



尋找 超級細菌剋星

◆ 文 / 陳立光 慈濟大學醫學院院長

想要找魔鬼的剋星，就要敢到地獄中尋覓 ~Luc Amat~

自從一九二〇年代佛萊明發現盤尼西林後，隨著時代的進步，抗生素一個個如雨後春筍般被發掘出來，拯救了許多病菌感染患者，但由於長期大量的使用抗生素於醫療及相關畜牧業，抗藥性的問題接踵而來。革蘭氏陰性桿菌，特別是院內感染常見的綠膿桿菌，*Stenotrophomonas maltophilia*，鮑氏不動桿菌等非葡萄糖發酵性細菌更是與生俱來有多重抗藥性的特質，因而在治療上十分困難，而此種多重抗藥性革蘭氏陰性桿菌在臨床上已被報告可造成患者高致病率與高致死率，因此當抗生素已無法達到理想的治療效果，噬菌體製劑作為一種新的治療與預防消毒手段則受到越來越廣泛的關注。

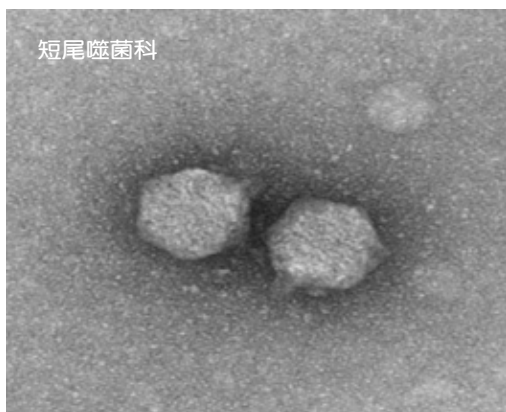
噬菌體是能感染細菌、而且只能以細菌為寄主的一種病毒，廣泛存在世界各角落——從海洋土壤到飲用水以及食物中，如在人和動物的排泄物或污染的井水、河水中，常含有腸道菌的噬菌體，在土壤中，可找到土壤細菌的噬菌體，因此可謂是無所不在，其總數估計可達十的三十次方到三十二次方，為地球上數量最多的物種，並扮演著調節生物圈中微生物平衡的重要角色。一九一五與一九一七年，噬菌體分別由特沃特 (Frederick Twort) 及德雷爾 (Felix d'Herelle) 發現後不久即開始被用來治療人類的腺鼠疫、霍亂等細菌疾病，但並不成功。一九四〇年代隨著抗生素的出現、對噬菌體的錯誤認知及細菌被噬菌體溶裂後所釋出的內毒素反而導致病人更加惡化等因素，其臨床研究招致以美國為主的西方國家的擱置，反倒是蘇聯等東歐國家持續不斷發展其疾病治療上之可行性與應用性，一九九〇年代開始，抗藥細菌的出現使噬菌體的

治療潛力再度獲得重視。

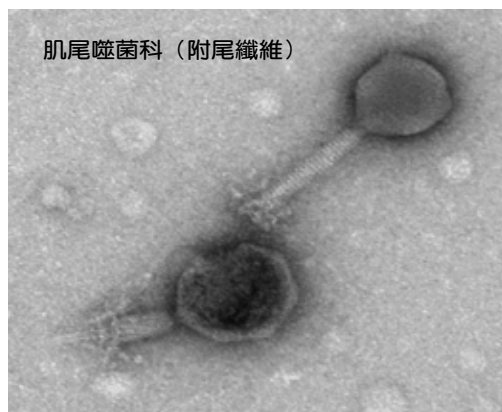
噬菌體有成千上萬種，凡是有細菌的場所，就可能有相應的噬菌體存在，而且每一種噬菌體可能只能感染一類或幾類細菌，所以具有嚴格的宿主特異性。根據噬菌體與宿主菌類的關係可分為毒性噬菌體 (virulent phage) 和溫和噬菌體 (temperate phage) 兩類，前者在噬菌體 DNA 進入細菌後會控制整個細胞，並不斷複製噬菌體 DNA，最後細菌溶裂，放出大量的噬菌體後代；而後者在噬菌體 DNA 進入細菌後則插入細菌 DNA 中，變成原噬菌體 (prophage)，隨著細胞的分裂，噬菌體的基因體也跟

著複製，但此原噬菌體也有可能因環境的變化而轉變造成細菌的溶裂死亡。

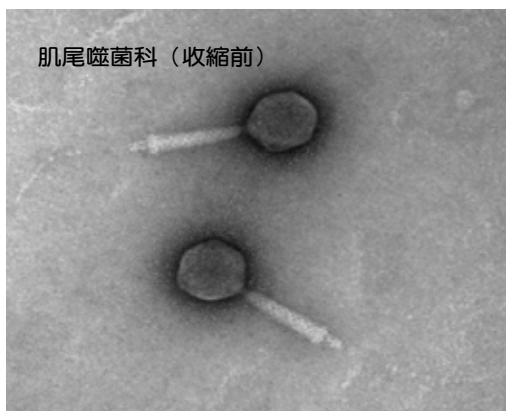
現今因抗生素被濫用已使許多病原菌產生多重抗藥特性，致使越來越多人擔心吾人可能被迫重返抗生素問世之前的時代，亦即我們現在認為微不足道的疾病卻是致命殺手的時代。如鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*, AB 菌) 在一九七〇年代早期，對許多抗生素仍具有感受性；但隨人類使用抗生素種類與量增加 (尤其是廣效性的抗生素，鮑氏不動桿菌不斷累積其基因突變或利用與其他細菌交換遺傳物質的機會，不斷地增強抗藥性。到了一九九〇



短尾噬菌科



肌尾噬菌科 (附尾纖維)



肌尾噬菌科 (收縮前)



肌尾噬菌科 (收縮後)

陳立光院長提供



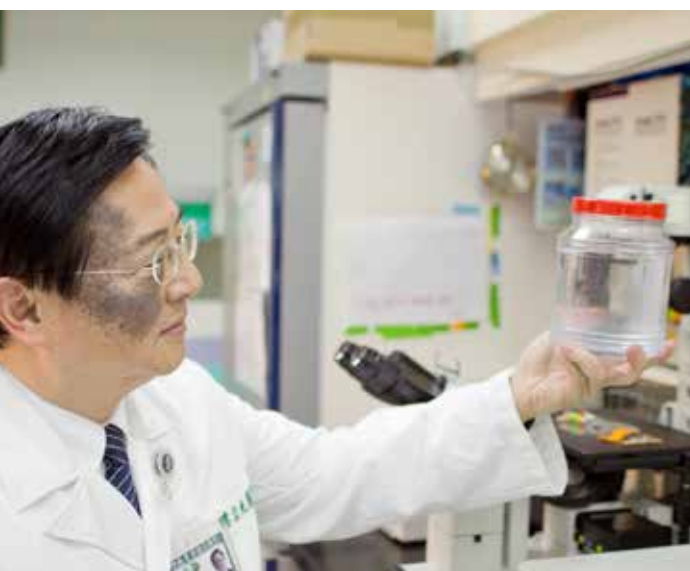
陳立光院長（左）指導慈濟大學生科系二年級學生郭怡婷進行「尋找AB菌噬菌體」研究，陪著學生打開水溝蓋撈出臭水溝水後再分離。攝影／謝自富

年代初、中期，許多鮑氏不動桿菌對多種後線抗生素產生抗藥性 (Multidrug-Resistance, MDR)，二〇〇二年終於有全部抗生素均無效，所謂泛抗藥性鮑氏不動桿菌 (Pandrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*) 的出現；結核桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 每年在全世界至少奪走兩百萬人的生命，在治療上，Isoniazid 與 Rifampicin 是最主要的藥物，但這兩種藥物卻無法有效地殺死多重抗藥性結核桿菌；金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 是最常見的細菌，六、七成的人鼻子裡都有它，也是屬於人體正常菌叢之一，但由於抗生素的濫用，促使號稱「超級細菌」的耐甲氧西林金黃色葡萄球菌 (Methicillin-



resistant *Staphylococcus aureus*) 出現，它不僅是一種抗藥性的細菌，也是醫院中很常見的院內感染病原菌之一，根據美國疾病管制中心調查報告，二〇〇五年有九萬人感染，其中有一萬九千人死亡。二〇一〇年又出現令人害怕的「新超級細菌——NDM-1」，只因對碳青霉烯類抗生素 (Carbapenem) 有抗藥性，就令人談虎變色，殊不知比起在臺灣的醫院中早已存在的泛抗藥性的 AB 菌來說還是小巫見大巫呢！因此治療多重抗藥性菌株的感染成為臨床上一個棘手的問題，所以發展新藥以防治多重抗藥性菌株的擴展及治療成為當務之急，近年來噬菌體治療 (phage therapy) 又再度獲得西方國家重視而重啟研究大門。

二〇〇八年暑假一位慈濟大學生科系二年級學生郭怡婷到我實驗室進行暑期研究計畫，題目勇敢地定為尋找 AB 菌噬菌體後，先從花蓮慈院檢驗科取得具多重抗藥性菌株的 AB 菌株，再經林念聰老師實驗室指導養噬菌體的技術後，經過一個暑假，從花蓮臭水溝的廢水中分離到可溶解 AB 菌的噬菌體四株。電子顯微鏡下，從其形態證實均為足狀噬菌體。再以花蓮慈濟醫學中心院內感染分離到的 AB 菌三十二株測試發現四株 AB 菌的噬菌體對能溶解的 AB 菌宿主各有不同的選擇。但四株噬菌體加起來可對抗危害花蓮慈濟醫學中心 AB 菌株的百分之八十六，這種結果呈現出用噬菌體對抗多重抗藥性 AB 菌的潛力，於是又加入了曾義雄、張凱智、賴孟君、胡安仁及曾俊傑共計七位老師，二〇〇九年在慈濟志業體醫院及大學合組成了研究噬菌體的夢幻團隊。



由於菌株具有地域性，而且噬菌體又具有宿主專一性，因此分離屬於本土性多重抗藥性菌株專屬的噬菌體，才能有效的防治，甚至開發成治療用的新藥劑。經過擴大從全國各地的廢水中分離更多的 AB 菌噬菌體，其中七株噬菌體可以溶解全國北、中、南、東分離之 MDR-AB 菌兩百三十九株中的一百九十七株，其電子顯微鏡下的形態及基因特性均顯示分別歸屬兩個有尾噬菌體家族。有趣的發現是短尾家族 (Podoviridae) 的 AB 菌噬菌體對宿主 AB 菌有極大的專一性，但另一家族 Myoviridae 並無此現象。

到目前為止我們團隊研究的結果已完成三篇論文在國際科學期刊上發表。五株噬菌體的核酸序列也已完成在基因銀行註冊及國內外寄存，為了保護我們研究團隊的智慧財產權，目前正向全世界各先進國家申請專利中。轉譯醫學就是要將實驗臺上的產品用到病床上 (from bench to bed)，國內一家生產噴霧器及一家生產洗手乳的生技公司對我們的噬菌體的用途很有興趣，已經開始合作研發上市產品，希望很快能解除超級細菌對人類的威脅！

陳立光院長在病毒實驗室中，希望能找出對抗超級細菌的法寶。目前陳院長領導的團隊已經在國際上發表成果、完成註冊。攝影 / 謝自富