

# 腸內菌 *E. coli*-ESBL 社區型感染的 流行病學特性與治療對策

郭光哲<sup>1</sup> 劉建衛<sup>2</sup>

高雄長庚紀念醫院 <sup>1</sup>兒童內科部兒童感染科 <sup>2</sup>內科部感染醫學科

造成院內感染的致病細菌中，有些因會產生廣效性乙內醯胺酶，尤其是肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)，常與致病率、死亡率、住院日數、住院花費的增加是成正相關的。然而，會產生廣效性乙內醯胺酶的大腸桿菌 (ESBL-producing *Escherichia coli*) 感染，不像那些多重抗藥性的院內感染細菌，反而較常發生在社區間。正因為這些新興崛起的抗藥性的大腸桿菌會造成常見疾病的治療成效不如預期，如泌尿道感染或菌血症，的確帶來不少臨床上的衝擊。相對於那些不帶有會產生廣效性乙內醯胺酶能力的細菌，這些抗藥性細菌感染也會造成較高的死亡率。最近的臨床觀察調查報告中，這些 ESBLs 腸內菌已在全世界社區中造成不少泌尿道感染。這些細菌對許多抗生素都有抗藥性，如頭孢素類、奎諾酮類、胺基糖苷類、或磺胺類抗生素，或許泌尿道感染的治療指引應該做進一步修正。最近的資料指出，這些疾病嚴重度不高的 ESBL producers 感染，例如社區發生的泌尿道感染，可以使用 fosfomycin、nitrofurantoin、 $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamas inhibitor 做為替代治療藥物。雖然 carbapenems 依然是治療這些抗藥細菌感染最有效的抗生素，我們應該小心謹慎使用它們，以避免造成更強的抗藥性細菌產生。(感控雜誌 2013:23:200-206)

**關鍵詞：** 廣效性乙內醯胺酶、社區型、大腸桿菌

## 前 言

隨著第三代頭孢菌素抗生素研發成功且廣泛使用後，給予人類在醫學

上有了更好的武器來對抗細菌感染。然而，生命總有無限的可能與潛力。廣效性乙內醯胺酶 (extended spectrum  $\beta$ -lactamases, ESBLs) 就是細菌發展

民國 102 年 5 月 1 日受理  
民國 102 年 6 月 5 日接受刊載

通訊作者：郭光哲  
通訊地址：高雄市鳥松區大埤路123號  
連絡電話：(07) 7317123

出的生存之道，尤其是在一些常見的腸內菌中，他們的質體具有這些抗藥基因，製造出的ESBLs幾乎可以讓所有oxyimino- $\beta$ -lactams 抗生素（如cephalosporins, penicillin）上的beta-lactam 和 monolactam（如aztreonam）失去活性而失效。西元1980年初，這種對第三代cephalosporins 具有廣泛性抗藥特性在歐洲被發現，並在1992年首度在*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 和*Escherichia coli* (*E. coli*) 被報告後，在近20年內已經陸續發現其為多樣異質性的一群（分為TEM, SHV, CTX-M, OXA...等9類），快速散佈於世界各國，成為感染管制的重要議題。

這些具有ESBLs 腸內菌抗藥特性的*E. coli* 和*K. pneumoniae* 所致的感染症，給予廣效性的cephalosporins 往往造成治療上的失敗和死亡率的增加。所以，得知這些病人的臨床性能早期給予正確及時的治療是非常重要的，尤其是對於一些感染血液或呼吸道而非泌尿道部位的成人來說，所造成的死亡率約有10%~30% [1-3]。過去一些臨床個案對照研究，著重於醫療照護相關感染病例分析，找出的致病和移生的危險相關因子[4]（表一），包括住院天數、疾病嚴重度、住加護病房、氣管內管插管及使用呼吸器、使用導尿管或動脈導管以及是否使用抗生素。ESBLs 腸內菌不只發生在這些加護病房單位的醫療照護相關感染，近幾年來，也陸續發現ESBLs

腸內菌中的*E. coli* 和*K. pneumoniae* 於社區之間傳播流行，尤其是*E. coli* 的ESBLs 腸內菌，帶有CTX-M type 的抗藥基因質體可能藉由國際間川流不息往來的旅客來傳播[5,6]。

## ESBLs 腸內菌的社區間的 感染與特性

因此，發生於社區的ESBLs 腸內菌於*Klebsiella spp.* 或*E. coli* 感染逐漸被重視和研究。近期內所發表的case-control study 文章中[7]，R. Colodner 等人分析出這些社區發生（community onset）的病例多為泌尿道感染，歸納出研究族群中易獲得產生ESBLs 細菌的臨床特性（表一），包括感染*Klebsiella spp.*、近期三個月內住院、使用第二代或第三代頭孢菌素、年齡大於60歲、男性、糖尿病為重要的危險因子。另外，值得注意的是，雖然很多相關研究認為這些病人的抗藥細菌可能還是從醫療相關機構移生來的，但是文章中亦提到所收案的個案中約有55%的人，過去三個月內並無住院的病史，所以抗生素的不適當使用，可能還是非常重要的潛在危險因子。相對於*Klebsiella spp.*，*E. coli* 更是社區泌尿道感染的首要致病菌，近來已經有發現有CTX-M type ESBLs 腸內菌的流行趨勢[6]，對於造成抗藥性升高與治療上的困難與失敗。雖然這是個全球性的問題，但是還是有著不同區域與不同族群的流行

表一 ESBL producers infección 臨床危險因子 (risk factors)

	院內感染	社區感染
ESBL producers infections 危險相關因子	住院天數、疾病嚴重度、住加護病房、氣管內管插管及使用呼吸器、插導尿管或動脈導管、近期內使用抗生素、泌尿道感染[2-4]	感染 <i>Klebsiella</i> spp.、近期三個月內住院、使用第二代或第三代頭孢菌素、年齡大於 60 歲、男性、糖尿病[7]
UTI by <i>E. coli</i> ESBL producers 危險相關因子		成人：先前三個月內使用 cefuroxime，女性[6] 兒童：近期三個月內住院、病患的潛在疾病 (如 Recurrent UTI) [8]

特性；所以，各國學者專家也針對這個問題紛紛提出對於腸內菌 *E. coli*-ESBL 所造成的社區感染的研究報告，試圖找出解決之道。南台灣某醫學中心以院內收治的 404 個社區發生 *E. coli* bacteremia 為 case-control 研究對象，指出大腸桿菌菌血症其中 ESBLs 腸內菌約佔有 4.7%，相關危險因子為近期內使用抗生素和置放導尿管，泌尿道感染約各佔有 50~70% 為最常見的初始感染部位；雖然統計上未達顯著意義 (21.1% vs 12.2%,  $p = 0.28$ )，還是可以看出血液感染腸內菌 *E. coli*-ESBL 有著較高的死亡率[2]。許多的資料都顯示泌尿道感染很可能成為社區間的最主要發生的初始感染部位 [5,7]；於是，Esther Calbo 等人針對西班牙的腸內菌 *E. coli*-ESBL，其中來源最常見的泌尿道感染 (79%) 做一研究分析，共收集 19 個腸內菌 *E. coli*-ESBL 社區發生 UTI 病例，以 case: control = 1:3 比例依年齡、性別、住院日期進行配對分析，經回歸分析後結

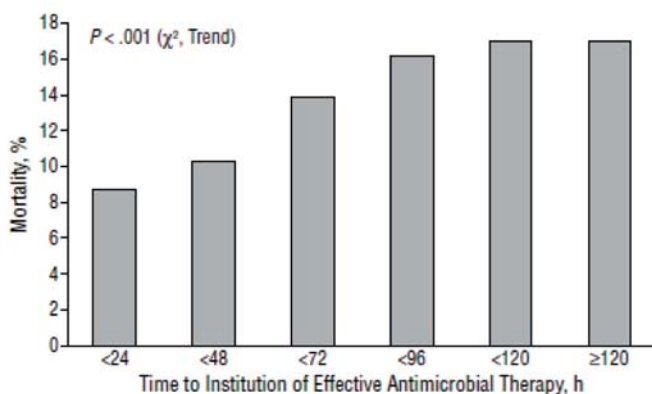
果發現只有先前三個月內使用 cefuroxime 為最明顯之社區發生腸內菌 *E. coli*-ESBL 危險因子 (OR, 21.42; CI 95%, 5.38-85.22;  $P < 0.05$ )，跟之前使用 ciprofloxacin, third-generation cephalosporins, gentamicin 無關，並發現 CTX-M type 有增多的趨勢[6]。然而，以兒童社區發生的泌尿道感染 ESBLs 腸內菌為研究對象的文章並不多見，大部分以成人族群為多，Rezan Topaloglu 等人在 2010 年發表他們的成果[8]，總共收集了 4,105 個孩童社區發生 UTI 個案，其中 155 (3.8%) 個案是 ESBL(+) UTI (*E. coli*: 100 個, *K. pneumoniae*: 55 個)，進行臨床 case-control study，發現其危險因子為病患的潛在疾病和近期三個月內住院史，並無發現成人族群中與特定抗生素使用相關的因子。另外，S. Meier 等人也發現瑞士 123 個社區的泌尿道感染的個案中，細菌帶有 ESBLs 腸內菌的比例逐年增加，尤以 *E. coli* 為甚，community-acquired 與 healthcare-

associated UTI 兩族群相同的是，對常使用的抗生素敏感性幾乎相同，一樣對  $\beta$ -lactam antibiotics, quinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole 有高度的抗藥性，從其中 79 個 community-acquired UTI 臨床危險因子有女性、單純泌尿道感染、反覆泌尿道感染[9]。

### 社區感染 ESBLs 腸內菌治療上的因應對策

目前我們知道治療 ESBLs 腸內菌感染症，最好的方法是及時給予適當的抗生素，才能有效的減低死亡率（圖一），最有效的還是給予 carbapenems；但是，濫用的結果，有可能會造成細菌產生 carbapenemase 或更棘手的問題。幸運的是，在各國許多專家的研究中得知，這些流行於社區的 ESBLs 腸內菌，以泌尿道感染為最多，並且以 *E. coli* 為主，除了非泌尿道感染（例如：敗血症，菌血症，肺炎，蜂窩性組織炎）外，延遲有效

抗生素的投予，並不會造成明顯死亡率的增加[3,10]；此外，根據文獻上的資料，社區泌尿道感染腸內菌 *E. coli*-ESBL 造成菌血症的機會為 6%，住院治療的機會為 10% [11]。所以，專家們的研究結果，對於這些日益增多的社區泌尿道 ESBLs 腸內菌感染，除了建議需謹慎使用抗生素以減少抗生素選擇壓力和多重抗藥性外，也多所著墨於替代 carbapenems 的治療方案。fosfomycin 和 nitrofurantoin 兩種古老的口服抗生素應用在單純泌尿道感染是被討論最多的（表二），尤其是 fosfomycin 在許多國家被列為首選治療藥物[9,12]，應用在任何型式的膀胱炎和懷孕時無症狀的菌尿症的治療，陸續其它的國家所發表的研究也有類似，因地域性卻不盡相同的結果。舉例來說，從西班牙的 ESBLs 腸內菌最近研究報告中得知[13]，fosfomycin 對 *E. coli* 的抗藥比率約 0.3%，對 *K. pneumoniae* 約 7.2%，而對 ciprofloxacin 抗藥性超過 50%，在 290



圖一 ESBLs 腸內菌感染延遲適當治療與死亡率成正相關[10]

表二 fosfomycin 與 nitrofurantoin 比較 (整理自 micromedex 2.0 drug information)

	fosfomycin	nitrofurantoin
藥理作用	抑制 pyruvyltransferase，干擾細菌的細胞壁合成，對 G(+) G(-) 有效	干擾細菌的醣類代謝和細胞壁合成，對 G(-) 有效
劑型	口服 fosfomycin trometamol 針劑 fosfomycin disodium	口服
特點	非常容易穿透各種組織並達到最低抑菌濃度來抑制病原菌的生長。 腎功能不良者劑量需做調整。	腎功能不良者、蠶豆症、新生兒禁用。 懷孕小心使用。
副作用	頭痛、腹瀉、噁心、顆粒性白血球低下	頭痛、腹瀉、噁心、牙齒染色

個具有 ESBLs 的大腸桿菌中，只有一株對 fosfomycin 的 MIC 值是 128 mg/L，其餘的九成以上的大腸桿菌 MIC 值低於 4 mg/L，這樣的報告顯示出 fosfomycin 對於 ESBLs 的菌種是不會產生交叉抗藥性，fosfomycin 仍具有治療 ESBLs 腸內菌種的能力；然而，nitrofurantoin 在美國和加拿大的最近研究中，對於腸內菌 *E. coli*-ESBL 只有 71.3% 的藥物敏感性。以台灣來說，Liu HY 等人建立本土的資料 [14]，發表在微免感雜誌的結果也告訴我們，對於腸內菌 *E. coli*-ESBL 泌尿道感染，fosfomycin 有不錯的藥物敏感性 (95.5%)，但對 *K. pneumoniae* (57.6%) 卻不佳；對於台灣腸內菌 *E. coli*-ESBL 的單純泌尿道感染，文章中 nitrofurantoin 也被建議可當作另一個可以考慮的用藥。另外，因為  $\beta$ -lactam/  $\beta$ -lactamase inhibitor 和 fluoquinolons 在泌尿系統可以有較高的濃度，也有少數研究報告指出，或可以做為腸內菌 *E. coli*-ESBL 的泌尿道感染治療的選擇 [11,15]，但是要小

心治療失敗的可能性。對於輕症住院病人給予針劑治療方面，建議以 tigecycline 為治療首選，與 colistin 和 fosfomycin 一樣，不會增加 carbapenemase 或多重抗藥性產生的機會，但還是要小心治療失敗的風險 [13,16,17]。

## 結 語

社區發生的 ESBLs 腸內菌感染在世界各國增多的趨勢受到重視，尤其是泌尿道感染為最多，其中 *E. coli* 為最常發生的致病菌。不同於院內感染的族群特性，成人社區發生的感染與年齡、性別、過去三個月使用抗生素和住院相關。考量這些 ESBLs 腸內菌造成的社區泌尿道感染，與未及時給予適當抗生素的死亡率相關性不高，為了減低這些細菌抗生素的選擇性壓力，在兼顧病人安全之下，小心謹慎的投予抗生素是我們可以試圖去改變的，期待吾人的共同努力之下，可以有效遏止這些抗藥性細菌在我們周遭

環境漫延。

### 參考文獻

1. Kang CI, Cheong HS, Chung DR, et al: Clinical features and outcome of community-onset bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:85-8.
2. Hsieh CJ, Shen YH, Hwang KP: Clinical implications, risk factors and mortality following community-onset bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and non-ESBL producing *Escherichia coli*. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43:240-8.
3. Pena C, Gudiol C, Calatayud L, et al: Infections due to *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase among hospitalised patients: factors influencing mortality. *J Hosp Infect* 2008;68:116-22.
4. Kuo KC, Shen YH, Hwang KP: Clinical implications and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in children: a case-control retrospective study in a medical center in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40:248-54.
5. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, et al: Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004;42:1089-94.
6. Calbo E, Romani V, Xercavins M, et al: Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:780-3.
7. Colodner R, Rock W, Chazan B, et al: Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:163-7.
8. Topaloglu R, Er I, Dogan BG, et al: Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol* 2010;25:919-25.
9. Meier S, Weber R, Zbinden R, et al: Extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection* 2011;39:333-40.
10. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, et al: Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: variability by site of infection. *Arch Intern Med* 2005;165:1375-80.
11. Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, et al: Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008;168:1897-902.
12. Tasbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, et al: Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:554-6.
13. Garau J: Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum beta-lactamases: fosfomicin, nitrofurantoin and tigecycline. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:198-202.
14. Liu HY, Lin HC, Lin YC, et al: Antimicrobial susceptibilities of urinary extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to fosfomicin and nitrofurantoin in a teaching hospital in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44:364-8.
15. Livermore DM, Hope R, Mushtaq S, et al: Orthodox and unorthodox clavulanate combinations against extended-spectrum beta-lactamase producers. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:189-93.
16. Al-Zarouni M, Senok A, Al-Zarooni N, et al: Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: In vitro Susceptibility to Fosfomicin, Nitrofurantoin and Tigecycline. *Med Princ Pract* 2012;21:543-7.
17. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, et al: What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomicin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:415-9.

# Community-onset Extended-spectrum Beta-lactamase-producing *Escherichia Coli* Infection: Clinical Implications and Therapeutic Strategies

Kuang-Che Kuo<sup>1</sup>, Jein-Wei Liu<sup>2</sup>

Chang Gung Memorial Hospital-Kaohsiung Medical Center, <sup>1</sup>Division of Pediatric Infectious Diseases, Department of Pediatrics, <sup>2</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Kaohsiung, Taiwan

Nosocomial infections with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producers, especially those caused by *Klebsiella pneumoniae*, have been associated with increased morbidity, mortality, length of hospital stay, and hospital costs. Unlike the nosocomial multidrug-resistant organisms, ESBL-producing *Escherichia coli* frequently spread in the community. The emergence of *E. coli* ESBL producers may have significant clinical implications, since it may reduce the therapeutic options for common illnesses such as urinary tract infections (UTIs) and bacteremia. ESBL-producing *E. coli* also cause a higher mortality rate than non-ESBL-producing isolates. Recent pilot surveillance studies have demonstrated that ESBL-producing strains are the main cause of community-onset UTIs worldwide. Because these organisms have shown a high resistance to cephalosporins, quinolones, aminoglycosides, and trimethoprim-sulfamethoxazole, the guidelines for UTI therapy should be revised. Recent data show that fosfomycin, nitrofurantoin, and  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors are potential alternatives for treating non-serious infections such as community-onset UTIs caused by ESBL producers. Although carbapenems were found to be the most effective antibiotics for ESBL producers, they should be used more prudently to prevent increasing selective pressure.

**Key words:** ESBL, community-onset infection, *E. coli*