

台灣腸球菌臨床流行病學之演變與現況

王振泰^{1,2} 楊采菱²

¹國立台灣大學醫學院附設醫院 內科部

²國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所

背 景

腸球菌 (*Enterococcus* spp.) 為兼性厭氧之革蘭氏陽性球菌，它們是人類和其他脊椎動物腸道正常菌群中最多的革蘭氏陽性球菌[1]。腸球菌內具天生抗藥性 (如：克林黴素、頭孢子素和氨基糖苷類)，且容易獲得和傳播抗藥基因，並可在惡劣環境中 (如：高鹽濃度及高低溫度) 生存極長的時間[1]。過去腸球菌被認為是低毒性、較不具高臨床意義的細菌；但由於免疫不全之重症病人越來越多，加上侵入性醫療裝置及多種抗生素使用，種種皆有利於多重抗藥細菌引起疾病，所以腸球菌近年來已成為醫療照護相關感染重要致病菌之一[2-4]。舉例來說，腸球菌是在美國醫院中導管相關血流和泌尿道感染，及皮膚和軟組織感染第二常見的致病菌，佔醫療照護相關感染個案的 12% [1-3]。除此之外，腸球菌也是常見的社區性病原之

一[2]，最近的研究顯示有 6% 至 10% 的社區性泌尿道感染是由腸球菌所引起的[5,6]。

在 30 多種的腸球菌種中，*Enterococcus faecalis* 和 *Enterococcus faecium* 是所有臨床檢體最常分離出的兩個致病腸球菌種；前者約佔 80%，後者約佔 20% [1,2]。除了泌尿道感染之外，腸球菌也可以引起菌血症、皮膚與軟組織感染、與感染性心內膜炎 [1,2]。而隨著腸球菌對抗生素抗藥性的累積，臨床上治療腸球菌感染也相對的遇到了挑戰[7]。在腸球菌眾多的抗藥性型態中，以對 ampicillin、高劑量 gentamicin、以及 glycopeptides 的抗藥性最受矚目，因為這三種抗生素是用以治療腸球菌感染的最重要抗生素 [7]。

在最近的臨床觀察中，腸球菌除了抗藥性增加之外，研究者還發現臨床致病案例中，*E. faecalis* / *E. faecium* 的比率，有明顯下降的趨勢[9,10]。由

於對 vancomycin 的抗藥性，絕大部分發生在 *E. faecium* 中，此一比率的下降，意味著臨床上可能遭遇愈來愈多的 vancomycin 抗藥性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci, VRE)，實際上，臨床的觀察的確如此 [7,10]；尤有甚者，由 *E. faecium* 所導致的感染，比起那些由 *E. faecalis* 所引起者，臨床的嚴重程度來的大，特別是 vancomycin-resistant *E. faecium* 之相較於 vancomycin-resistant *E. faecalis* [11,12]。

有鑑於以上種種因素，充分了解台灣腸球菌臨床分離菌株流行病學之演變與現況，實有其必要性。本文對近來有關台灣腸球菌的重要文獻，加以分析說明。

腸球菌臨床感染症

如前所述，腸球菌所引起的感染症中，以泌尿道感染及菌血症居多。根據疾病管制署台灣院內感染監測系統的報告 [13]，目前腸球菌所造成的加護病房中醫療照護相關感染，雖然仍未列前十大致病菌種中，然而每年的發生率卻增加了 3 倍左右 [13]。而根據台大醫院 2013 年全院醫療照護相關感染的監測資料顯示，腸球菌是造成血流感染致病菌的第三名、泌尿道感染的第三名、手術部位感染的第二名；若不分感染部位，則為造成醫療照護相關感染的第三名，僅次於大腸桿菌與克雷伯氏肺炎桿菌 [14]。從

另一個角度來說，在所有由腸球菌所造成的醫療照護相關感染中，52.1% 為血流感染，40% 為泌尿道感染，7.8% 為手術部位感染。

至於造成醫療照護相關感染之腸球菌中，*E. faecalis* 和 *E. faecium* 的比率變化，我們可由血流感染為例來說明。依據台大醫院的監視資料顯示，2003 年造成醫療照護相關血流感染的腸球菌中，*E. faecalis* 和 *E. faecium* 的比率為 1.72 (86/50)，而 2013 年則為 0.5 (70/140) [14,15]。此結果呼應了國外的研究 [8,9]，顯示 *E. faecium* 在臨床的重要性愈來愈高，甚至已超越了 *E. faecalis*。

腸球菌抗藥性的演變與現況

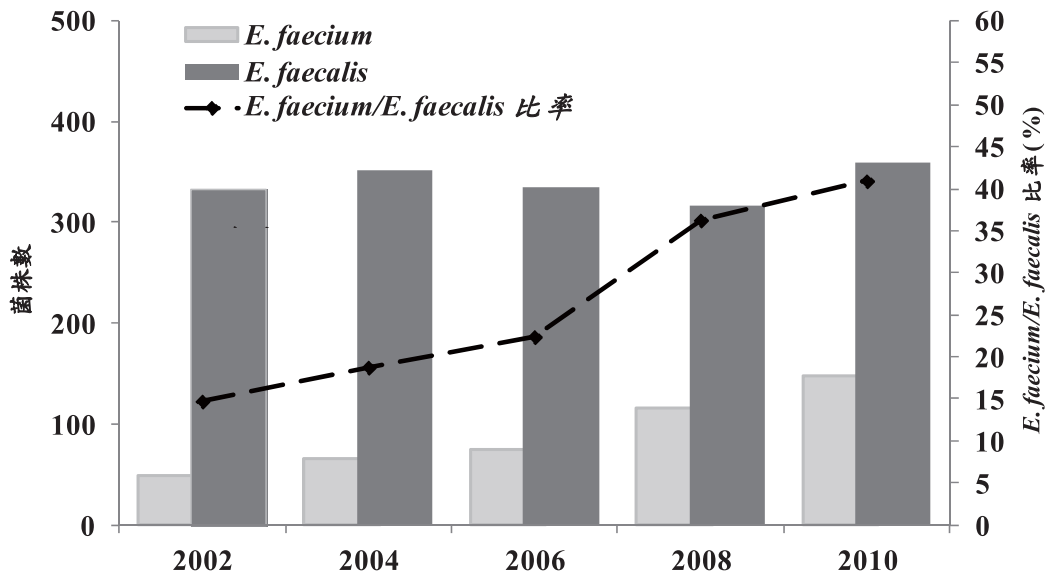
因國內多中心長期監測資料較少，利用國家衛生研究院的「台灣微生物抗藥性監測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance, TSAR)」的資料加以分析，可以對台灣腸球菌臨床分離菌株近十年的抗藥性改變，進行深入的理解。TSAR 計畫自 1998 年開始，每隔兩年定期收集參與醫院的各種臨床分離細菌株，於國衛院再次確認菌種之鑑定後，依照 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 之標準，以 broth microdilution 的方法測定 minimum inhibitory concentrations 進行相關的抗生素受性測試與分析 [16]。由於第三期 (TSAR III, 2002 年) 起至後期的菌

株收集流程及醫院較一致[17,18]，在比較流行病學之演變 2002 年開始較值得參考。

自 2002 年開始到 2010 年，總計 5 期的 TSAR 計畫中，一共有 1,696 株 *E. faecalis* 及 452 株 *E. faecium* 被納入 TSAR 計畫中[19]。對 *E. faecalis* 而言，其來源檢體 47.6% 為尿液、25.5% 為膿或膿瘍、13.3% 為血液；對 *E. faecium* 而言，其來源檢體 54.9% 為尿液、18.4% 為血液、11.5% 為膿或膿瘍。雖然此兩菌種在各期 TSAR 腸球菌中所佔的份量維持於 95~97%，*E. faecium* 和 *E. faecalis* 之間的比率從 2002 年的 15%，增加到 2010 年的 50%（圖一），證實 *E. faecium* 在臨床重要性的增加。

此兩菌種對各種抗生素感受性的通盤比較詳列於表一中。相較於 *E.*

faecalis，*E. faecium* 對 ampicillin、penicillin、high-level gentamicin、ciprofloxacin、levofloxacin、nitrofurantoin、與 vancomycin 明顯有較高的抗藥性，但對 tetracycline 則有較高的感受性。考慮單一菌種對各種抗生素感受性的逐年變化，其結果顯示於圖二與圖三中。由圖二可知道，*E. faecalis* 對各種抗生素的感受性，在 2002 年至 2010 年間，並沒有明顯變差的狀況；反而是對高劑量 gentamicin、與高劑量 streptomycin 的感受性有增加的趨勢。由圖三可知道，*E. faecium* 對各種抗生素的感受性，在 2002 年至 2010 年間，除了 vancomycin 外，並沒有明顯變差的狀況；反而是對高劑量 gentamicin、高劑量 streptomycin 與 nitrofurantoin 的感受性有增加的趨勢。但是 *E. faecium*

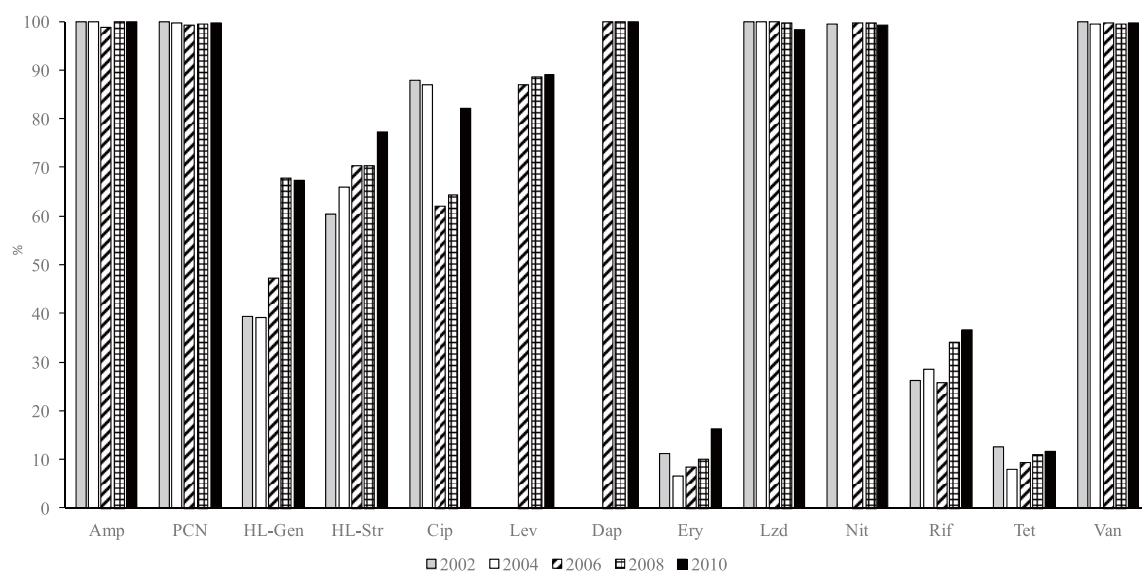


圖一 台灣微生物抗藥性監測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance, TSAR) 不同年度之 *E. faecalis* 及 *E. faecium* 菌株數與 *E. faecium*/*E. faecalis* 比率之變化

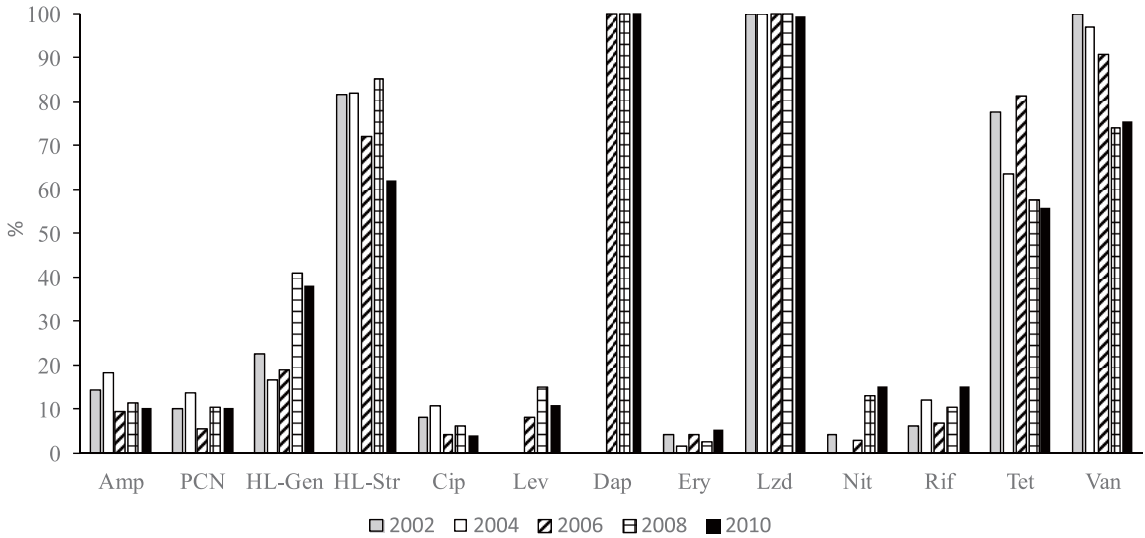
表一 *E. faecalis* 與 *E. faecium* 對各種抗生素感受性 (%) 的通盤比較^a

抗生素	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>
Ampicillin	99.8	11.9
Penicillin	99.6	10.0
High-Level gentamicin	52.1	30.8
High-Level streptomycin	68.9	74.6
Ciprofloxacin	77.0	6.0
Levofloxacin	87.2	11.6
Daptomycin	100.0	100.0
Erythromycin	10.5	3.8
Linezolid	99.6	99.8
Nitrofurantoin	99.5	10.6
Rifampin	30.2	11.1
Tetracycline	10.5	63.9
Vancomycin	99.6	83.4

a 資料來自第三期 (2002) 至第七期 (2010) 「台灣微生物抗藥性監測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance, TSAR)」 [19]

圖二 *Enterococcus faecalis* 對各種抗生素感受性的逐年變化

簡寫：Amp, ampicillin; PCN, penicillin; HL-Gen, high-level gentamicin; HL-Str, high-level streptomycin; Cip, ciprofloxacin; Lev, levofloxacin (2002 及 2004 年未檢驗); Dap, daptomycin (2002 及 2004 年未檢驗); Ery, erythromycin; LZD, linezolid; Nit, nitrofurantoin (2004 年未檢驗); Rif, rifampin; Tet, tetracycline; Van, vancomycin.



圖三 *Enterococcus faecium* 對各種抗生素感受性的逐年變化

簡寫：Amp, ampicillin; PCN, penicillin; HL-Gen, high-level gentamicin; HL-Str, high-level streptomycin; Cip, ciprofloxacin; Lev, levofloxacin (2002 及 2004 年未檢驗); Dap, daptomycin (2002 及 2004 年未檢驗); Ery, erythromycin; Lzd, linezolid; Nit, nitrofurantoin (2004 年未檢驗); Rif, rifampin; Tet, tetracycline; Van, vancomycin.

對 vancomycin 之感受性，從 2002 年的 100%，在 2006 年下降至 90.7% 後，在 2010 年已低至 75.5% ($p < 0.001$)。針對 VRE 的危險因子進一步分析，發現年代愈晚、年長者 (> 65 歲)、與住院病患，是 vancomycin 抗藥性的獨立危險因子；而南台灣則明顯的是 vancomycin 抗藥性較低的地區 [19]。

如果把對於 3 (含) 種不同抗生素不具感受性的腸球菌株定義為多重抗藥菌 [20]，則發現有高於 80% 的 *E. faecalis* 為多種抗藥性菌株，而高於 98% 的 *E. faecium* 為多重抗藥性菌株。尤其值得注意的是，即使將菌株

來源病患依門診、一般病房、加護病房加以區分，多重抗藥菌的比率並沒有因來源病患所在的位置而有所不同 (*E. faecalis*，門診/一般病房/加護病房之比率依次為 82.7%/80.9%/80.5%；*E. faecium*，門診/一般病房/加護病房之比率依次為 98.1%/97.2%/98.6%)。這顯示了台灣地區在社區環境中，細菌的抗藥性壓力十分嚴重 [19]。

討 論

綜合上述的這些研究資料顯示，台灣地區的腸球菌藥物感受性具有相當的特性，對臨床有重大的意義。

多重抗藥性菌株的比率偏高，尤其是來自門診病患的菌株竟然和來自加護病房病患的比率類似，明顯與來自歐洲國家的調查(門診病患 16.1%，住院病患 59.7%) 不同[21]；這可能和過去的研究顯示，台灣地區的社區民眾與畜牧養殖業者廣泛使用抗生素有關[22-25]。持續監測來自社區環境細菌的抗藥性狀況，也因此十分重要。

絕大部分 (92.7%) 的 VRE，屬於 *E. faecium*；此一發現和來自世界其它地區是相似的[7,10]。雖然目前在台灣 *E. faecalis* 的 VRE 盛行率不高，但 VRE 在 *E. faecium* 中的盛行率卻自 2008 年後開始迅速增加；來自台灣某一醫學中心院內感染的研究，也顯示相似的結果[26]。在美國，VRE 的盛行率自 1990 年代後快速增加；截至目前為止，此盛行率在 *E. faecalis* 中約為 5~6%，而在 *E. faecium* 中則已高達 80% [3,10,27]。因此，台灣地區 VRE 的盛行率是否也將像美國一樣的增加，值得持續的注意與必要的介入處理。過去的研究發現，VRE 盛行率的增加，常和某些特殊的抗生素過度使用、病患之間的交叉傳播、vancomycin 抗藥性基因的水平散播 (horizontal spread)、以及某一特殊 VRE 菌株導入特定機構有關[27,28]。對於台灣地區多重抗藥性腸球菌菌株明顯過多以及 VRE 迅速增加的原因，應該進一步探討，以找出解決之道。

台灣地區的 VRE 菌株，在南台

灣盛行率明顯較低；而在老年患者及住院病患則明顯較高。有關後者的可能原因，合理的推測為患者的臨床疾病嚴重程度較高，因此帶有抗藥性菌株的可能性也較高。而何以南台灣 VRE 盛行率較低，則需要進一步的研究加以釐清。

台灣地區 *E. faecium* 菌株比起 *E. faecalis* 菌株，對 ampicillin、ciprofloxacin、erythromycin、high-level gentamicin 與 nitrofurantoin 有較高的抗藥性；但對 tetracycline 有較高的感受性。此一結果和國外的研究相似 [29]。

台灣地區近年來 aminoglycosides 類抗生素的耗用量逐漸減少，而 fluoroquinolones 類抗生素的使用量則日益增加[30]。這可能和腸球菌對 high-level gentamicin 的感受性逐年增加，但對 ciprofloxacin 的感受性逐年下降有很大的關係。

目前台灣的腸球菌菌株，雖然對 daptomycin 及 linezolid 的抗藥性極低 (0 與 0.3%)，但由於此兩種抗生素為針對 VRE 治療的有效藥物，因此有必要持續密切追蹤腸球菌分離菌株對這兩種抗生素的感受性變化。

結語

隨著時代的演變，腸球菌在臨床上的致病角色日趨重要，抗藥性的比率也愈來愈高，而臨床上致病腸球菌株中 *E. faecium* 所佔份量逐漸增加。

適當的抗生素使用與管理與持續的抗藥性監測，都是目前刻不容緩的議題。

參考文獻

- Teixeira LM, Carvalho MGS, Facklam RR: *Enterococcus*. In *Manual of Clinical Microbiology*, 9th ed. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, and Pfaller MA (eds). Washington, DC, USA: American Society for Microbiology, pp. 2007;422-442.
- Arias CA, Murray BE: The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol* 2012;10:266-78.
- Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al: NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:996-1011.
- Willems RJ, van Schaik W: Transition of *Enterococcus faecium* from commensal organism to nosocomial pathogens. *Future Microbiol* 2009;4:1125-35.
- Laupland KB, Ross T, Pitout JD, et al: Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment. *Infection* 2007;35:150-3.
- Lee SJ, Lee DS, Choe HS, et al: Antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections: results from the Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System. *J infect Chemother* 2011;17:440-6.
- Arias CA, Contreras GA, Murray BE: Management of multidrug-resistant enterococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:555-62.
- Leavis HL, Bonten MJ, Willems RJ: Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: global dispersion and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:454-6.
- Lester CH, Sandvang D, Olsen SS, et al: Emergence of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* in Danish hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1203-6.
- Sader HS, Moet GJ, Farrell DJ, et al: Antimicrobial susceptibility of daptomycin and comparator agents tested against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: trend analysis of a 6-year period in US medical centers (2005-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;70:412-6.
- Lodise TP, Mckinnon PS, Tam VH, et al: Clinical outcomes for patients with bacteremia caused by vancomycin-resistant *Enterococcus* in a level 1 trauma center. *Clin Infect Dis* 2002;34:922-9.
- Ghanem G, Hachem R, Jiang Y, et al: Outcomes for and risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1054-9.
- 疾病管制署。台灣院內感染監視資訊系統 (TNIS)：2013年第3季報告。台灣，台北：疾病管制署。
- 台大醫院。台大醫院院內感染監視年報：2013年。台灣，台北：台大醫院。
- 台大醫院。台大醫院院內感染監視年報：2003年。台灣，台北：台大醫院。
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twentieth information supplement. CLSI document (M100-S20). Wayne, PA. CLSI; 2010.
- Chen FJ, Huang IW, Wang CH, et al: *mecA*-positive *Staphylococcus aureus* with low-level oxacillin MIC in Taiwan. *J Clin Microbiol* 2012;50:1679-83.
- Kuo SC, Chang SC, Wang HY, et al: Emergence of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex over 10 years: nationwide data from the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) program. *BMC Infect Dis* 2012;12:e200.
- Wang JT, Chang SC, Wang HI, et al: High rates of multidrug-resistance in *Enterococcus faecalis* and *E. faecium* isolated from inpatients and outpatients in Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:406-11.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al: Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international

- expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-81.
21. Kuch A, Willems RJ, Werner G, et al: Insight into antimicrobial susceptibility and population structure of contemporary human *Enterococcus faecalis* isolates from Europe. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:551-8.
 22. Ho M, Hsiung CA, Yu HT, et al: Changes before and after a policy to restrict antimicrobial usage in upper respiratory infection in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:438-45.
 23. Liu YC, Huang WK, Huang TS, et al: Inappropriate use of antibiotics and the risk for delayed admission and masked diagnosis of infectious diseases: a lesson from Taiwan. *Arch Intern Med* 2001;161:2366-70.
 24. McDonald LC, Chen MT, Lauderdale TL, et al: The use of antibiotics critical to human medicine in food-producing animals in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2001;34:97-102.
 25. Lauderdale TL, Shiau YR, Wang HY, et al: Effect of banning vancomycin analogue avoparcin on vancomycin-resistant enterococci in chicken farms in Taiwan. *Env Microbiol* 2007;9:819-23.
 26. Jean SS, Hsueh PR: Antimicrobial drug resistance in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2011;110:4-13.
 27. Jones RN, Marshall SA, Pfaller MA, et al: Nosocomial enterococcal blood stream infections in the SCOPE Program: antimicrobial resistance, species occurrence, molecular testing results, and laboratory testing accuracy. SCOPE Hospital Study Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;29:95-102.
 28. Wang JT, Chen YC, Chang SC, et al: Control of vancomycin-resistant enterococci in a hospital: a five-year experience in a Taiwanese teaching hospital. *J Hosp Infect* 2004;58:97-103.
 29. Willems RJ, Bonten MJ. Glycopeptide-resistant enterococci: deciphering virulence, resistance and epidemicity. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:384-90.
 30. Su CH, Wang JT, Hsiung CA, et al: Increase of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in acute care hospitals in Taiwan: association with hospital antimicrobial usage. *PLoS One* 2012;7:e37788.