

簡介對 vancomycin 具抗藥性的腸球菌

歐錫漢 邱南昌
馬偕紀念醫院小兒科

前 言

腸球菌 (enterococci) ——這是一羣革蘭氏陽性球菌，原先歸類於 *Streptococcus*，但是自 1984 年即利用染色體去氧核糖核酸分析法將之歸類為 *Enterococcus* 屬，其中最常見之菌種為 *E. faecalis* (幾乎在 100% 的人之大便中可找到) 和 *E. faecium* (約 25% 的人中可分離出)，其他菌種則較少見到。它們一般是存活於腸胃道中，不過也經常可以在手上找到，即使這雙手已經用肥皂洗過。

在過去它們皆被認為是低毒性的病菌，然而它們也具有天生抵抗許多醫院內常用抗生素的能力。臨床上對付它們的首選藥物乃 ampicillin 配上一協同性的 aminoglycoside 抗生素，可是在 1983 年卻出現了能產生 β -lactamase 的菌種，使得這種治療方法受到考驗。而今天，我們還要面對對醣肽類 (glycopeptide) 抗生素具抗藥性的腸球菌 (vancomycin resistant enterococci, VRE) 的威脅。

Vancomycin 是一種結構複雜的醣肽類抗生素，它跟盤尼西林一樣會抑制細胞壁的合成，從而殺死細菌，其機轉在於它能結合細菌壁上的一種雙肽 (dipeptide: D-alanyl-D-alanine)。它主要是經由腎臟排泄，除了具有耳毒性和腎毒性外，亦常造成血栓靜脈炎和過敏症。

Teicoplanin 是另一種與 vancomycin 有類似結構與作用的醣肽類抗生素，研發出來的目的在於克服 vancomycin 的缺點。

流行病學概況

VRE 是在 1986 年首次報告。1989 年美國疾病管制中心 (CDC) 統計，從加護病房中分離之腸球菌僅 0.4% 能抗拒 vancomycin，然而這數字卻遽升至 1993 年的 13.6%。如今它已名列美國國家院內感染病原的第三位，特別是在免疫狀況不良、身上佈滿導管的病人身上更有可能被培養出來。

根據 CDC 的報告，感染 VRE 敗血症的病人其死亡率約為 36.6%，遠高於

感染對 vancomycin 有反應的腸球菌敗血症病患之 16.4 %。雖然有人試圖以前一組病人之病況較為危篤來解釋，但是另有研究顯示 VRE 造成之死亡率約為 31 %。

近年來利用染色體 DNA 分析法得知不同菌種的質體 (plasmid) 和 DNA 排列。藉由此種方法我們得以瞭解這樣的抗藥性傳播主要是經由基因的傳遞而非菌種的散佈。

對 vancomycin 的抗藥性

臨床上首次的 VRE 感染是在 1986 年於法國報告的。後來就其抗藥性的程度，VRE 被分為三種：

1. VanA 菌：對 vancomycin (MIC $\geq 256 \mu\text{g} / \text{ml}$) 和 teicoplanin (MIC $\geq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$) 皆有高度之抗藥性；細菌經由可轉移之質體獲得抗藥性。
2. VanB 菌：對 vancomycin 有中度抗藥性 (MIC = 32 - 128 $\mu\text{g} / \text{ml}$) 但對 teicoplanin 為易感性 (MIC = 0.5 - 2.0 $\mu\text{g} / \text{ml}$) ；其抗藥性很可能是經由染色體傳遞；此種菌種遠較 VanA 菌為少。
3. VanC 菌：對 vancomycin 僅有低度抗藥性；這或許是 *E. gallinarum* 的一種內在性特質。

一般來說高抗藥性的菌種似乎是較常見。至於對抗醣勝類之機轉尚未確定，可能是：(1)細菌產生特殊的蛋白質與細胞壁上之 D-alanyl-D-alanine 結合，從而

與這醣勝體競爭結合位置，而使之英雄無用武之地。(2)特殊蛋白質改造 D-alanyl-D-alanine 之結構，使得醣勝體不再能與細菌結合。

治 療

大部份能產生 β -lactamase 的腸球菌本身對於 gentamicin 亦有相當的抗藥性，同時由於大家對於嚴重的 VRE 感染之經驗相當有限，因此形成了治療上的困擾。

曾有臨床試驗建議給予高劑量盤尼西林合併 gentamicin 或者以盤尼西林、vancomycin 和 gentamicin 三種一起來治療嚴重之 VRE 感染。而理論上 teicoplanin 也可以作為 vancomycin 之代用品，不過這仍有待臨床實驗證實。

感染管制措施

1. 臨床醫師儘量少例行性使用 vancomycin：

在 MRSA 散在的環境中禁止 vancomycin 之使用是不太實際的，然而應謹慎用於顆粒球數偏低之免疫缺陷病人或在已經證實為僅 vancomycin 有效之細菌感染，同時參考該院流行病學概況，非必要時不要作預防性使用，將可減輕因抗生素濫用產生抗藥菌種之可能性。

2. 早期發現

醫院的微生物檢驗室應該例行地檢視有否類似超強抗藥性菌種之存在，同時臨床醫師應考慮有否需要針對高危險羣病人

作篩檢性細菌培養檢查。

3. 迅速有效之管制措施

徹底的洗手，必要時使用手套及隔離衣，追蹤（必要時隔離）受感染或被移生之病人等乃是基本該做的。而更重要的是給予相關工作人員恰當之教育，使其瞭解抗藥菌之嚴重後果。

討 論

這些造成院內感染的抗藥性腸球菌所帶來的困擾已經是迫在眉睫的威脅，其預防的重點在於減少不必要之抗生素及避免抗生素使用過久，像是外科領域中以 vancomycin 作術後預防即屬不智。

至於各項隔離措施已是眾多醫護人員所耳熟能詳，目前重點在於大家的配合度。另一感染管制上的困難是許多醫院的檢驗室不見得能夠找出那些中度抗藥菌，如此則可能使得 VRE 散播之發現延誤，進一步使疫情擴大，不可收拾。

現在已發現 VRE 在美國大型教學醫院中不斷出現，若受感染之病人病情穩定後轉送至二級醫院，即可能使此病菌得以擴散。故有此等情況時應告知相關醫院，以早預防。

最近有一組研究人員發表：已在實驗室中讓腸球菌抵抗 vancomycin 之能力轉移至金黃色葡萄球菌。正如腸球菌之高抗 aminoglycoside 能力是從金黃色葡萄球菌中傳來的，上述抗藥性菌種之出現乃是相當可能的。而一旦這種「VRSA」（vancomycin resistant *S. aureus*）

出現，將會是一場超級災難。

雖然感染管制的效果常是不明顯的，但是醫院管理部門應瞭解今天不努力找出這些抗藥菌，他日它們造成流行時大家所付出的時間、金錢代價將不知是如何鉅大，況且屆時還可能是無藥可用。

據作者所知，台灣至今尚未有 VRE 感染的正式報告，但以今日國際交通來往之頻繁，本地抗生素使用之狀況，以及 MRSA 流行之模式來看，可能不久也會遭遇與美國相似或更嚴重的 VRE 散佈。因此應提高警覺注意 VRE 的發現和控制。

參考文獻

1. Gray JW, Pedler SJ: Antibiotic-resistant enterococci. *J Hosp Infect* 1992; 21:1-14.
2. Goldman DA: Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: Headline News. *Infect Cont Hosp Epidemiol* 1992; 13:695-9.
3. Rubin LG, Tucci V, Cercenado E, et al: Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hospitalized children. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13:700-5.
4. Noble WC, Virani Z, Gree RGA. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 93 1993; 195-8.