

# 淺談對萬古黴素具抗藥性腸球菌的治療

陳品豪、劉人璋

## 一、摘要

腸球菌(Enterococci)為革蘭氏陽性球菌(gram-positive cocci, GPC)，其分布廣泛，可見於土壤、水、食物及動植物身上，也是人體腸胃道的正常菌種。腸球菌本身缺乏強的毒素產生因子，但在一些特定族群的病患，腸球菌移生後容易續發感染，其常見的續發感染包含泌尿道感染、菌血症及心內膜炎，而腸球菌屬中的糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)與屎腸球菌(*Enterococcus faecium*)也是造成院內感染

的常見致病菌。腸球菌在臨床上的重要性在於易對一些常用的抗生素產生抗藥性，特別是對萬古黴素(vancomycin)具抗藥性的腸球菌(vancomycin-resistant Enterococci; VRE)，常在長時間的抗生素使用後被篩選出來，造成臨床治療上的挑戰。本文回顧腸球菌微生物學、感染VRE的危險因子以及藥物選擇與治療，供讀者參考。

## 二、微生物學與流行病學

過去分類學上將腸球菌歸屬於D群鏈球菌(group D streptococci)，直到1980年代中期因核酸純化技術的進步，將原先歸屬streptococci旗下的*S. faecalis*和*S. faecium*獨立出來，並給予新的屬名enterococci，更名為*E. faecalis*和*E. faecium*，隨著分類技術的躍進，有更多的菌種被歸類到enterococci，目前共有17個菌種。腸球菌能在嚴苛的環境下生存，包括高溫(在10°C及45°C環境均能生長，在60°C環境下30分鐘內仍能存活)、耐鹽(可耐受6.5%NaCl，能於含40%膽鹽之bile esculin medium生長)、抗鹼(可耐受pH高達9.6之鹼性環境)、耐旱(在乾燥的環境下可生存7天)<sup>[1][2]</sup>，所以分布極為廣泛，也因為腸球菌環境耐受力強，在醫院中容易因為沾有腸球菌的手或手套污染門把、床欄、輪椅、耳溫槍、血氧濃度測定器等醫材，或消毒不完全

的床上餐桌、治療床和病患服等物品造成院內交叉感染，腸球菌在人體屬於腸道正常菌種，但在特殊族群，例如重症病人、癌症或接受器官移植的病人等，容易造成腸球菌移生(微生物自身體部位被分離出來，但宿主並未發生臨床症狀或未產生免疫反應)後的續發感染。腸球菌臨床感染分離率佔比最高的為糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)，約佔分離菌株的75%，其次為屎腸球菌(*Enterococcus faecium*)，約佔分離菌株的20%<sup>[3][4]</sup>，根據衛生福利部疾病管制署統計<sup>[5]</sup>，2005至2014年醫學中心加護病房 Enterococci 醫療照護相關感染個案VRE之比率由2005年的4.8%增加至2014年的31.2%，區域醫院則由3.9%增加至28.7%，在台灣逐年增高VRE的比例著實令人憂心。

### 三、感染對vancomycin具抗藥性腸球菌的危險因子

在一些特定族群的病患，VRE移生後容易續發感染，例如血液腫瘤科的病患，VRE移生後有高達29%機會發生VRE菌血症<sup>[6]</sup>，那有哪些族群易感染VRE呢？已有許多危險因子被證實與感染VRE有關，包括：住院天數過長(特別是住加護病房)、病人做過腹部或心臟胸腔手術、放置導尿管或中央靜脈導管、使用vancomycin或廣效抗生素(其他影響因子包括併用抗生素數量，使用天數等)、末期腎病變病人、器官移

移植病人，癌症患者、居住於長期照護機構等<sup>[7][8]</sup>。已有研究指出感染VRE菌血症的病人，其死亡率較感染vancomycin-susceptible enterococci菌血症的病人高(odds ratio [OR], 2.52; 95% confidence interval[CI], 1.9–3.4)<sup>[9]</sup>，面對前述高危險病人族群，醫療人員應對VRE更加警戒，環境消毒和感染管控應要徹底執行以減少病人感染VRE的機率。

### 四、對vancomycin具抗藥性腸球菌的藥物選擇

*E. faecalis*和*E. faecium*均有可能對vancomycin產生抗藥性，但*E. faecalis*較不易對penicillin類的藥物產生抗藥性，故對penicillin敏感的vancomycin-resistant *E. faecalis*可以考慮使用高劑量penicillin G (3MU IV Q4H)或ampicillin (3~4g IV Q6H)加以治療<sup>[10]</sup>，在嚴重感染下也可考慮同時併用aminoglycoside或sulbactam達到協同殺菌的效果<sup>[11]</sup>，而*E. faecium*通常對penicillin、aminoglycoside及vancomycin均容易產生抗藥性，反而是所有腸球菌中最難應付的，常需要使用更後線的藥物治療。

治療對penicillin、aminoglycoside及vancomycin均產生抗藥性的腸球菌，最常用藥物的選擇有linezolid、daptomycin、tigecycline。Teicoplanin則是在VRE抗藥基因型為Van B且併用aminoglycoside的情況下可能有效，而quinupristin-dalfopristin對*E. faecium*可能有效但對*E. faecalis*缺乏殺

菌效果，至於更新一代的藥物如oritavancin、telavancin、tedizolid雖然有體外活性試驗的資料，但由於缺乏用於人體治療VRE的使用經驗，仍待後續研究證實。

常見因VRE移生造成感染的部位包含泌尿道感染、血流感染與心內膜炎。VRE也有造成腦膜炎的案例報告，但除非病人有頭部外傷或手術、放置脊髓腔或腦室內導管、嚴重VRE菌血症伴有AIDS或其他免疫力極度缺乏的疾病等危險因子，否則並不常見。在不同的感染部位，根據治療藥物特性的不同選擇上便有差異，以VRE造成需治療的泌尿道感染為例，若對penicillin產生抗藥性，優先選用的藥物為linezolid或daptomycin，tigecycline則因尿中原形藥比例較linezolid低(22% vs 30%)、無口服轉換劑劑型且用來治療VRE泌尿道感染的案例

少，因而被放在比較後線的選擇；若為血流感染，已有世代研究指出linezolid相較daptomycin有較高的治療失敗率(risk ratio [RR], 1.37; 95% CI, 1.13–1.67; P = .001)與較高的30天內死亡率(42.9% vs 33.5%; RR, 1.17; 95% CI, 1.04–1.32; P = .014)<sup>[12]</sup>，故會優先選擇daptomycin作為VRE血流感染的治療，至於tigecycline則因考量tigecycline在血中的藥物濃度低且為抑菌型抗生素，加上目前並無tigecycline單獨使用於治療VRE血流感染的相關研究，因此單用tigecycline在VRE血流感染是不被鼓勵的；腸球菌也是在心內膜炎的常見菌種(約佔11%)<sup>[13]</sup>，藥物選擇上，若是對penicillin敏

感的VRE則優先選用ampicillin或penicillin G併用gentamicin做為第一線治療，但若是對penicillin具抗藥性的VRE，則建議選用高劑量的daptomycin (8~12 mg/kg)為優先選項；最後談到VRE造成的腦膜炎，若VRE對penicillin具敏感性，優先選用高劑量的ampicillin (12~18g/day)和ceftriaxone (4g/day)併用，且應考慮併用aminoglycoside，但若VRE對penicillin不具敏感性，由於血腦障蔽阻礙了大多數藥物的進入，讓治療變成一項艱鉅的挑戰，可以嘗試使用靜脈輸注linezolid加上腦室內注射daptomycin作為治療手段<sup>[14]</sup>。

## 五、總結

腸球菌雖然為腸道正常菌叢，但因為其藥物治療選擇少且容易對常用的藥物像是penicillin、aminoglycoside及vancomycin產生抗藥性，使得因腸球菌移生造成的後續感染治療成為挑戰。治療對penicillin產生抗藥性的VRE常用藥物為linezolid、daptomycin、tigecycline，但臨床上應該依病人條件、藥物特性與感染部位的不同來

做為個人化的藥物選擇。在對Vancomycin具抗藥性腸球菌這個議題上，最重要的是感染管制，透過落實手部衛生加強洗手、對VRE移生或感染的病人進行標準防護措施、住院病人沐浴時加入殺菌劑(例如chlorhexidine)減少VRE移生等方式，減少醫療照護相關感染的VRE，才是正本清源之道。

## 六、參考資料

1. Murray BE. The life and times of the Enterococcus. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3:46.
2. Wade JJ. Enterococcus faecium in hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:113.
3. Arias CA, Murray BE. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol* 2012;10:266–78.
4. Wang JT1, Chang SC. High rates of multidrug resistance in Enterococcus faecalis and E. faecium isolated from inpatients and outpatients in Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 Apr;75(4):406-11.
5. 台灣院內感染監視資訊系統(TNIS) 2014年第4季監視報告, 衛生福利部疾病管制署.
6. John B. Bossaer, Philip D. Hall. Incidence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) infection in high-risk febrile neutropenic patients colonized with VRE. *Supportive Care in Cancer*. February 2010 Volume 19, Issue 2, pp 231-237.
7. Cetinkaya Y. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev*. 2000 Oct;13(4):686-707.
8. 林伯昌、王任賢. 多重抗藥性微生物的特色及感控措施. *感染控制雜誌*第十七卷第三期
9. DiazGranados CA, Zimmer SM. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005 Aug 1;41(3):327-33.
10. David N. Gilbert. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*, 2015
11. Barbara E Murray. Treatment of enterococcal infections. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA. (Accessed on Feb 13, 2016.)
12. Britt NS, Potter EM. Comparison of the Effectiveness and Safety of Linezolid and Daptomycin in Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infection: A National Cohort Study of Veterans Affairs Patients. *Clin Infect Dis*. 2015 Sep 15;61(6):871-8.
13. Murdoch DR, Corey GR. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 9;169(5):463-73.
14. Elvy J, Porter D, Brown E. Treatment of external ventricular drain-associated ventriculitis caused by Enterococcus faecalis with intraventricular daptomycin. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(2):461.