

藥劑耐性機構

(The Mechanism of Drug Resistance)

■蔡妍菊

I. 藥劑耐性的遺傳學性機構

所有生物體顯示之種種的表現形質，主要是依據其個體自身所具有的遺傳學之背景來決定的，謂之遺傳因子型。在高等生物之細胞核內，含有數個甚至數十個之染色體存在，其成分主為去氧核糖核酸 (DNA) 組成的線狀高分子，由 4 種的塩基配列組合構成，即是所謂遺傳情報來源之本體。細菌屬於無細胞核之生物，但是在直徑為數 micron (μ) 以下之菌體中仍含有 1 條長及 1 μm 之環狀 2 重鏈 DNA，約有 5000 個左右的遺傳因子配列於其上，包括同型菌種必要的諸性質，和表現自然耐性的耐性遺傳因子等。在細菌體亦存有其他更小的染色體外之遺傳體，被稱呼為胞漿體 (Plasmid)。如圖 1 所示，Plasmid 是一種 2 重鏈環狀 DNA，大小由數 10 μm 乃至 1 μm 以下多種，其上依照長短保有數個乃至 100 個以上的遺傳基因。細胞內 Plasmid 之數目自 1 個至數 10 個之多。造成臨床上問題的大部分藥劑耐性菌，其耐性遺傳因子多發生於 Plasmid 上，1 個的 Plasmid 可以有 6 種以上的藥劑耐性被發現。這些產生藥劑耐性之 Plasmid，被稱為 R (Resistance) 因子，或 R Plasmid。而且 20 μm 大小以上的 R Plasmid 多數帶有雄性性質之性因子，如圖 2 所示，其以性纖毛與雌性菌 (

藥劑感受性菌) 接合，由雄性菌複製傳達 R 因子給雌性菌，以增殖耐性菌。現在之腸內細菌中，耐性以外的藥劑耐性菌有 60% 以上屬因於 R 因子是臨床上最成問題之部分。

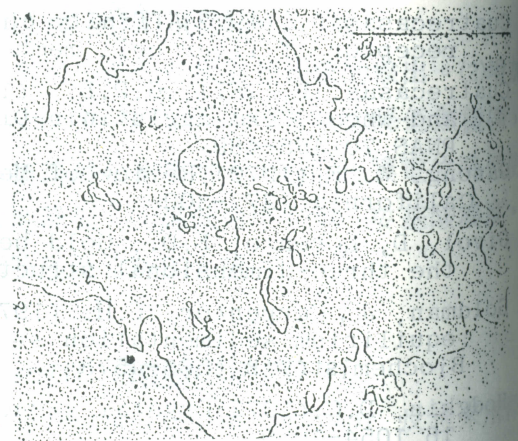


圖 1. 傳達性 R Plasmid DNA 和 miniplasmid DNA (bar 表 1 μm)

A. 自然耐性

變形菌之 tetracyclines (TC) 耐性，桿菌之 Ampicillin (ABPC) 耐性，serratia 對 Cephaloridine (CER) 之耐性等，屬於菌身性質所致之耐性，由菌染色體上的遺傳基因。

B. 突然變異 (Spontaneous mutation)

長期服用 Rifampicin (RFP) 的結核病患者，其糞便中的大腸菌，或喉嚨中之葡萄球菌，大部分是 RFP 耐性。其為以約百萬分之一左右的低頻率產生 RFP 耐性之突然變異株，能在藥劑使用下選擇性地增殖所致。Nalidixic acid (NA) 耐性和變形菌的 Chloramphenicol (CP) 耐性亦屬於此種突然變異之發生。突然變異是菌體自身的染色體遺傳基因發生變異之故，如後述藥劑作用部位之酵素及菌體細胞膜通透性之改變，使細菌對藥劑產生耐性。這種變異可藉實驗在試驗管內任意製造。

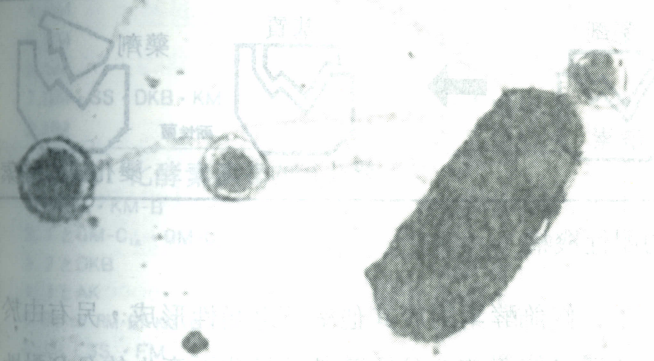


圖 2. 雄性 (有體纖毛之一方) 與雌性接合 (另一雄性菌的性纖毛亦延伸至接合中之雌性菌上)

C. R 因子 (Resistance factor)

病原菌若獲得人工上難以製造之突然變異株之耐性時，其大部分可說是經由 R 因子感染而來。R 因子導致的耐性菌例，包括 TC, CP, ABPC, streptomycin (SM), 磺胺劑 (SA), Kanamycin (KM), gentamicin (GM) 等的 aminoglycosides (AGs) 耐性等。藉著 R 因子之感染，病原菌能一舉對多數的藥劑產生耐性的現象。而且，如果這種多劑耐性菌一旦在醫院內引起感染，很容易就造成所謂院內感染之原因。

D. Mini-plasmid

多數的病原菌保有與具傳達性 R 因子不同之小 plasmid，如圖 1 所示，其上大多帶有 1~2 個之藥劑耐性遺傳因子。代表化膿菌性之葡萄球菌，及最近 penicillins 無效之淋菌等的藥劑耐性，通常多源自 mini-plasmid。此 mini-plasmid 在革蘭氏陽性菌體時，能以 DNA 自身，或經由噬菌體運搬於他菌體內，但是在革蘭氏陰性菌則須藉與 R 因子之共存而可動化，接合於其他菌體以傳達藥劑之耐性。

E. 轉移因子 (transposome)

在 plasmid 上耐性遺傳基因多成羣存在，其中一定長度之單位部分，可於 plasmid 間，或 plasmid 與染色體間高頻率進行轉移，此單位稱為 transposome。有些學者認為 R 因子上的耐性遺傳基因，是在進化的過程中經由某自然耐性菌之染色體發生轉移而來的。此種轉移現象被認為是各種生物 (包括高等生物) 之遺傳體構造，發生巨大變化的主要原因之一。

II. 藥劑耐性之生化學性機構

所有之耐性遺傳因子，在 DNA 的 Level 上並無顯著的差異，然而其遺傳情報之發現，菌體對於某藥劑形成耐性之物質性機構，可說是多種性的。在臨床上造成問題的藥劑耐性機構，主要有下述之 3 種類。

A. 藥劑的不活性化 (Inactivation of drugs)

包括 ABPC 的 β -lactam 製劑，即 penicillins 類 (PCs), cephalosporins 類 (CEPs)，其耐性菌會產生 penicillinase (PCase) 或 cephalosporinase (CSase) 等之 β -lactamase，可使 β -lactam 環上之 C-N 結合處加水分解而開裂，促使藥劑之效力消失，因而發現耐性作用。在另一方面，對藥劑構造作種種的修飾，以期使加水分解酵素無法接近 β -lactam 環，例如 CEPs 的 7 位上加上 $-OCH_3$ 的 Cephameycin 系，

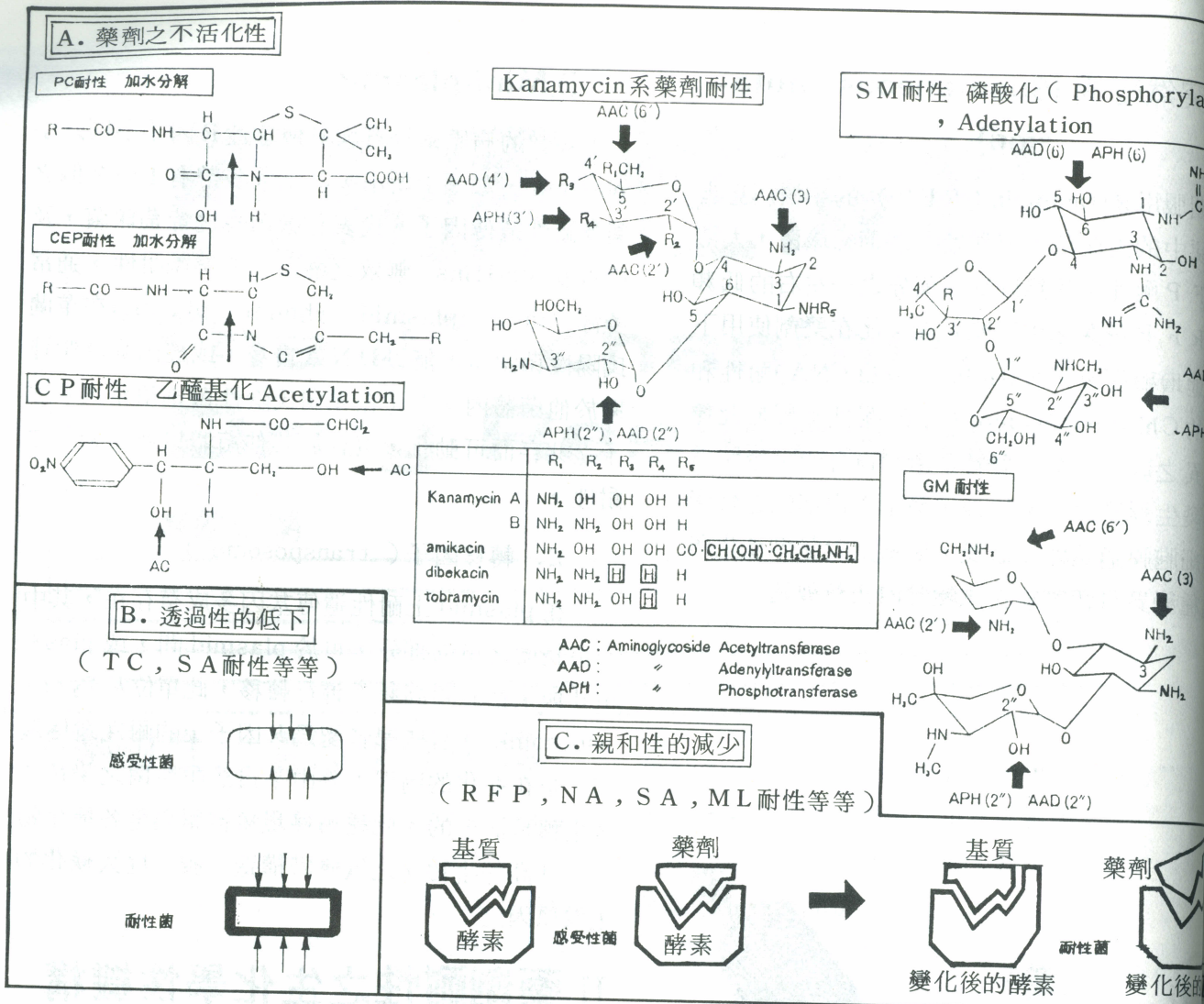


圖 3. 細菌的耐性機構

側鏈上附上 $=N-OCH_3$ 的oxym系等，有助於抗毒素作用強的第2、第3世代之CEPs被開發。

KM、GM等之AG系藥劑的耐性菌，會使進入細胞內的藥劑側鏈上的氨基發生acetyl化，-OH基進行磷酸化或adenyl化，而導致藥效之喪失。這些酵素被稱為修飾酵素。修飾相異位置上之氨基或-OH基之酵素在實質上當然是不同的，如圖3所示，各為AAC(3)或APH(3')。而且，即使同樣為AAC(6')，其修飾基質若相異則酵素亦不同(如表上所列種種的酵素)，又可區分為I~IV 4種，進而可分類其遺傳基因。為了對具有這些酵素之耐性菌奏效，將藥劑之感受性部位之-OH基去除(dibekacin, DKB)，或附加上多餘的側鏈以阻害酵素之親和性(amikacin, AMK)，抑或新構造之藥劑之發現，促使了藥劑之開發。

修飾酵素對於其他藥劑之耐性形成，另有1或3位置之-OH基被乙醯化而產生的CP，和6或3''位置之-OH基被磷酸化或adenylation而形成的SM耐性等。

B. 藥劑之透過性之低下

代表性之藥劑是對tetracyclines類(TC)的耐性機構。TC感受性菌會消費能量以攝取進入細胞體內，而阻害自身蛋白合成作用之機構。但是在TC耐性菌則會阻止TCs的攝取，而且進對已進入細胞內的TC之排出機構，防止藥劑的蓄積。除此藉著減少透過性而發生耐性外，其他藥劑，例如SA，CP和AGs。特別是綠膿桿菌，法使多種之藥劑通過其細胞膜進入細胞內。目前仍須繼續努力於修飾藥物，以提高其通透性。

這些耐性菌。例如TCs類之mino cycline (MI O)，對抗綠膿菌的Carbenicillin (CBPC) Cefoperazone (CPZ)等之開發。

C. 感受性部位的親和性之低下

macrolides系藥劑 (MLs) 是對無外膜的革氏陽性菌有效的抗生物質，其作用點是在 ribosome 上，能妨礙蛋白合成作用。MLs耐性菌，可使構成 50 S ribosome 的 23 S RNA 的 adenine methylation，結果使 ribosome 與藥劑之親和

表. 胺基配糖體抗生物質 (Aminoglycosides) 的不活性化酵素

不活性化藥劑	酵素的型別
I. 磷酸化酵素之作用	
1. KM · NM · RM · PM · LV (5"-OH)	APH (3')-I
2. KM · NM · RM · PM · BT	APH (3')-II
3. KM · RM · BT · LV (5"-OH)	APH (3')-III
4. RM	APH (5")
5. SM	APH (3")
6. SM	APH (6)
7. GM · SS · DKB · KM	APH (2")
8. HM	APH (4)
Acetyl 化酵素的作用	
1. KM-A · KM-B	AAC (6')-I
2. 1 & GM-C _{1a} · GM-C ₂	AAC (6')-II
3. 2 & DKB	AAC (6')-III
4. 3 & AK	AAC (6')-IV
5. GM · LV · RM · BT · KM-B ₁ · C · DKB · NM	AAC (2')
6. GM · SS · FM	AAC (3)-I
7. GM, SS · KM-B · TM	AAC (3)-II
8. GM · SS · KM · NM · PM · TM	AAC (3)-III
9. GM · KM · NM · PM · TM · SS · AK · BT · NTL · APM	AAC (3)-IV
Adenyl 化酵素的作用	
1. SM	AAD (3")
2. SM	AAD (6)
3. GM · KM · DKB	AAD (2")
4. TM · KM · PM · BT · AK	AAD (4')
5. KM · NM · TM · BT · RM	AAD (4', 4")

KM: Kanamycin, NM: Neomycin,
 PM: Paromomycin, GM: Gentamicin
 HM: Hychlomycin, SS: Sisomycin
 DKB: Dibekacin, TM: Tobramycin
 NTL: Netilmicin, APM: Apramycin
 FM: Fotymicin, AK: Amikacin
 RM: Ribosdamycin, LV: Libidomycin
 BT: Butyrocin, SM: Streptomycin

性低下而導致耐性之產生。

SA劑和 trimethoprim (TMP) 會阻害葉酸合成系之酵素而抑制細菌的繁殖，其耐性菌之形成是藉著 R 因子等來製造新的酵素，而變成不受 SA 劑和 TMP 作用之影響，能進行葉酸之合成。RFP 耐性與 NA 耐性是因菌染色體遺傳基因的突然變異而造成酵素之變化，使其對藥劑之親和性低下所致。

III. 藥劑耐性的誘導(The Induction of Drug Resistance)

以上所述種種的細菌耐性機構，不一定得經常生產不活性化酵素和新的蛋白質。以 β -lactam 劑, TC, MLs 等之耐性菌而言，當藥劑一到達菌體內，就開始發動耐性機構。像這類的耐性的發現稱為誘導耐性。在誘導耐性發生時，決定各耐性機構的遺傳基因稱之構造遺傳因子，此外另有調節遺傳因子之存在。由調節遺傳因子所產生的少量抑制物質 (repressor)，會妨礙構造遺傳因子的遺傳情報之讀取。藥劑一到達細胞內，就會與抑制物質結合而使其作用不活性化。如此構造遺傳因子上之遺傳情報之讀取變為可能，則可出現耐性之機構。

(摘自 Medical Tribune 抗生物質之基礎知識)

