

# 對抗多重抗藥性細菌的定殖抗性

陳宏睿

永康奇美醫院

## 前 言

抗藥性是重要的公衛議題，且多重抗藥性細菌的比率逐年上升。根據 2022 年台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統的報告，醫學中心加護病房中的 carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* 比率由 2013 年的 73.4% 增加至 2022 年第 2 季的 76.9%；carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae 為 9.4% 增加至 25.3%；carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* 為 17.6% 增加至 26.6%；vancomycin-resistant enterococci 為 28.6% 增加至 48.4%。因此，如何預防及控制多重抗藥性細菌的傳播極為重要。手部衛生被認為是防止醫院環境中多重抗藥性細菌交叉傳播的最關鍵因素。然而，醫護人員並非每次皆能標準地執行手部衛生。例如最近對五家歐洲醫院的評比中，只有 62% 能遵守世界衛

生組織的洗手五時機。因此，除了手部衛生外，也需要優化其他預防策略，來減少交叉傳播。健康的腸道微生物叢 (gut microbiota) 具有重要的防護作用，能防止外源性微生物在腸道定殖 (colonization) 與增殖。這種概念就被稱為定殖抗性 (colonization resistance)[1]。

腸道微生物叢的組成變化可能因抗生素治療、腸道感染或飲食改變所引起 [2]。當腸道微生物叢發生改變時，患者容易被多重抗藥性的細菌定殖。當患者已經被多重抗藥性細菌定殖時，又同時合併抗生素所造成腸道微生物叢改變，會使得多重抗藥性細菌變為高密度定殖 [3]。糞便中的高密度多重抗藥性細菌會污染環境，因此有些被視為“超級傳播者”的患者，就可能是許多傳染性病原體傳播的主要原因 [4]。所以，保持腸道微生物叢所提供的定殖抗性，在感染管制中愈來愈受到重視。

## 定殖抗性的機轉

厭氧菌佔了腸道微菌叢中的99%，而健康的結腸內主要由擬桿菌 (*Bacteroidetes*) 與厚壁菌 (*Firmicutes*) 為主。早期的研究發現，腸道中的厭氧菌減少與致病菌定殖、感染具有相關性。腸道中腸桿菌與腸球菌平時雖然只佔腸道微菌叢的一小部分，但是當腸道微菌叢受到改變時，腸桿菌與腸球菌就會過度生長 [5]。特別的是，抗生素治療對於腸道微菌叢會有負面的影響，且會篩選出抗藥性細菌。腸道微菌叢可經由兩種機轉，來抑制致病菌生長：直接地與致病菌競爭生存所需資源，還有間接地調整免疫系統。

### 一、直接抑制（競爭）

腸道微菌叢可經由下列幾種機轉，經由競爭直接抑制外源性物種，包括：第六型分泌系統 (type VI secretion system, T6SS)、細菌素 (bacteriocin)、鐵、碳等營養元素的競爭、短鏈脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 與腸道 pH 值、色胺酸代謝物 (tryptophan metabolites) 與調節氧濃度。

(一) 第六型分泌系統 (type VI secretion system, T6SS)：

第六型分泌系統的構造類似嗜菌體的尾端，可將細菌體內的效應蛋白質注入至受體細胞中。有些革蘭氏陰性菌可以利用第六型分泌系

統，將毒素運送到相鄰目標細胞的細胞質中，且兩者愈靠近效率愈高。在每公克的糞便中，每分鐘會有超過  $10^9$  的第六型分泌系統的事件發生。不管是腸道微菌叢或是致病菌，皆會利用第六型分泌系統在腸道內互相競爭 [6]。在腸道中有大量的擬桿菌 (*Bacteroidales*)，且第六型分泌系統的基因座可以於其中的 63% 基因體中被發現。然而，其第六型分泌系統所作用的對象通常是類似的細菌 - 至少是目 (order) 或以下的層級。因此，就算擬桿菌可以藉由第六型分泌系統排除其他擬桿菌的定殖，它也無法預防多重抗藥性腸桿菌在腸道內定殖。而腸桿菌也有第六型分泌系統基因，如大腸桿菌 (及益生菌 *E. coli Nissle*) 含有 14% 的第六型分泌系統蛋白質。因此，已在腸道內定殖的大腸桿菌，可以阻止其它外源性、具有多重抗藥性的大腸桿菌在腸道定殖。在臨床試驗中，居住於長照中心老人家服用益生菌 *E. coli Nissle* 後，卻發現無法減少對於 norfloxacin 具抗藥性的大腸桿菌帶原率。然而，於實驗期間的 12 位老人家中，只有兩位可以在糞便中發現 *E. coli Nissle* [1]。因此如何改善帶有第六型分泌系統的益生菌在腸道中的定殖率與存活的時間，是未來重要的研究課題。

(二) 細菌素 (bacteriocin)：

微黴素 (microcins) 和羊毛硫抗生素 (lantibiotics)：細菌素是由微菌

叢所製造的可殺菌的肽類，可藉由干擾 RNA 和 DNA 代謝或者抑制細胞膜上的孔洞來殺死細胞。一般而言，革蘭氏陰性菌生成微黴素，而革蘭氏陽性菌製成羊毛硫抗生素。益生菌 *E. coli Nissle* 在腸道發炎時會分泌微黴素，防止其他腸桿菌的增殖。在大腸桿菌的基因體中，有 34.1% 具有微黴素的基因序列，但是在肺炎克雷伯氏菌只占 4.7%，弗氏檸檬酸桿菌只有 3.3%。這可以解釋為何大腸桿菌容易在腸道中定殖。而且其分泌的微黴素可以抑制其他具致病力或多重抗藥性的大腸桿菌增殖 [7]。羊毛硫抗生素可以抑制萬古黴素抗藥性腸球菌 (*vancomycin-resistant Enterococcus faecium*, VRE)，且在病人糞便中的羊毛硫抗生素的基因愈多，尿腸球菌的菌落量就愈少。在動物試驗中，當無菌小鼠移植人類糞便後，發現 *Blautia producta* 可以藉由分泌羊毛硫抗生素抑制 VRE 生長 [1]。因此，發展可分泌羊毛硫抗生素的益生菌，可以用來解決 VRE 定殖的問題。

### (三) 鐵資源競爭：

鐵對於細菌或是其他生物而言，都是生存所需之元素。細菌會製造鐵載體 (siderophores) 與鐵螯合，在與其他物種在競爭鐵元素時更具優勢，所以更容易在宿主體內定殖。以肺炎克雷伯氏菌為例，碳青黴烯 (carbapenem) 抗藥性的菌株有 40% 具有鐵載體，而高毒性菌株中則有 88%，其他菌株則只有 32%。因此發

展出可以與鐵載體結合之複合物，能抑制致病菌的生長。Lipocalin-2 是一種脂質運載蛋白，最早是在嗜中性白血球特殊顆粒中所發現的醣蛋白，可以藉由結合細菌的鐵載體而降低細菌獲得鐵的能力，但沙門氏桿菌所製造 salmochelin 可以躲避這種免疫反應 [8]。在小鼠模型中，益生菌 *E. coli Nissle* 即使在 Lipocalin-2 的存在下，也能比沙門氏桿菌競爭到更多的鐵，使得沙門氏桿菌不易生長。

### (四) 碳資源競爭：

大部分的單醣、雙醣在小腸中被消化和吸收，而剩下的多醣可以在大腸中，被擬桿菌與梭菌 (*Clostridiales*) 代謝，這是其他菌種所無法分解的。至於通常致病的腸桿菌科，一般只能使用單醣作為能量來源。當經過抗生素使用後，腸道內的單醣會上升，讓許多致病菌與伺機性感染的細菌增殖，進而改變腸道微菌叢的菌種分布。這種現象在腸桿菌目中最為明顯。同樣的腸桿菌會代謝相同的醣類，所以彼此間會形成競爭關係。因此利用益生菌 *E. coli Nissle*，可以在腸道中與其他腸桿菌互相競爭醣類，進而抑制致病菌的生長 [9]。

(五) 短鏈脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 與腸道 pH 值：

腸道微菌叢在消化飲食中的纖維後，會製造短鏈脂肪酸，如醋酸鹽 (acetate)、丙酸 (propionate) 與

丁酸 (butyrate)。這些短鏈脂肪酸具有弱酸性，因此讓腸道的 pH 值降低。當 pH 值降低時，非離子化的短鏈脂肪酸變得更加普遍 [9]。非離子化的短鏈脂肪酸可以通過細菌膜，使細菌的細胞質酸化。在體外試驗中，短鏈脂肪酸可以直接抑制抗藥性腸桿菌的生長，包括產生碳青黴烯酶抗藥性的肺炎克雷伯氏菌 (carbapenemase-producing *K. pneumoniae*)。當病人接受抗生素治療後，可以觀察到腸道內短鏈脂肪酸的減少和腸桿菌的增殖具有相關性。在碳青黴烯類抗藥性腸桿菌定殖的病人身上可以發現，原本產短鏈脂肪酸的共生菌變得稀少。此外，醋酸鹽會抑制大腸桿菌的甲硫氨酸 (methionine) 的合成，造成有毒的半胱氨酸的累積，進而抑制大腸桿菌的生長 [10]。

(六) 色氨酸代謝物 (tryptophan metabolites)：

色氨酸存在於飲食中，可被腸道微生物代謝為含吲哚 (indole) 的衍生物或犬尿氨酸 (kynurenines)，或被人腸嗜鉻細胞 (enterochromaffin) 代謝為血清素。吲哚可以由具有色氨酸酶的細菌代謝而成，例如大腸桿菌，而其所產生的吲哚可以降低綠膿桿菌的毒力因子。然而，綠膿桿菌也可以降解吲哚 [1]。因此，藉由吲哚，大腸桿菌和綠膿桿菌間產生競爭關係。吲哚在鼠傷寒沙門氏菌 (*Salmonella typhimurium*) 表現出看

愈矛盾的作用，它會增加輸出幫浦 (efflux pump) 相關的多重抗藥性基因的表現，但也會抑制活動力與侵入基因的合成 [11]。其他吲哚衍生物，例如 3-indolylacetonitrile (由十字花科植物合成)，也可以通過減少綠膿桿菌和腸出血性大腸桿菌的生物膜形成來影響細菌的毒力。生物膜也是腸道微生物叢的定殖抗性和復原性的重要工具。

(七) 膽酸 (Bile acids)：

初級膽酸在肝臟中合成，然後被腸道微生物叢分解為次級膽酸。次級膽酸具有殺菌作用，可防止腸道病原體的增殖。在肝硬化的病人中，可以觀察到初級膽酸與次級膽酸之間的轉化率減少，這現象會造成腸桿菌的增殖 [12]。困難梭狀芽孢桿菌的孢子必須在體內發芽才能發展成生長活躍的細菌，從而產生足夠的毒素來引發感染。在體外，初級膽汁酸刺激發芽，而次級膽汁酸抑制這一過程 [13]。口服萬古黴素後也會使次級膽酸減少，甚至療程結束後依舊會影響腸道微生物叢。最近的研究顯示，在百歲人瑞的腸道微生物叢中發現新的次級膽酸，其中的 isoallolithocholic acid 可以對 VRE、困難梭狀芽孢桿菌和耐甲氧西林金黃色葡萄球菌表現出強大的抗菌活性，但對革蘭氏陰性菌無效 [1]。

(八) 氧氣假說：

腸道中氧氣濃度的提升可能與腸桿菌和腸球菌的增殖有關，因為

兼性厭氧菌能比大多數腸道細菌耐受更高的氧氣濃度。丁酸鹽和氧氣水平之間的關係已被證明，因為結腸細胞可通過 $\beta$ -氧化途徑( $\beta$ -oxidation pathway)使用丁酸鹽。抗生素治療後，產丁酸鹽的細菌減少(例如定殖的厭氧梭菌)，而使得丁酸鹽濃度下降，進而使腸桿菌增殖。氧氣的濃度也跟多種物種的生物膜代謝濃度有關[14]。例如氧氣濃度為 $1\mu\text{M}$ 時，大腸桿菌的增殖狀態最好。腸道微生物叢在腸道內分布的空間不同，也可以利用氧氣梯度來做解釋，因為細菌會挑選自己最適合的濃度的區域生長。

## 二、間接抑制(免疫系統)

除了直接抑制的機轉外，腸道微生物叢還可以刺激先天免疫和腸上皮細胞，以提供額外對抗定殖和感染的能力。

(一) 抗菌肽(Antimicrobial peptides)：

抗菌肽由宿主合成，有助於抵禦致病菌或伺機性感染細菌。當抗菌肽的濃度達到閾值時，可以與細菌的細胞膜進行交互作用，導致細胞膜被破壞，使得細菌體內物質被洩漏而死亡。當抗菌肽的濃度低於閾值時，可以通過通過免疫調節消除致病菌，或是通過調節腸道屏障抑制致病菌的入侵[15]。微生物所衍生的代謝物，或是腸道內定殖的大腸桿菌經誘發所產生的抗菌

肽，是屬於Reg3 family。在有人類REG3A基因轉殖鼠上可發現，專性厭氧菌(如梭菌)的數量會上升。這說明了抗菌肽具有重組腸道微生物叢的潛力。Reg3g對格蘭氏陽性菌具有活性，但是廣效性抗生素使用後，黏膜所分泌的Reg3g會減少，導致VRE的增殖。刺激抗菌肽的產生可能會降低糞便中多重抗藥性細菌的密度。Resiquimod是一種通過模擬病毒的單鏈DNA來刺激先天免疫系統的合成分子，通過增加Reg3g表達來恢復對VRE的定殖抗性。然而，resiquimod與全身細胞因子誘導的不良反應有關，因此限制了它在臨床實踐中的使用[1]。

(二) 由腸道代謝物刺激先天免疫：

短鏈脂肪酸除了可抑制腸桿菌外，也可藉由人體的先天免疫系統來改善腸道屏障的功能。短鏈脂肪酸可以和上皮細胞和免疫細胞表面的G蛋白偶聯受體(G protein-coupled receptors)結合，如GPR41、GPR43和GPR109A，調節CD4 T細胞與樹突細胞的表達；激活炎症小體(inflammasome)後產生白細胞介素18(IL-18)；刺激B細胞使得分泌型IgA增加[16]。丁酸鹽可以增加腸上皮細胞粘蛋白和抗菌肽的產生。口服丁酸可以藉由增加抗菌肽(Reg3g及 $\beta$ 防禦素( $\beta$ -defensins))的表達，來降低Proteobacteria菌與腸桿菌的密度。大多數的超廣效性

的 $\beta$ -內醯胺酶 (Extended Spectrum Beta Lactamase, ESBL) 的克雷伯氏桿菌依舊對 $\beta$ 防禦素具有高度敏感性。丁酸鹽可以藉由減少促炎介質來調節腸道巨噬細胞的功能。在小鼠模型中，巨噬細胞可防止產 OXA-48 碳青黴烯酶的肺炎克雷伯氏桿菌的定殖和傳播 [1]。

色氨酸代謝物，尤其是吲哚和犬尿氨酸，可以刺激宿主的先天免疫。這些分子充當芳香烴受體 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 的配體，而芳香烴受體參與了先天免疫反應和維持腸道屏障的完整性 [17]。芳香烴受體對於維持受體小腸表皮細胞間隙淋巴球 (intraepithelial lymphocytes, IEL) 與第三型先天性淋巴細胞 (type 3 innate lymphoid cells, ILC3) 至關重要。小腸表皮細胞間隙淋巴球是由幾種不同的 T 細胞所組成，如 TCR $\gamma\delta$ ，CD4-CD8 $\alpha\alpha^+$ TCR $\alpha\beta$  and CD4 $^+$ CD8 $\alpha\alpha^+$ TCR $\alpha\beta$ 。羅伊氏乳酸桿菌 (*Lactobacillus reuteri*)，可激活腸道中的芳香烴受體，是小腸表皮細胞間隙淋巴球 CD4 $^+$ CD8 $\alpha\alpha^+$ TCR $\alpha\beta$  的發育所必需的。第三型先天性淋巴細胞產生淋巴毒素，控制腸道淋巴濾泡的發育，且為介白素 -22 (interleukin-22) 的主要生產者。介白素 -22 與腸道病原體的定殖抗性有關 [18]。另一個色氨酸的代謝途徑是由腸嗜鉻細胞把色氨酸轉化成血清素。超過 90% 的血清素在腸道中由腸嗜鉻細胞產生。血清素可以增加腸道蠕動和活動，這可

能有助於減少細菌過度生長。此外，血清素能在正常生理濃度的干擾素  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ ) 下，增加了巨噬細胞的吞噬作用。

雖然血清素是由宿主產生的，但是腸道微菌叢可以加強其合成。在小鼠實驗中，腸道微菌叢所產生的短鏈脂肪酸可以增加血清素的合成。腸道微菌叢的組成亦會受到血清素濃度的影響。在腸道的血清素濃度高時，會使孢子形成細菌增殖，例如梭菌 (*Clostridium*) [19]。免疫功能低下是被耐碳青黴烯類腸桿菌 (carbapenem-resistant *Enterobacteriales*, CRE) 在醫療環境中定殖的重要危險因子。一旦被多重抗藥性細菌定殖，免疫功能低下的患者進一步發生感染的風險也更高。這表示如何避免在該人群中獲得多重抗藥性細菌至關重要。增強宿主的先天免疫力有可能促進定殖抗性，並減少多重抗藥性細菌的傳播。

(二) 腸道微菌叢復原性 (Resilience of the gut microbiota) :

在健康人群中，腸道微菌叢的組成會發生變化，之後會經由各種代謝途徑保持穩定。不同的細菌可以有相同的代謝功能，因此某一類的細菌減少時，會由具有類似代謝功能的另一類細菌所取代。

飲食對於腸道微菌叢的組成具有關鍵作用。以高糖和高脂肪的“西方飲食”飼養的小鼠表現出擬桿菌減少，但厚壁菌過度生長。素食對腸道 pH 值的降低和短鏈脂肪酸的增

加有關，這可能會抑制大腸桿菌和其他腸桿菌科的生長 [20]。

廣效抗生素的使用會降低腸道微生物叢的多樣性。當產生短鏈脂肪酸的厭氧菌減少時，腸桿菌（克雷伯氏桿菌和大腸桿菌）和腸球菌會相對應地增加，以作為代償。而在抗生素治療六個月後，可以觀察到腸道微生物叢有恢復到以往的多樣性。經由外在擾動（如抗生素治療）後，腸道微生物叢又可以恢復到原有的狀態，此現象稱為腸道微生物叢復原性 (resilience of the gut microbiota)。但是，並不是每次都能恢復到原始狀態。有時可能因為抗生素治療，使腸道菌分布形成另一種穩定狀態，這時候就稱為生態失調 (dysbiosis)[1]。

生態失調的特徵是菌種多樣性下降和必需細菌類群的喪失，進而導致代謝改變。抗生素治療的時間愈長，愈會增加生態失調的風險。研究顯示，新生兒每多使用一天抗生素，腸道內的專性厭氧菌的比率會下降，尤其是產丁酸的細菌。產丁酸的細菌減少被認為是導致生態失調的主要因素之一。抗生素治療後所導致的生態失調，為多重抗藥性細菌提供了成功定殖的機會。小鼠實驗顯示，在產碳青霉烯酶腸桿菌 (carbapenemase-producing *Enterobacteriales*, CPE) 暴露之前或之後的一週使用抗生素的話，CPE 可以成功定殖。但如果是在使用抗生素後超過一週才暴露的話，則會定

殖失敗，因為此時腸道微生物叢已自發性復原。因此 CPE 暴露與抗生素治療的時間點可能是決定 CPE 是否能成功定殖的關鍵因素 [21]。

## 抗生素對定殖抗性影響 取決於抗生素的抗菌範圍

抗生素引起的腸道生態失調及其對定殖抗性的影響通常在小鼠模型中進行實驗，但人體也有進行相關研究。如：

### 一、小鼠模型：

有一些抗生素只會對小鼠腸道微生物叢造成微小改變，例如口服 erythromycin 不能消除定殖抗性。Ciprofloxacin、cefotaxime 和 cefuroxime（低度抗厭氧效果之抗生素）對小鼠腸道微生物叢的分布也只有些微影響 [22]。在 VRE 定殖的小鼠模型中，clindamycin、vancomycin、piperacillin/tazobactam 與 ticarcillin/clavulanate 的使用與 VRE 的持續定殖相關。相反地，如果暴露的抗生素為低度抗厭氧效果之抗生素時（如 ceftriaxone 或 cefepime），小鼠糞便中的 VRE 濃度會迅速下降。口服 vancomycin 容易導致 VRE 與 ESBL-producing *K. pneumoniae* 成功定殖，但 fidaxomicin 則不會影響腸道微生物叢，可保持定殖抗性 [23]。

ESBL-producing *K. pneumoniae* 定殖實驗中也發現類似的結果。

使用 clindamycin 或 piperacillin/tazobactam 時，會比使用低度抗厭氧效果之抗生素（ceftriaxone、cefepime 或 levofloxacin）更容易有定殖效果 [24]。不過有些論文則有相反結論，使用 ceftriaxone 時，會比使用 piperacillin/tazobactam 帶來更嚴重且持續的生態失衡 [25]。但這項結論只對數量相對豐富的腸桿菌屬有影響，對 ESBL-producing *K. pneumoniae* 則無任何差別。VRE 與 ESBL-producing *K. pneumoniae* 雖然都定殖於腸道，但兩者的生態棲位 (metabolic niches) 卻不相同。因此，這兩種細菌在腸道定殖時不會互相影響。

## 二、人體研究：

有一些窄效抗生素與人類腸道微菌叢的微小變化有關，如 penicillin V。而 mecillinam 只與大腸桿菌的減少有相關，對於其他腸道菌種則無影響。有一項實驗顯示，當給予健康受試者，分別為 9 天份的 cefoxitin、piperacillin、cefoperazone 或 aztreonam 時，發現只有 cefoxitin（具廣效抗厭氧菌活性）會增加腸桿菌的濃度 [26]。一篇在加護病房的研究發現，只要曾經暴露過抗厭氧的抗生素（amoxicillin/clavulanate、piperacillin/tazobactam 或 metronidazole），就會增加抗藥性革蘭氏陰性菌的獲得 (adjusted hazard ratio 3.92, 95% CI: 1.12-13.7)，但

使用其他抗生素就對外來菌種的獲得無任何影響，尤其是 ceftriaxone (adjusted hazard ratio 0.75, 95% CI: 0.48-1.19)[27]。另一篇針對住院病人的研究顯示，使用過具有抗厭氧效果的  $\beta$ -lactam 類抗生素，是獲得 CPE 的危險因子 [28]。但是，使用不具抗厭氧效果的抗生素，一樣與定殖抗性降低有關。兒童如果使用 7 天的 amoxicillin，更容易發現 ESBL 腸桿菌的定殖 [29]。

VRE 定殖的病人若持續使用抗厭氧效果的抗生素，會持續在糞便中發現高濃度的 VRE。若停用抗厭氧效果的抗生素，或是換成低度抗厭氧效果的抗生素，則糞便中的 VRE 濃度會下降 [3]。另一篇廣泛使用抗生素的研究發現，腸道中的腸球菌會增加，但是這與 VRE 的獲得無關。這篇研究要強調的是 VRE 的獲得與 VRE 的增殖是兩個不同的過程 [30]。VRE 的獲得比較罕見，因為需要同時滿足未進行手部衛生與腸道微菌叢的生態失衡的時候才會發生。而 VRE 的增殖只需要有抗生素的暴露即可。

## 可能的治療策略

當腸道有多重抗藥性細菌定殖時，會增加感染的風險，尤其是在血液幹細胞移植後或是入住加護病房。因此，預防多重抗藥性細菌於腸道定殖，以及多重抗藥性細菌的



去移生 (decolonization)，對於這些患者尤為重要。例如：

### 一、選擇性腸道去汙 (Selective decontamination of the digestive tract, SDD)：

研究最多的方式是利用不可吸收的抗生素，如 aminosides 或 colistin，進行選擇性腸道去汙。選擇性腸道去汙在低度抗藥性細菌盛行的情況下，可以降低重症病人抗藥性腸桿菌的感染率。但在中度或是高度抗藥性細菌盛行時，選擇性腸道去汙的益處尚未得到證實 [31]。選擇性腸道去汙的另一個隱憂是會增加 colistin 的抗藥性 [32]。在小鼠的實驗中，口服不可吸收的抗生素也會導致腸道生態失衡和肺部免疫力受損 [33]。2019 年歐洲臨床微生物學和傳染病學會 (ESCMID) 所發布的指引不建議對多重抗藥性的革蘭氏陰性菌帶原者進行常規去移生 [34]。

### 二、糞便微生物移植 (Fecal Microbiota Transplantation) 與益生菌：

通過糞便微生物群移植或益生菌，可以使腸道恢復成健康的腸道微菌叢組成。一項多中心的實驗發現，服用捐獻者的微菌叢懸浮液 (RBX2660)，可以降低 ESBL 腸桿菌與 VRE 的數量，甚至達到根除 [35]。口服膠囊化糞便微生物群移植也可以將 CPE 根除。於腸道具有 ESBL 或 CPE 的帶原者，在 5 天的抗生

素療程後進行冷凍糞便微生物群移植，可成功去移生的勝算比為 1.7 [36]。

研究顯示，*Barnesiella intestinihominis* 在腸道的數量愈豐富，與小鼠腸道的 VRE 根除有相關。住院病人中，*Barnesiella* 菌愈少，病人愈容易發現 VRE 定殖。然而，並未發現 *Barnesiella* 菌對於 VRE 有特殊的抑制機轉 [37]。這些細菌的存在可能是腸道微菌叢恢復的指標。加護病人腸道中的梭菌 (Clostridiales, cluster IV/XIV) 減少時，與 VRE 和腸道菌的增殖相關。因此，那些細菌與腸道微菌叢的恢復有相關性，是值得研究的議題。

益生菌已被評估用於多重抗藥性細菌的腸道去移生，但迄今為止的結果令人失望。在 ESBL 的腸桿菌定殖的患者中，服用益生菌 (*Lactobacillus* 及 *Bifidobacterium*) 兩個月後，只有 12.5% 的患者成功去移生，而安慰劑組則有 5% [38]。甚至在一項對小鼠和人類的研究中，在使用雙歧桿菌和乳酸桿菌菌株後，發現益生菌治療反而會導致延遲抗生素後腸道微菌叢的恢復 [39]。儘管如此，針對個別病患可以利用“精準益生菌”，替病患客製化、挑選出特定的微生物，使其腸道微菌叢恢復正常，是個可期待的治療策略。隨著微生物體定序 (microbiome sequencing) 的普及，未來應可以開發出針對特定個體的人類微生物體

的精準益生菌。

### 三、噬菌體：

至今為止，噬菌體已成功減少小鼠抗藥性大腸桿菌的帶原。在人體的話則有一例病例報告，病人在使用口服與經直腸給藥的噬菌體製劑三個星期後，成功地把 carbapenemase-producing *K. pneumoniae* 去移生 [40]。有趣的是，這個案所使用的噬菌體竟然對在德國爆發的另一株 carbapenemase-producing *K. pneumoniae* 具有體外活性。然而，單獨的病例報告不能證明噬菌體在根除多重抗藥性腸桿菌具有因果作用，因為自發性去移生也可能發生，儘管較為罕見。因此，需要對照研究來評估噬菌體療法對多重抗藥性細菌的去移生功效。除此之外，噬菌體療法也面臨許多挑戰，包括監管審批障礙、適用的宿主範圍狹窄、對宿主和的腸道微菌叢長期的影響、不明確的噬菌體選擇標準，以及缺乏完善的噬菌體庫 [41]。

### 四、吸附劑：

因為抗生素會藉由影響腸道微菌叢的組成而改變定殖抗性，因此發展出利用活性碳吸附劑來降低腸道中的抗生素活性的策略。口服 DAV131 可減少腸道抗生素暴露，並降低糞便中 carbapenemase-producing *K. pneumoniae* 的濃度 [42]。吸附劑

是一種簡單而有趣的策略，可以減輕抗生素治療對腸道微菌叢的影響。

### 五、飲食：

特定的食物與腸道病原體的獲得具有相關性，包含沙門氏桿菌。在小鼠實驗中，富含蛋白質的飲食會增加腸道中的氨基酸水平，並促進致病菌的定殖。此機轉或許可以外推到多重抗藥性的細菌上。當進行低蛋白飲食時，會讓腸道微菌叢與外源性細菌競爭胺基酸，進而限制多重抗藥性細菌的定殖與增殖。均衡飲食也可能與抗生素治療或感染後的腸道微菌叢的恢復有關。富含脂肪和精製糖的高度加工飲食對於腸道微菌叢的多樣性降低具有關聯性，相反地，高纖維飲食會增加丁酸鹽的產生，有利於抗定殖和黏膜健康 [43]。

## 結 論

腸道微菌叢所提供的定殖抗性是感染預防與管制的基本概念。當擁有健康的腸道微菌叢時，就算暴露於多重抗藥性細菌，或是手部衛生、感控措施不確實時，也可以減少感染的機會。抗生素管理計畫對於定殖抗性的影響至關重要。抗生素治療是導致腸道微菌叢生態失衡的主要因素，因此避免不必要的抗生素使用、縮短抗生素治療時間、選擇低度抗厭氧效果的抗生素，可

能有助於減少多重抗藥性細菌獲得和定殖。在抗生素治療後，腸道微生物叢復原性也會自發性地進行。但在完全復原之前，會讓多重抗藥性細菌有機會定殖於腸道。因此在這段期間，可以使用有利於腸道微生物叢復原的策略，如高纖維飲食、精準益生菌的開發，讓腸道微生物叢的定殖抗性得以維持 [1]。

### 參考文獻

- Guern RL, Stabler S, Gosset P, et al. Colonization resistance against multi-drug-resistant bacteria: a narrative review. *J Hosp Infect.* 2021;118:48-58.
- David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014;505(7484):559-63.
- Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med.* 2000;343:1925-32.
- Lerner A, Adler A, Abu HJ, et al. Spread of KPC-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the importance of super-spreaders and rectal KPC concentration. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:470e1-7.
- Stecher B. The roles of inflammation, nutrient availability and the commensal microbiota in enteric pathogen infection. *Microbiol Spectr.* 2015;3.
- Chen C, Yang X, Shen X. Confirmed and Potential Roles of Bacterial T6SSs in the Intestinal Ecosystem. *Front Microbiol.* 2019;10:1484.
- Baquero F, Lanza VF, Baquero MR, et al. Microcins in Enterobacteriaceae: peptide antimicrobials in the eco-active intestinal chemosphere. *Front Microbiol.* 2019;10:2261.
- Raffatelli M, George MD, Akiyama Y, et al. Lipocalin-2 resistance confers an advantage to *Salmonella enterica* serotype Typhimurium for growth and survival in the inflamed intestine. *Cell Host Microbe.* 2009;5(5):476-86.
- Maltby R, Leatham JMP, Gibson T, et al. Nutritional basis for colonization resistance by human commensal *Escherichia coli* strains HS and Nissle 1917 against *E. coli* O157:H7 in the mouse intestine. *PLoS One.* 2013;8(1):e53957
- Roe AJ, O'Byrne C, McLaggan D, et al. Inhibition of *Escherichia coli* growth by acetic acid: a problem with methionine biosynthesis and homocysteine toxicity. *Microbiology.* 2002;148(Pt 7):2215-22.
- Nikaido E, Giraud E, Baucheron S, et al. Effects of indole on drug resistance and virulence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium revealed by genome-wide analyses. *Gut Pathog.* 2012;4(1):5.
- Kakiyama G, Pandak WM, Gillevet PM, et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J Hepatol.* 2013;58:949-55.
- Strain R, Stanton C, Ross RP. Effect of diet on pathogen performance in the microbiome. *Microbiome Res Reports.* 2022;1(2):13.
- Byndloss MX, Olsan EE, Rivera CF, et al. Microbiota-activated PPAR-gamma signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science.* 2017;357:570-5.
- Gong T, Fu J, Shi L, et al. Antimicrobial Peptides in Gut Health: A Review. *Front Nutr.* 2021;8:751010.
- Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(6):341-52.
- Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe.* 2018;23:716-24.
- DeJuan A, Segura E. Modulation of Immune Responses by Nutritional Ligands of Aryl Hydrocarbon Receptor. *Front Immunol.* 2021;12:645168.
- Fung TC, Vuong HE, Luna CDG, et al. Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut. *Nat Microbiol.* 2019;4:2064-73.
- Zeng MY, Inohara N, Nuñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. *Mucosal Immunol.* 2017;10(1):18-26.
- Guern RL, Grandjean T, Bauduin M, et al. Impact of the timing of antibiotic administration on digestive colonization with carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;6:e00360-19
- Hertz FB, Budding AE, Malieka van der LD, et al. Effects of antibiotics on the intestinal microbiota of mice. *Antibiotics.* 2020;9(4):191.
- Deshpande A, Hurlless K, Cadnum JL, et al. Effect

- of fidaxomicin versus vancomycin on susceptibility to intestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci and *Klebsiella pneumoniae* in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:3988-93.
24. Hoyen CK, Pultz NJ, Paterson DL, et al. Effect of parenteral antibiotic administration on establishment of intestinal colonization in mice by *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3610-2.
  25. Venturini C, Bowring B, Fajardo LA, et al. Effects of antibiotic treatment with piperacillin/tazobactam versus ceftriaxone on the composition of the murine gut microbiota. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(2):e01504-20.
  26. Barza M, Giuliano M, Jacobus NV, et al. Effect of broad-spectrum parenteral antibiotics on 'colonization resistance' of intestinal microflora of humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987;31:723-7.
  27. Boutrot M, Azougagh K, Guinard J, et al. Antibiotics with activity against intestinal anaerobes and the hazard of acquired colonization with ceftriaxone-resistant Gram-negative pathogens in ICU patients: a propensity score-based analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:3095-103.
  28. Hilliquin D, Guern RL, Seegers VT, et al. Risk factors for acquisition of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* among contact patients: a multicentre study. *J Hosp Infect.* 2018;98:253-9.
  29. Maataoui N, Langendorf C, Berthe F, et al. Increased risk of acquisition and transmission of ESBL-producing Enterobacteriaceae in malnourished children exposed to amoxicillin. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(3):709-17.
  30. Chanderraj R, Brown CA, Hinkle K, et al. Gut Microbiota Predict Enterococcus Expansion but Not Vancomycin-Resistant Enterococcus Acquisition. *mSphere.* 2020;5(6):e00537-20.
  31. Wittekamp BHJ, Oostdijk EAN, Cuthbertson BH, et al. Selective decontamination of the digestive tract (SDD) in critically ill patients: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):343-9.
  32. Janssen AB, van Hout D, Bonten MJM, Willems RJL, et al. Microevolution of acquired colistin resistance in Enterobacteriaceae from ICU patients receiving selective decontamination of the digestive tract. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(11):3135-43.
  33. Dessein R, Bauduin M, Grandjean T, et al. Antibiotic-related gut dysbiosis induces lung immunodepression and worsens lung infection in mice. *Crit Care.* 2020;24(1):611.
  34. Tacconelli E, Mazzaferri F, de Smet AM, et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(7):807-17.
  35. Langdon A, Schwartz DJ, Bulow C, et al. Microbiota restoration reduces antibiotic-resistant bacteria gut colonization in patients with recurrent *Clostridioides difficile* infection from the open-label PUNCH CD study. *Genome Med.* 2021;13(1):28.
  36. Huttner BD, de Lastours V, Wassenberg M, et al. A 5-day course of oral antibiotics followed by faecal transplantation to eradicate carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(7):830-38.
  37. Crouzet L, Rigottier GL, Serron P. Potential use of probiotic and commensal bacteria as non-antibiotic strategies against vancomycin-resistant enterococci. *FEMS Microbiol Lett.* 2015;362(8):fnv012.
  38. Ljungquist O, Kampmann C, Resman F, et al. Probiotics for intestinal decolonization of ESBL-producing Enterobacteriaceae: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(4):456-62.
  39. Suez J, Zmora N, Zilberman SG, et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell.* 2018;174(6):1406-23.
  40. Poirel L, Nordmann P, dela Rosa JMO, et al. A phage-based decolonisation strategy against pan-resistant enterobacterial strains. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):525-26.
  41. Leshem A, Liwinski T, Elinav E. Immune-Microbiota Interplay and Colonization Resistance in Infection. *Mol Cell.* 2020;78(4):597-613.
  42. Grall N, Massias L, Nguyen TT, et al. Oral DAV131, a charcoal-based adsorbent, inhibits intestinal colonization by  $\beta$ -lactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* in cefotaxime-treated mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(11):5423-25.
  43. O'Keefe SJD, Li JV, Lahti L, et al. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nat Commun.* 2015;6:6342.