體誘導酵素，自 1983 年首次被 Frankurt 發表，至今共有 40 種以上的 ESBL 被發現¹⁰。患者住院期間過長、手術、插管、曾住加護病房、曾住安養中心、使用廣效抗生素，都是促成細菌產生 ESBL 細菌的危險因子。由於 ESBL 多在腸細菌科菌種產生，尤其是克雷白氏桿菌屬 (*Klebsiella*) 及大腸桿菌。因此有研究提出針對此類菌種篩檢的方法：(1) 以 cefpodoxime (10 μ g)、ceftazidime (30 μ g)、aztreonam (30 μ g)、cefotaxime (30 μ g) 或 ceftriaxone (30 μ g) 做紙錠擴散試驗 (disk diffusion test)，若出現任一抑制環分別小於 22 mm、22 mm、27 mm、27 mm、25 mm 時，則懷疑產生 ESBL 菌種，需再進一步以 clavulanic acid 10 μ g 加入 ceftazidime (30 μ g) 或 cefotaxime (30 μ g) 做鑑定¹⁵。(2) 以上述藥物作藥物敏感性試驗 (susceptibility test) 時，若最小抑菌濃度 (MIC) $\geq 2\mu$ g/ml，則懷疑產生 ESBL 菌種。(3) 若菌種對於胺基糖甙類抗生素、氯黴素或 trimethoprim/sulfamethoxazole 均產生抗藥性時，則高度懷疑其為 ESBL 菌種¹⁶。若已確定為 ESBL 菌種，不論其紙錠擴散試驗結果如何，應認定對所有青黴素類、頭孢子菌素類及 aztreonam 等抗生素均產生抗藥性。對於不幸產生 ESBL 菌種的患者，可以 carbapenem 類抗生素治療。

新一代的乙內醯胺抗生素

由於乙內醯胺酶的產生是細菌對乙內醯胺類抗生素產生抗藥性最常見的機轉，因此針對此機轉而有新一代抗生素的研發²。這些新上市的乙內醯胺抗生素包括：(1) 修飾乙內醯胺的化學結構使其增

加對乙內醯胺酶的穩定性，或(2)以乙內醯胺併用乙內醯胺酶抑制劑以加強乙內醯胺活性的抗生素合劑等兩大類。

第六類青黴素抗生素

如前所述，第六類的青黴素是為改善青黴素類對乙內醯胺酶不穩定的缺點而研發的藥品，目前上市使用的藥品有 temocillin 和 formidacillin。Temocillin 是 6 α -methoxy ticarcillin 的衍生物，對於抗乙內醯胺酶之效果較 ticarcillin 穩定。由於其增加了抗革蘭氏陰性菌種，尤其是會產生乙內醯胺酶的流行性感冒嗜血桿菌及 *M. catarrhalis* 的活性，也具有抗克雷白氏桿菌屬、腸細菌屬、產檸檬酸菌屬 (*Citrobacter*)、*Morganella* 等菌屬活性的優點。但對抗鋸桿菌屬、*Acinetobacter* 及綠膿桿菌無效。抗菌範圍較窄，僅對具頭孢子菌素抗藥性的腸細菌科菌種有效，對革蘭氏陽性菌及厭氧菌效果也不佳，故必需與可抗革蘭氏陽性菌的抗生素併用。因其抗菌範圍狹窄且價格昂貴，目前只有在英國、比利時等少數國家使用。Formidacillin 則是 6 α -formido 的衍生物，對乙內醯胺酶極為穩定。其優點是抗綠膿桿菌的活性較 piperacillin、aztreonam 及 ceftazidime 為佳，對大多數的腸細菌科也具抗菌效果。然而，對抗革蘭氏陽性菌及厭氧菌的效果極差¹⁶。

Monobactam 類抗生素

Aztreonam 是 *Chromobacterium violaceum* 的產物，具有 monobactam 結構，對質體誘發的乙內醯胺酶具穩定性，且不會使染色體誘發乙內醯胺酶產生，作用機轉為抑制細菌細胞壁的合成²。其抗菌範圍與氨基糖甙類抗生素類似，僅局限於一些革蘭氏陰性菌，如：腦膜炎球菌、淋病雙球菌、流行性感冒嗜血桿菌…等，對抗腸細菌科菌種的效果與第三代 cephalosporin 相當，亦可對抗綠膿桿菌

¹⁷，但對革蘭氏陽性菌無效，對厭氧菌的親和力也較低。臨床上可用以治療革蘭氏陰性菌引起的肺炎、皮膚及軟組織感染、骨及關節感染、腹腔內感染、泌尿及生殖道感染、菌血症等。常見的副作用為注射部位疼痛、靜脈炎、皮疹、肝功能指數增加。而腎功能毒性或與其它乙內醯胺類抗生素的交互過敏反應（cross-reaction）則較少發生¹⁷。

Carbapenem 類抗生素

Imipenem 是 *Streptomyces cattleya* 的合成產物，可與胜變酶（peptidase）作用，進而抑制細菌細胞壁的合成。由於遠端腎小管的二氫胜變酶（dihydropeptidase）會將 imipenem 分解成具有腎毒性的代謝物，因此臨床上使用的品項是 imipenem 與 cilastatin（dihydropeptidase 抑制劑）以 1:1 比例所製成的合劑^{2,17}，且口服吸收效果差，目前只有靜脈和肌肉注射劑型，對於腦脊髓液的滲透效果亦不佳。Imipenem 具有 carbapenem 的結構可以對抗大多數乙內醯胺酶的活性，包括質體及染色體誘導產生的乙內醯胺酶²。除了 MRSA、*Enterococcus faecium*、*Stenotrophomonas maltophilia*、*Flavobacterium*、*Burkholderia cepacia* 及細胞內病原體等為對 imipenem 具抗藥性外，其抗菌範圍包括了大多數的革蘭氏陽性菌、革蘭氏陰性菌及厭氧菌。臨床上常將 imipenem 用以治療嚴重的院內感染或下呼吸道及泌尿生殖道感染的多重感染（mixed infection）、此外也可用於腹腔內感染、皮膚及軟組織感染、骨髓炎、心內膜炎、菌血症的治療。常見的副作用為胃腸道不適、嘔吐、癲癇（1-3%）及過敏反應（<3%）；至於低血壓、暈眩、盜汗等不良反應則與輸注速率過快有關¹⁸。Meropenem 對二氫焔變酶穩定，引起癲癇機會較低，是臨床上第一個可單方使用的 carbapenem 類抗生素。

乙內醯胺酶抑制劑

乙內醯胺酶抑制劑是由乙內醯胺結構所衍生的藥品（圖六），具有乙內醯胺環可與乙內醯胺酶結合產生不可逆的作用，亦可直接與 PBP 結合。因此，以乙內醯胺酶抑制劑與乙內醯胺類抗生素合併使用可保護乙內醯胺類抗生素免於水解，並能恢復乙內醯胺類抗生素的活性。目前上市使用的乙內醯胺酶抑制劑包括：clavulanic acid、sulbactam 及 tazobactam，所有的乙內醯胺酶抑制劑都是由腎臟排除，因此在腎功能不全的患者應調整劑量^{5,10,14,18}。

Clavulanic acid 是一種黴菌（*Streptomyces clavuligerus*）的天然代謝產物，一旦與乙內醯胺酶作用後就無法復原，是「自殺」型的抑制劑（suicide inhibitors）。此藥本身對於淋病雙球菌具有殺菌效果，對流行性感胃嗜血桿菌則有中等以上的殺菌效果，對腸細菌科菌種、革蘭氏陽性菌及一些厭氧菌仍具有微弱的殺菌效果。然而，臨床上並不會將 clavulanic acid 單獨使用。受 clavulanic acid 抑制的乙內醯胺酶主要是 Bush 分類 2a-e（R-S class II-V）、金黃色葡萄球菌及厭氧菌所產生的乙內醯胺酶。對於 Bush 分類 1（R-S class I）：如腸內菌屬、產檸檬酸菌屬、鋸桿菌屬、假單孢菌屬（*Pseudomonas*）所產生的乙內醯胺酶則無效¹⁷。在體外試驗中與 clavulanic acid 併用有協同（synergism）作用的乙內醯胺類抗生素包括：penicillin G、amoxicillin、cefamandol、cephalothin、cefoperazone、azlocillin、carbenicillin 及 ticarcillin，目前臨床上使用的則為 clavulanic acid 與 amoxicillin 或 ticarcillin 併用的品項^{13,17}。

Sulbactam 是由 penicillanic acid sulfone 半合成的產物，也具有不可逆地抑制乙內醯胺酶的作用，對於奈瑟氏菌屬、脆弱桿菌、*A. calcoaceticus* 及 *C. trachomatis* 具微弱的殺菌效果。Sulbactam 抑制的

乙內醯胺酶主要是金黃色葡萄球菌（PC1）、革蘭氏陰性菌（Bush 2a-e）及類細菌族菌屬（*Bacteroides*）的乙內醯胺酶，其活性與 clavulanic acid 相似。然而，sulbactam 並不會誘導染色體引發乙內醯胺酶的產生。在體外試驗中與 sulbactam 併用有協同作用的乙內醯胺類抗生素包括：ampicillin、amoxicillin、cefoperazone 及 carbenicillin，目前上市使用的則為 sulbactam 與 ampicillin 或 cefoperazone 併用的品項^{13,16}。

最新研發上市使用的 tazobactam 的結構與 sulbactam 相類似，也是 penicillanic acid 的衍生物，對於腸細菌科菌種及非發酵的革蘭氏陰性菌並無殺菌效果。抑制乙內醯胺酶的活性範圍與 sulbactam 相類似，主要是大部分的 Bush 分類 2（TEM-1、TEM-2、ROB-1、SHV-1）乙內醯胺酶、染色體誘導的革蘭氏陰性桿菌乙內醯胺酶及金黃色葡萄球菌與脆弱桿菌產生的乙內醯胺酶。而 tazobactam 本身也是乙內醯胺酶（chromosomal type 1）的弱誘導劑^{13,17}。

乙內醯胺類抗生素與乙內醯胺酶抑制劑的合併製劑

由於乙內醯胺酶抑制劑可恢復乙內醯胺類抗生素的抗菌活性，因此而有兩者合併的製劑開發上市。當乙內醯胺酶抑制劑與乙內醯胺類抗生素合併使用時可還原乙內醯胺類抗生素對抗表皮葡萄球菌（*S. epidermidis*）、大腸桿菌、克雷白氏菌屬、流行性感嗜嗜血桿菌、淋病雙球菌、*M. catarrhalis* 及脆弱桿菌的效果。此外，對革蘭氏陽性菌中的 MSSA 抗菌效果也會增強，但在體外試驗中對抗 MRSA 及腸球菌仍然無效。因葡萄球菌及腸球菌屬主要並非經由乙內醯胺酶而對乙內醯胺類抗生素產生抗藥性，因此併用乙內醯胺酶抑制劑並不影響乙內醯胺類抗生素對此類菌的抗菌效果。目前現有四種乙內醯胺類抗生素與乙內醯胺酶抑制劑的合併製劑上市，臨床上常將此類

合劑用於皮膚及軟組織、下呼吸道、腹腔內及婦科的感染（表四）⁵。

Amoxicillin/clavulanic acid (Augmentin[®]) 兼具口服及注射劑型，美國食品與藥物管理局 (FDA) 核可的適應症包括：下呼吸道、皮膚、泌尿道感染及中耳炎、鼻竇炎等。注射建議劑量為 0.6-1.2g 每六至八小時投與，常見的副作用包括：皮疹、蕁麻疹、胃腸不適、陰道念珠菌感染。由於在體外試驗中發現 amoxicillin/clavulanic acid 具有抗結核菌 (*M. tuberculosis*) 的活性，因此也可用於多重抗藥性的結核菌感染 (multiple-drug resistant *M. tuberculosis*)¹⁷。

Ampicillin/sulbactam (Unasyn[®]) 對組織的穿透效果佳，適用於腹腔、下呼吸道、婦科、皮膚及泌尿道感染，建議劑量為 1.5~3 g 每六至八小時投與。除了注射部位疼痛外，皮疹、胃腸不適、胸部疼痛也是常見的副作用。Ticarcillin/clavulanic acid (Timentin[®]) 對抗 *S.*

maltophilia 的活性極佳。臨床上可使用於腹腔、骨、關節、下呼吸道、皮膚、生殖泌尿道感染及菌血症，可適用於嗜中性球減少而發燒 (neutropenic fever) 的病患；但仍應合併胺基糖甙類抗生素使用。

建議劑量為 3.2 g 每四至六小時投與，若與胺基糖甙類抗生素混合靜注，會因酸鹼度的改變破壞胺基糖甙類抗生素的效價，因此建議兩者分開輸注。由於製劑中鈉含量較高 (4.74 mEq/g)，對於體液過多的患者應小心使用。靜脈注射常見的副作用為血栓靜脈炎，此外 ticarcillin 會抑制血小板凝集及造成低血鉀症。最近上市的

piperacillin/tazobactam (Tazocin[®]) 其抗菌範圍優於 ceftazidime、ticarcillin/clavulanic acid、ampicillin/sulbactam，而與 imipenem 相當¹⁷。然而，併用 tazobactam 並未增加 piperacillin 抗綠膿桿菌及抗 Bush 分類 1 乙內醯胺酶的活性，不如 imipenem 的效果，且其亦不具抗 *S. maltophilia* 的活性。目前 FDA 核可使用於腹腔、下呼吸道、婦科、

皮膚感染、嚴重的社區性肺炎，建議劑量為 3.375~4.5g 每六至八小時投與，腎功能不全的病患則需調整劑量使用，常見的副作用為胃腸不適、失眠、皮疹，少數患者有白血球低下 (leukopenia) 的現象^{5,13,18}。

然而，即使在使用乙內醯胺類抗生素與乙內醯胺酶抑制劑合併製劑的狀況下，細菌仍有可能產生抗藥性。除了原乙內醯胺類抗生素對菌種不具活性 (intrinsic activity) 的原因外，細菌可藉由產生過量的乙內醯胺酶、或改變外膜蛋白、或擴展乙內醯胺酶的作用 (產生 ESBL 菌種) 來抑制或減低乙內醯胺酶抑制劑的活性，進而產生抗藥性^{2,5,10}。

結語

由於大量使用抗生素對細菌產生篩選壓力 (selecting pressure)，導致目前雖然有許多對抗抗藥性菌種的抗生素不斷研發，但抗藥性菌種的產生仍是方興未艾^{4,6}。自然界及人體內存在的菌種具多樣性且互相消長平衡，當使用抗生素之後，所能倖存的則是具有抗藥性的菌種。因此，若持續使用各種不同的抗生素，則最後所存留的必定是具有多重抗藥性的菌種，這些菌種勢必成為感染症治療的困境。

然而，除了醫療用抗生素的使用外，畜牧業大量地使用抗生素更是抗藥性菌種產生的潛在危機。目前臺灣對於動物飼料添加物的定義為：「提高飼料效用，促進家畜、家禽、魚類保育或保持其健康，而附加於飼料之物。」，對於飼料中添加抗生素並無嚴格規定，因而增加抗藥性菌種產生的機會。例如：養豬業常用低劑量四環類抗生素以降低感染並促進豬隻生長，造成腸道中 90% 以上的菌種對四環類抗生素具有抗藥性，而這些菌種也可能對其他抗生素產生抗

性，若此種抗藥性基因在自然界傳播，則可能造成更多抗藥性菌種產生。

因此，為避免抗藥性的菌種產生，醫護人員應注意衛生習慣，嚴加把關，避免抗藥性菌種散播引起院內感染⁴。處方醫師則應慎用抗生素，藥局若無醫師處方也不可販售抗生素。藥品的研發應針對菌種特殊的抗藥性機轉為方向；雖然新藥的研發是必要的，藥廠卻不應過度促銷抗生素⁶。此外，政府部門則應儘速立法限制抗生素在畜牧業的使用，並加強對民眾教育抗生素濫用的後果。如此多方面的配合，才能降低抗藥性菌種的產生及危害。

參考文獻

1. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science*. 1992;257:1046-73
2. 張上淳、謝維銓。目前臺灣地區抗藥性菌株流行概況。中華感染醫誌 (J Infect Dis Soc ROC) 。1996;7:83-8。
3. 臺灣常見病原菌抗藥性現況研討會。1998年10月
4. Dever LA, Dermody TS. Mechanism of bacterial resistance to antibiotics. *Arch Intern Med*. 1991;151:886-95
5. Pitout JDD, Sanders CC, Sanders ES. Antimicrobial resistance with focus on β -lactam resistance in Gram-negative bacilli. *Am J Med*. 1997;103:51-9
6. Bush LM, Calmon J, Johnson CC. Newer penicillins and beta-lactamase inhibitors. *Infect Dis Clin North Am*. 1995;9(3):653-86
7. Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *New Engl J Med*. 1991;324(9):601-12
8. Davis J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science*. 1994;264:375-82
9. Nikaido H. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science*. 1994;264:382-8
10. Hayes JD, Wolf CR. Molecular mechanisms of drug resistance. *Biochem J*. 1990;272:281-95
11. Garau J. Beta-lactamases: current situation and clinical importance. *Intensive Care Med*. 1994;20:S5-9
12. Livermore DM. β -lactamase in laboratory and clinical resistance. *Clin Microb Rev*. 1995;8(4):557-84
13. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamase and its correlation with molecular structure.

- Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(6):1211-33
14. Livermore DM. Determinations of the activity of β -lactamase inhibitor combinations. J Antimicrob Chemother. 1993;31(suppl A):9-21
 15. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Villanova, Pennsylvania: National Committee for Clinical Laboratory Standards, January 1999: M100-S9
 16. Medeiros AA. Evolution and dissemination of β -lactamase accelerated by generation of β -lactamase antibiotics. Clin Infect Dis. 1997;24(suppl 1):S19-45
 17. Nathwani D, Wood MJ. Penicillins: A current review of their clinical pharmacology and the therapeutic use. Drugs. 1993;45(6):866-94
 18. Schmidt J, Pollack CV. Antibiotic use in the emergency department. J Emerg Med. 1996;14(4):483-496

Abstract

Since the beginning of the twentieth century, there were significant changes in the species of pathogenic bacteria and their spectrum of susceptibility. The three fundamental mechanisms of resistance to β -lactam antibiotics are the enzyme degradation of β -lactam, change of the permeability to β -lactam and modification of penicillin binding protein. Methods to overcome resistance to β -lactam antibiotics include the development of new antibiotics that are stable to β -lactamase and the combination of β -lactamase inhibitors with β -lactam antibiotics. Nevertheless, resistance to β -lactam antibiotics increases among clinical isolates of gram-negative bacilli, especially the production of plasmid-mediated extended spectrum β -lactamase (ESBL) which results in multi-drug resistance to all antibiotics except carbapenem. In addition to the

overuse in the human medicine, the antibiotics use without limitation in the livestock must also be considered. Only through judicious use of antibiotics can we relieve the selecting pressure and preserve the usefulness of these agents.

(表一) 國內目前重要的抗藥性細菌^{2,3}

菌種	抗藥性比例
革蘭氏陽性菌	
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	50-80%
Penicillin-resistant enterococci	10-30%
High-level gentamicin-resistant enterococci	50-60%
Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>	30-70%
Erythromycin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>	40-90%
Vancomycin-resistant Gram (+) bacteria	
革蘭氏陰性菌	
Penicillin-resistant gonococcus	50-60%
Ampicillin-resistant <i>Hemophilus influenzae</i>	43-71%
Aminoglycoside-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10-50%
Multiple-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> , including: <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Enterobacter</i> , etc.	
Ampicillin-, chloramphenicol-, co-trimoxazole-resistant <i>Salmonella</i>	40-80%

(表二) 比較乙內醯胺酶的分類方式^{4,11,12,14}

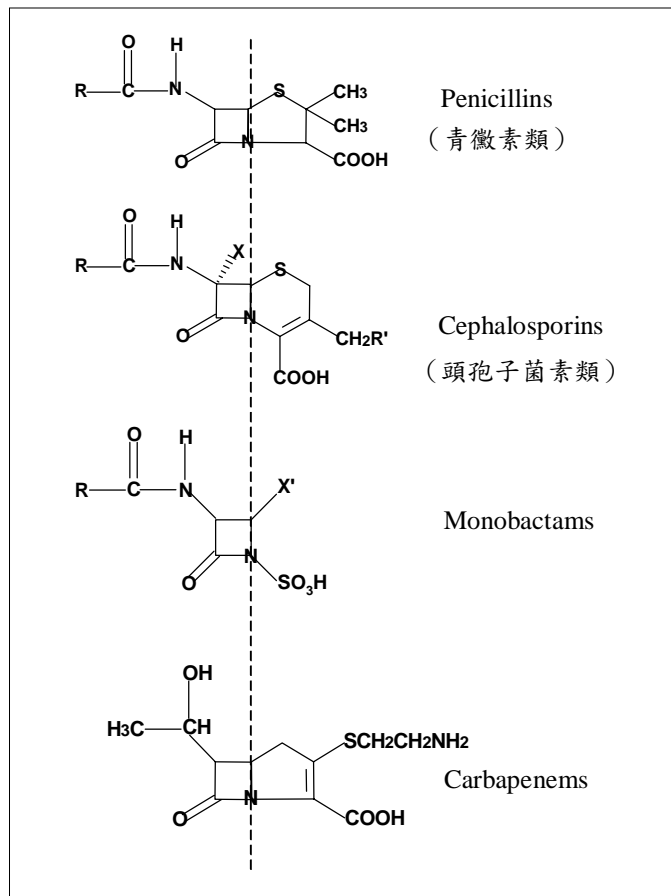
Structure class (Ambler)	Functional group (Bush)	Richmond- Sykes class	Enzyme type	Inhibited by clavulanate	Representative enzymes	Usual group DNA locus	Organism	Pen.	Car.	Oxa.	Activity Cep.	Cef.	Azt.	Imi.
Serine β-lactamase														
A	2a	—	penicillinase	++	PC1 I, III	both	<i>S. aureus</i> <i>Bacillus</i> spp.	+++	+	—	±	—	—	—
	2b	III	broad-spectrum	++	TEM-1,2; SHV-1 ROB-1	plasmid	Enterobacteriaceae <i>H. influenzae</i>	+++	+	+	++	—	—	—
	2be	III, IV	Extended-spectrum	++	TEM-3; SHV-2; K1	both	<i>Klebsiella</i> spp.	+++	+	+	++	++	++	—
	2br		Inhibitor-resistant	—	TEM-30; TRC-1			+++	+	+	+	—	—	—
	2c	V	carbenicillinase	+	PSE 1,2,4; CARB-3	both	<i>P. aeruginosa</i>	++	++	+	+	—	—	—
					ROB-1		<i>M. catarrhalis</i>		+					
	2e	Ic	cephalosporinase	++	GN76/c-1 FORM II	both	<i>Proteus vulgaris</i> <i>Citrobacter</i>	++	++	—	++	++	++	—
	2f		carbapenemase	+	IMI-1; NMC-A; Sme-1			++	+	?	+	+	++	+
C	1	Ia, Ib, Id	cephalosporinase	—	Amp C; P99; Sabath- Abraham enzyme	chromosome	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Serratia</i> , <i>Citrobacter</i> spp.	++	±	inhibitor	+++	+	inhibitor	—
D	2d	V	cloxacillinase	±	OXA 1-7 PSE-2	plasmid	Enterobacteriaceae <i>P. aeruginosa</i>	++	+	+++	+	—	—	—
Undetermined	4	—	penicillinase	—	LCR-1	both	<i>P. aeruginosa</i> <i>B. cepacia</i> <i>B. fragilis</i>	++	++	++	V	V	—	—
Zinc β-lactamase														
B	3	—	metalloenzyme	—	L1 II	chromosome	<i>Stenotrophomonas</i> <i>malophilia</i> <i>Bacillus cereus</i>	++	++	++	++	++	—	+

(註) + + +, preferred substrate (highest Vmax); + +, good substrate; +, hydrolyzed; ±, barely hydrolyzed; —, stable; V, variable within group; ?, uncertain.
Pen.: penicillin; Car.: carbenicillin; Oxa.: oxacillin; Cep.: cephaloridine; Cef.: cefotaxime; Azt.: aztreonam; Imi.: imipenem.

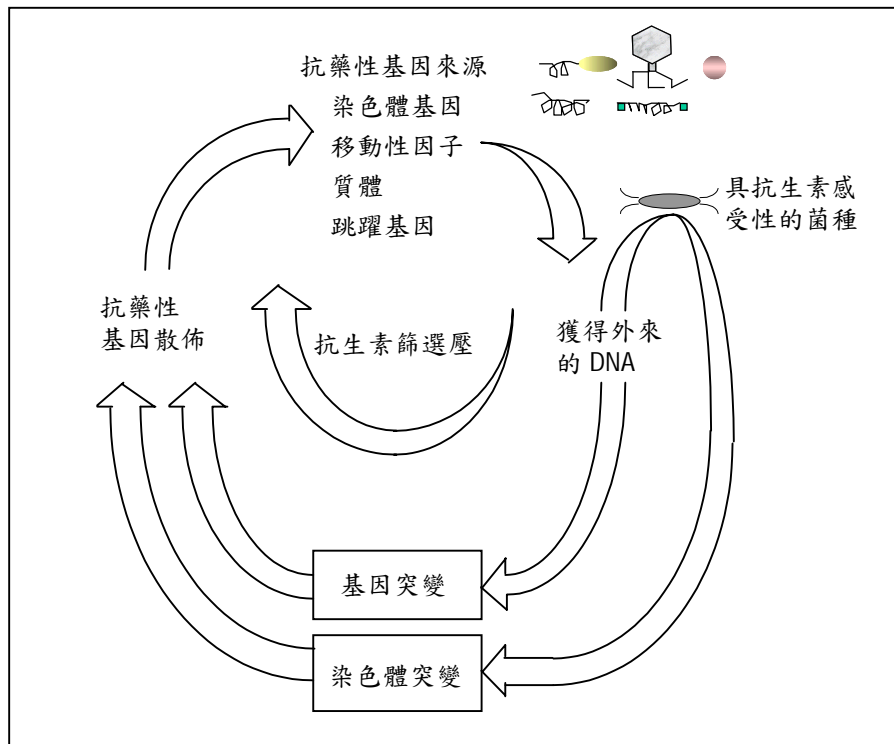
(表三) 比較四種乙內醯胺抗生素與乙內醯胺酶抑制劑的合併製劑

乙內醯胺	Amoxicillin	Ampicillin	Ticarcillin	Piperacillin
乙內醯胺酶抑制劑	clavulanic acid	sulbactam	clavulanic acid	tazobactam
商品名	Augmentin	Unasyn	Timentin	Tazocin
劑型(g)	oral (0.25/0.125) iv (0.5/0.1)	Iv/im (1/0.5; 0.5/0.25)	iv (1.5/0.1; 3/0.2)	iv (2/0.25; 4/0.5)
劑量	iv 0.6-1.2g q6-8h po 0.375-0.75g q8h	1.5-3g q6-8hr	3.2g q4-6hr	2.25-4.5g q6-8hr
半衰期(h)	1/1	0.86/0.93	1.12/1.23	1/1.11
蛋白結合率(%)	low	28/38	45/9	30/30
鈉含量(mEq/g)		3.33	4.74	2.08
不良反應	皮疹、蕁麻疹、 胃腸不適、 念珠菌感染	注射部位痛、 皮疹、胃腸不適、 胸部疼痛	血栓靜脈炎、 血小板功能異常、 低血鉀症	胃腸不適、失眠、 皮疹、白血球低下
健保核價	25 NT/0.375 g/tab 289 NT/0.6 g/vial	242 NT/0.75 g/vial 441 NT/1.5 g/vial	495 NT/1.6 g/vial	600 NT/2.25 g/vial

(圖一) 乙內醯胺類抗生素的結構

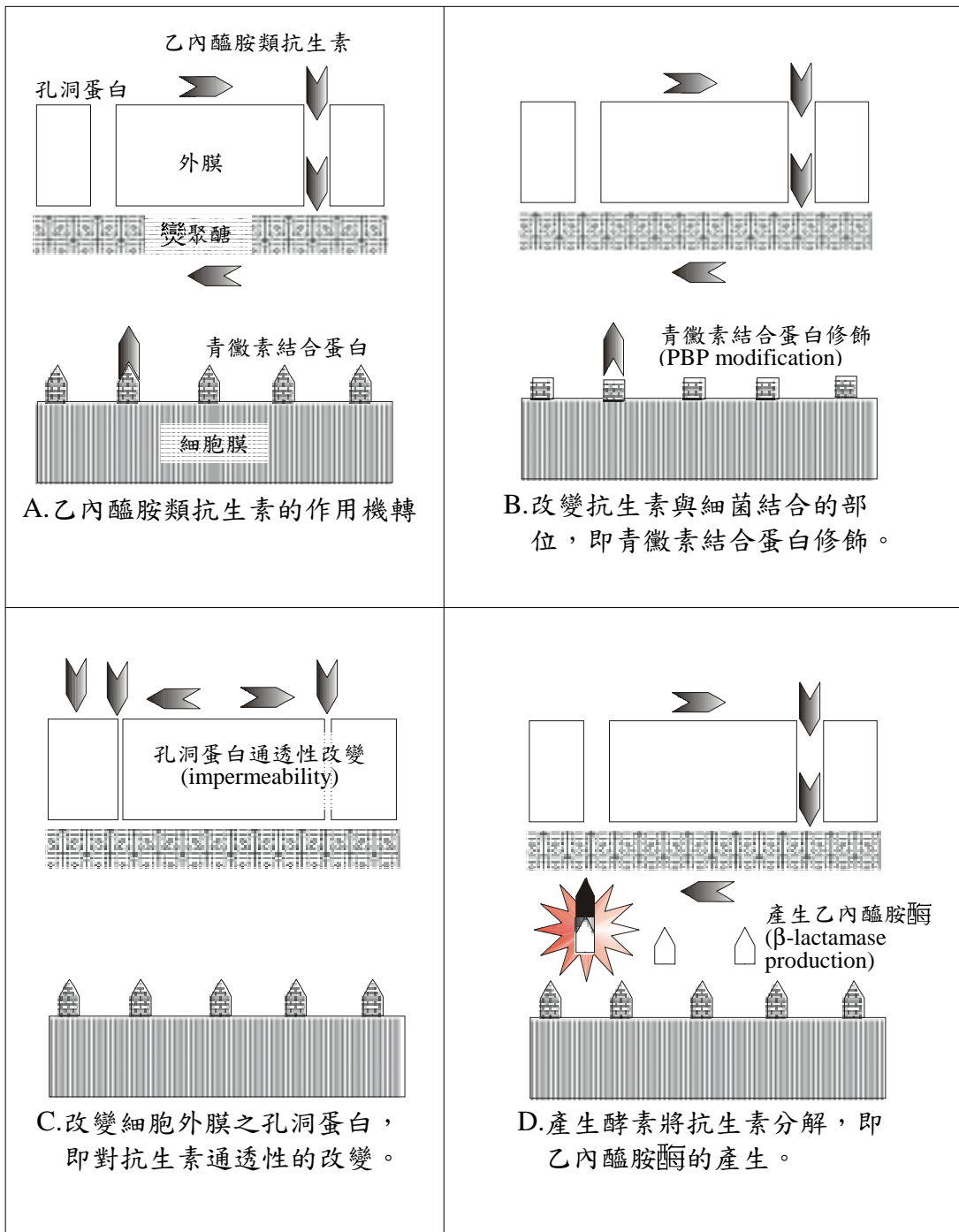


(圖二) 細菌抗藥性基因的來源及傳播

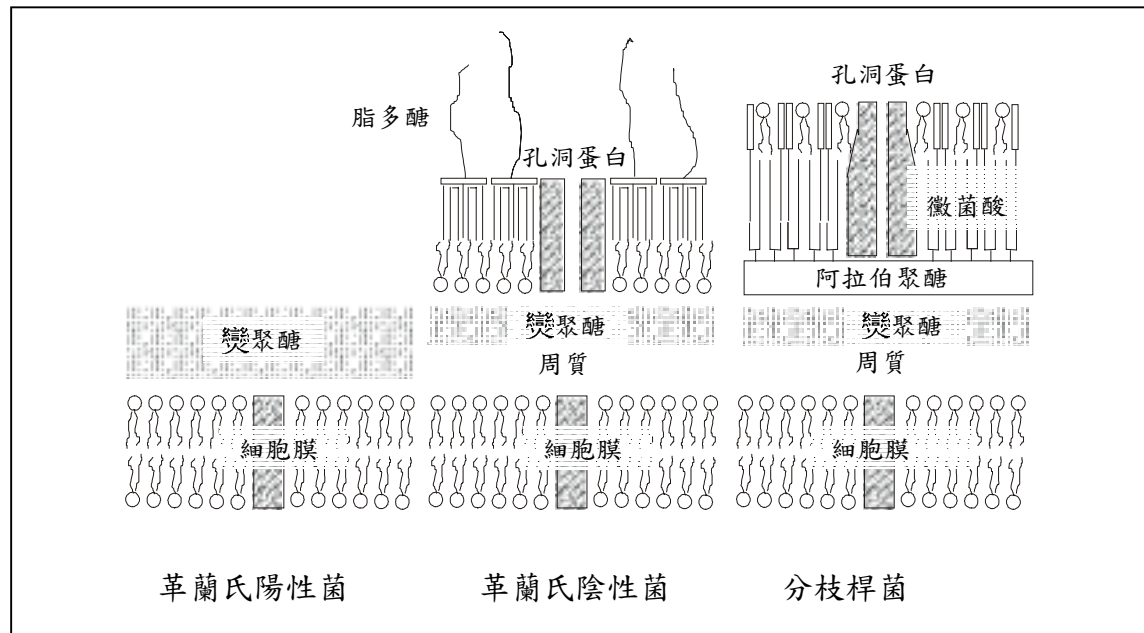


(註) 染色體基因：chromosome gene，移動性因子：mobile elements，質體：plasmids，跳躍基因：transposons。

(圖三) 革蘭氏陰性菌對乙內醯胺類抗生素產生抗藥性的機轉

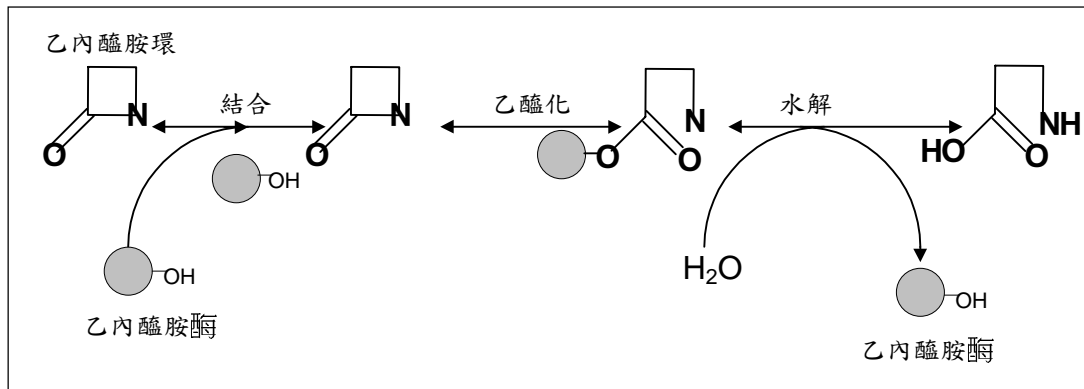


(圖四) 比較革蘭氏陽性菌、革蘭氏陰性菌、及分枝桿菌細胞壁結構



(註) 變聚醣：peptidoglycan、周質：periplasm、孔洞蛋白：porin，脂多醣：lipopolysaccharides、阿拉伯聚醣：Arabinogalactan、黴菌酸：mycolic acid。

(圖五) 乙內醯胺酶的作用



(圖六) 比較三種乙內醯胺酶抑制劑的結構式

