

萬古黴素抗藥性腸球菌感染或 移生個案之腸道移生情形分析

賴重彰¹ 王俊隆¹ 陳雅嵐² 陳香伶² 賴鵬如² 沈美蘭³ 蔡鎮吉¹

嘉義大林慈濟醫院 ¹內科部感染科 ²感染管制室 ³細菌室

近幾年萬古黴素抗藥性腸球菌感染的快速增加，造成病人更多的併發症和醫療資源的消耗。本研究主要針對本院抗藥性腸球菌感染者的腸道移生情形，作一個回溯性分析。在 2007 年 1 月 1 日到同年 12 月 31 日之間，收集所有曾經分離出萬古黴素抗藥性腸球菌的病人共 37 位，包括 38 個感染個案及 50 個菌株被收入這個分析當中。在各類培養陽性的檢體中，以尿液為最常見 (46%)。在 38 個感染個案中，只有 3 個感染個案因為三套培養陰性的糞便檢體，而得以被解除隔離。其他無法解除隔離的原因，最常見的是糞便檢體持續帶菌 (63%)。此種持續帶菌的情況，和該病患曾於一個月內使用糖肽類抗生素有關 (91% vs. 22%, $p < 0.05$)。為減少抗藥性腸球菌的增加和醫療資源的消耗，嚴格管控糖肽類抗生素的使用和隔離措施的執行是必需的。（*感控雜誌* 2009;19:1-9）

關鍵詞：萬古黴素，腸球菌，腸道移生

前 言

在目前的醫療環境下，抗藥性菌種的逐年增加，已被視為一個很嚴重的臨床問題。從 1987 年發現對萬古黴素有抗藥性的腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci) 到現在 [1,2]，這

類抗藥性腸球菌便呈現快速增加的趨勢。1999 年美國國家院內感染監測系統 (National Nosocomial Infections Surveillance System) 統計發現，腸球菌在重症加護單位的院內感染已經排名第三，而且有四分之一對萬古黴素具有抗藥性 [3]。其它研究也發現，

民國 97 年 4 月 30 日受理
民國 97 年 6 月 26 日修正
民國 97 年 10 月 20 日接受刊載

聯絡人：蔡鎮吉
聯絡電話：嘉義縣大林鎮民生路 2 號
聯絡電話：(05)2648000

這類腸球菌的移生會增加住院病患的死亡率和併發症，而且會增加很多住院醫療的支出 [4]。

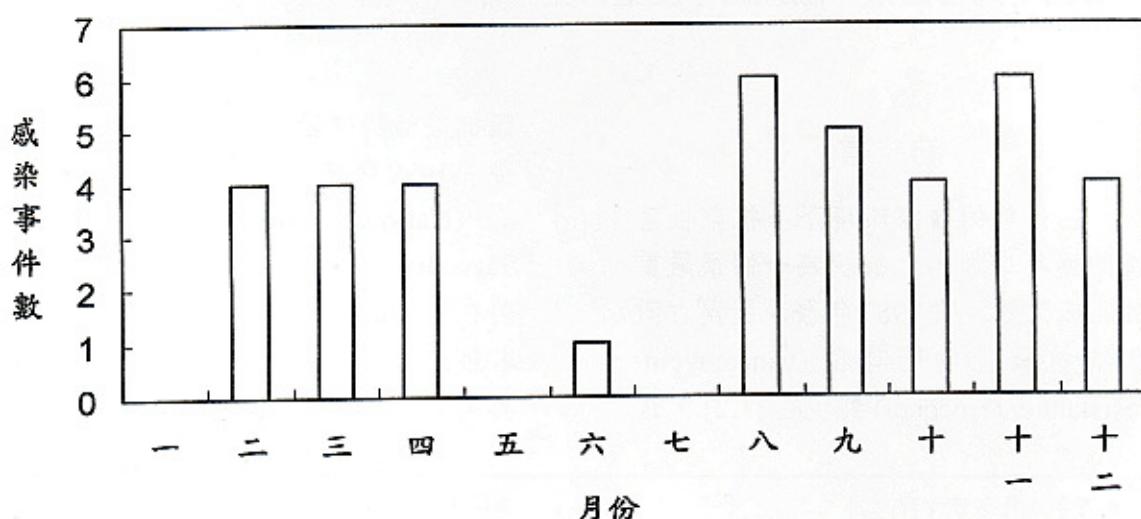
在一個機構裡，萬古微素抗藥性腸球菌通常會先以散在性的移生方式出現，接著可能出現單株菌種的群突發 (monoclonal outbreak)，最後變成多株菌種的常在性流行 (polyclonal endemicity)。當這種情形建立之後，要改善其流行狀況，將變得非常困難 [5-7]。1995 年美國疾病管制局的醫院感染控制執行諮詢委員會 (the CDC's Hospital Infection Control Practices Advisory Committee) 提出對萬古微素抗藥性腸球菌的管制措施，其中包括謹慎使用萬古微素和避免交叉傳染的隔離措施。隔離措施包括使用隔離衣和手套，單人房隔離，集中照顧，專用的器械和護理人員等 [8-10]。對於解除接觸隔離的標準，則建議每星期採集一次培養，連續三星期糞

便或肛門拭子的培養均呈陰性時，就可以停止接觸隔離。

目前，本院對於此種抗藥性腸球菌的隔離策略也是遵行這個建議。然而臨床工作中卻發現，能夠成功藉由糞便採檢陰性而解除隔離的病患並不常見。本研究主要利用回溯性方法，來分析抗藥性腸球菌感染者腸道的移生情形。

材料與方法

本研究係收集 2007 年 1 月 1 日到同年 12 月 31 日之間，在本院培養出對萬古微素為抗藥性 (resistant) 或中度抗藥性 (intermediate resistant) 的腸球菌個案作回溯性分析 (圖一)。同一連續時段內的相同陽性培養結果視為同一感染 / 移生個案，並調閱相關病人的病歷記錄進行分析。本研究所收集之資料，以 Excel 軟體進行資料建檔，採 SPSS 11.5 軟體進行統計。類



圖一 38 個 VRE 感染個案流行曲線圖

別資料以 Pearson's chi-squared 或 Fisher's exact 2-tailed test 進行分析。若 $p < 0.05$ 則認為有統計上的明顯差異。

腸球菌鑑定方式簡述如下。當菌種鑑定為無溶血性之革蘭氏陽性菌時，進行過氧化氫酶測試 (Catalase test)，若為陰性，則接種至含有 6.5% NaCl/bile esculin 的培養基。當兩種培養基生長反應皆為陽性，則再進行色素反應鑑定。最後使用自動化細菌鑑定系統 API 20S Streptococcus 鑑定出腸球菌菌種。抗生素敏感性試驗則使用 30 μg 之萬古黴素紙錠測試。當抑制圈 $\leq 14 \text{ mm}$ ，則判讀為抗藥性 (R)； $15\text{-}16 \text{ mm}$ 為中度抗藥性 (I)； $\geq 17 \text{ mm}$ 則為敏感性 (S)。另外利用 E test (AB Biodisk, Solna, Sweden) 來測定萬古黴素的最小抑菌濃度，作為二次確認。當最小抑菌濃度 $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ 時，則判斷為敏感性 (S)； $8\text{-}16 \mu\text{g/mL}$ 為中度抗藥性 (I)； $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ 則判定為抗藥性 (R)。對其他抗生素的感受性偵測以紙錠擴散法進行，結果判讀則根據美國 Clinical and Laboratory Standards Institute 建議的標準進行。

結 果

研究期間共收集 37 位病人，38 個感染個案和 50 株菌株可供進行分析。病人中有 24 位女性，13 位男性，年齡分佈範圍從 18 歲到 93 歲，平均 72.3 歲。在潛在性疾病方面，最常見的是肺炎合併呼吸衰竭 (24 位)，其次為糖尿病 (16 位) 與末期腎衰竭 (12 位)。15 位病人在住院期間死

亡。

50 株腸球菌菌株皆為屎腸球菌 (*Enterococcus faecium*)，其中 8 株對萬古黴素有中度抗藥性，其餘 42 株均為抗藥性。檢體來源最常見的是尿液 (46%)、膿液 (16%)、中央靜脈導管 (14%) 和血液 (10%)。其餘較少見的還有糞便 (6%)、肋膜積液 (4%) 與膽汁 (4%)。對其他各種抗生素的感受性檢測結果如表一，不管對萬古黴素是抗藥性或中度抗藥性之腸球菌，對 penicillin、ampicillin、gentamicin 和 erythromycin 的感受性都極低，而感受性較高的藥物則有 tigecycline、minocycline 和 chloramphenicol。對 teicoplanin 的感受性，則萬古黴素中度抗藥性之腸球菌明顯高於抗藥性腸球菌 (63% vs. 24%， $p < 0.05$)。

在 38 個感染個案中，共有 3 個個案因為三套糞便檢體培養陰性而解除隔離。另外 35 個個案則無法在住院期間順利解除隔離，主要原因包括：出院或死亡前一個禮拜內糞便仍持續帶菌 (63%)，出院或死亡前仍未有三套陰性檢體 (17%)，其餘個案 (20%) 因住院中未採檢糞便檢體，無法追蹤。在 31 位有追蹤糞便檢體的感染個案中，比較不同感染部位患者的糞便培養，得到陰性結果的比例，並無統計學上的明顯差異 (圖二)。糞便檢體持續陽性的 22 個感染個案中，以最後一次糞便檢體仍呈現陽性的時間來看，距離最早分離出萬古黴素抗藥性腸球菌的平均時間為 15.8 天，範圍則可從

表一 50 株萬古黴素抗藥性腸球菌對各種抗生素的感受性情形

| 藥物 | 具感受性株數 (比例 %) | | p 值 |
|-----------------|-----------------------|------------------------|-------|
| | 萬古黴素抗藥性 (檢測株數 =42) | 萬古黴素中度抗藥性 (檢測株數 =8) | |
| Penicillin | 0 (0) | 0 (0) | - |
| Ampicillin | 0 (0) | 0 (0) | - |
| Gentamicin | 1 (2) | 2 (25) | 0.062 |
| Erythromycin | 1 (2) | 0 (0) | - |
| Minocycline | 22 (52) | 5 (63) | 0.711 |
| Chloramphenicol | 34 (81) | 8 (100) | 0.324 |
| Teicoplanin | 10 (24) | 5 (63) | 0.043 |
| Tigecycline | 18 (90) ^a | 5 (83) ^b | 1.000 |

註：^a 共檢測 20 株^b 共檢測 6 株

3 天到 98 天。在 9 個糞便追蹤培養曾出現陰性的感染個案中，以第一次抗藥性腸球菌培養陰性出現的時間來看，距離分離出抗藥性腸球菌的平均時間為 10.6 天，範圍則為 3 天到 30 天。

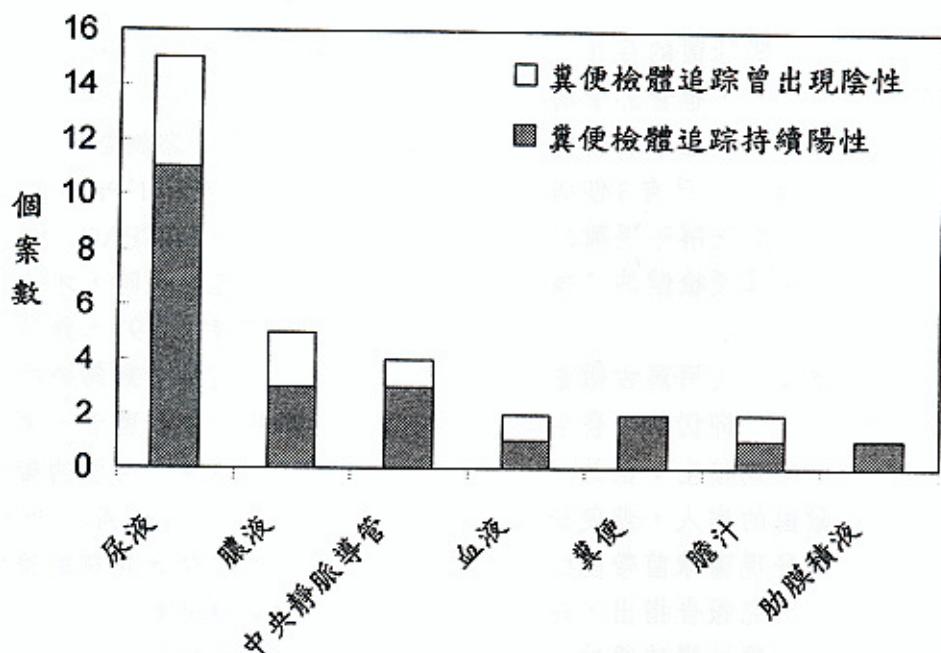
在 31 個有追蹤糞便檢體的感染個案中，有 26 個個案在一個禮拜內追蹤糞便帶菌情形，另外 5 個個案則是在一個禮拜後才第一次追蹤糞便帶菌情形。而 26 個在一個禮拜內有追蹤檢體的感染事件中，有 8 個個案於一週後仍有繼續追蹤糞便檢體，其他病例則因為死亡或出院而未再繼續追蹤。在第一個禮拜有追蹤檢體的 26 個個案中，有 22 個個案其糞便仍帶有萬古黴素抗藥性腸球菌，陽性率約為 84.6 %。而一個禮拜後進行糞便追蹤的 13 個個案中，有 8 個個案的糞便帶有萬古黴素抗藥性腸球菌，陽性率為 61.5

%，二者之間無統計學上的明顯差異存在。

在 31 個有追蹤糞便檢體的感染個案中，於事件發生之前的一個月內曾經使用過萬古黴素的個案有 22 個。在糞便追蹤為陽性的 22 個個案中，有 20 個在一個月內曾經使用過萬古黴素；而在 9 個糞便追蹤為陰性的病人中，則只有 2 個病人於一個月內曾經使用過萬古黴素；二者之間具有統計學上的明顯差異 ($p < 0.0005$)。這兩個病人中，其中一個在追蹤糞便檢體之時，正在使用老虎黴素 (Tigecycline) 治療。

討 論

萬古黴素抗藥性腸球菌是目前大型醫院院內感染的一個非常重要的病原菌。在美國，從 1989 到 1997 年，這類抗藥性腸球菌在加護病房內造成



圖二 不同部位感染個案之糞便檢體追蹤培養結果

的感染，從 0.4% 增加到 23.2%。而在普通病房，則是從 0.3% 增加到 15.4% [11]。由於抗藥性腸球菌的快速增加，美國疾病管制局作了幾點建議來抑制這個現象。其中包括合理使用萬古黴素，隔離有抗藥性腸球菌感染或移生的病人，以及監測高危險病人的帶菌情況 [12]。Byers 等人也利用這些建議，成功的減少抗藥性腸球菌在醫院的傳播 [13]。

根據對萬古黴素的最低抑菌濃度或抑菌環大小的不同，腸球菌對萬古黴素抗藥性的程度可區分為抗藥性 (resistance) 與中度抗藥性 (intermediate resistance)。根據我們的分析結果，中度抗藥性腸球菌對 teicoplanin 的抗藥性比較低。這和中度抗藥性腸

球菌上的抗藥基因大多為 vanB 和 vanC，而抗藥性腸球菌則大多為 vanA 有關 [14]。這種抗藥性基因，對其他作用標的不是在細胞壁的抗生素抗藥性，似乎沒有什麼影響。

在本次研究中，尿液、膿液、中央靜脈導管和血液，是最常見培養出抗藥性腸球菌的檢體來源，這個現象亦可在其他的文獻中看到 [15,16]。當病人腸道具有抗藥性腸球菌的移生時，因為腸球菌是人類腸道正常的細菌，病人帶菌時間通常很久。有報告指出，這個帶原的情況甚至可長達兩年 [15]。在我們的研究中亦可發現這種情況，一個禮拜後追蹤的糞便檢體，仍有高達六成的陽性率。有一個病例甚至在 100 天後進行的糞便追

蹤，仍發現有抗藥性腸球菌的存在。這種長時間帶菌的現象，也會影響病人順利解除隔離的情形。在本次研究分析的38個感染個案中，只有3個病人可以解除隔離。而無法解除隔離的最大原因，也是因為糞便檢體的持續帶菌。

某些病人雖然沒有使用萬古黴素和其他糖肽類抗生素，卻仍然可發生抗藥性腸球菌的感染或移生；但是，這類未使用萬古黴素的病人，糞便檢體追蹤的結果，可發現腸球菌帶菌的比例較少。過去的研究報告指出，在醫院中，病人具有抗藥性腸球菌的移生比例為感染病人的10倍[17]。也就是說，在沒有主動性腸球菌監測系統下，很多具有腸球菌移生的病人並沒有被隔離。而這些沒有使用過萬古黴素的病人，得到萬古黴素抗藥性腸球菌感染的主因，可能還是來自於醫院內其他沒有隔離的帶菌者，或環境中存在的抗藥性腸球菌。這在整個醫院的感染控制上，可能是一大隱憂。當有糖肽抗生素抗藥性腸球菌感染，而糞便檢體呈現陰性且未曾使用過糖肽抗生素的病人時，可能要小心周邊環境和附近病人的帶菌情況。

由於這種沒症狀的帶菌者不容易被發現，衍生出是否需要例行性主動篩檢住院病人糞便，以確認是否有糖肽抗生素抗藥性腸球菌的問題。在2003年，美國健康照顧流行病學協會(the Society for Healthcare Epidemiology of America; SHEA) 將主動篩檢高

危險性病人列入管制抗藥性腸球菌的指導方針之一[18]。而在2006年的醫院感染控制執行諮詢委員會(Health-care Infection Control Practices Advisory Committee; HICPAC)，則建議當一般管制措施無效時，才使用主動篩檢這個管制措施[19]。雖然目前最新研究顯示，這種主動篩檢的措施有助於早期發現一些帶菌者，便可以及早予以隔離，以減少整體的帶菌比例[20]。然而目前未被廣泛執行的因素，主要是由於缺乏足夠的證據，證實這種主動篩檢的動作，在一個沒有群突發的醫院有任何的成效[21]。另外，因為這種主動篩檢的措施，將需要大量的隔離空間與隔離器材，以及大量的篩檢過程；就整體的經濟和成效考量上，目前仍然未被列為一個常規的感染管制措施。

對於萬古黴素這類糖肽類抗生素的管制，是否有助於減少抗藥性腸球菌的出現，目前仍不是很明確。有13個研究針對這個題目作分析，其中有7個研究發現，糖肽類抗生素的管制是可以有效減低其抗藥性腸球菌在院內病人移生或感染的比例。這13個研究中，有6個研究只是以管制糖肽類抗生素為手段，而沒有輔以其他隔離措施，結果只有2個研究可以減低其抗藥性腸球菌的感染和移生率。而有7個研究則是管制糖肽類抗生素再輔以其他隔離措施，結果有5個研究證明可以減低抗藥性腸球菌的移生和感染率[22]。所以就目前的證據來看，

若欲減少抗藥性腸球菌的感染和移生，兩種管制措施均需同時進行，才能期待有較好的成效。

萬古黴素抗藥性之腸球菌是目前感染管制的一個非常重要的課題。最常被分離出這種抗藥菌的檢體是尿液，血液和濃液。由於腸球菌是人體腸道正常的菌種，一旦帶原的情況建立，則會因為長時間的帶菌，非常不容易解除隔離。如果糞便追蹤持續陽性，或許可以拉長下次篩檢的間隔，以節省篩檢所需成本。另外在糞便中是否會持續帶菌，則和之前是否有使用糖肽類抗生素有關。為了減少抗藥性腸球菌的增加和隔離所消耗的醫療支出，減少使用糖肽類抗生素和徹底執行隔離措施是必需的。

參考文獻

1. Leclercq R, Derlot E, Duval J, et al: Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1988;319:157-61.
2. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, et al: Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1988;1: 57-8.
3. National Nosocomial Infections Surveillance System: National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 to June 2002, issued August 2002. *Am J Infect Control* 2002;30:458-75.
4. Hendrix CW, Hammond JM, Swoboda SM, et al: Surveillance strategies and impact of vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in critically ill patients. *Ann Surg* 2001;233:259-65.
5. Kim WJ, Weinstein RA, Hayden MK: The changing molecular epidemiology and establishment of endemicity of vancomycin resistance in enterococci at one hospital over a 6-year period. *J Infect Dis* 1999;179:163-71.
6. Stosor V, Kruszynski J, Suriano T, et al: Molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci: a 2-year perspective. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:653-9.
7. Nelson RR, McGregor KF, Brown AR, et al: Isolation and characterization of glycopeptide-resistant enterococci from hospitalized patients over a 30-month period. *J Clin Microbiol* 2000;38:2112-6.
8. Montecalvo MA, Jarvis WR, Uman J, et al: Infection-control measures reduce transmission of vancomycin-resistant enterococci in an endemic setting. *Ann Intern Med* 1999;131:269-72.
9. Bonten MJ, Hayden MK, Nathan C, et al: Epidemiology of colonization of patients and environment with vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1996;348:1615-9.
10. Calfee DP, Giannetta ET, Durbin LJ, et al: Control of endemic vancomycin-resistant *Enterococcus* among inpatients at a university hospital. *Clin Infect Dis* 2003;37:326-32.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Summary of Notifiable Diseases, United States, 1998. *MMWR* 1999;47:ii-92.
12. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC): Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16:105-13.
13. Byers KE, Anglim AM, Anneski CJ, et al: A hospital epidemic of vancomycin-resistant *Enterococcus*: risk factors and control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:140-7.
14. Gold HS, Unal S, Cercenado E, et al: A gene conferring resistance to vancomycin but not teicoplanin in isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* demonstrates homology with *vanB*, *vanA*, and *vanC* genes of enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1604-9.
15. Gold HS: Vancomycin-resistant enterococci: mechanisms and clinical observations. *Clin Infect Dis* 2001;33:210-9.
16. Furtado GH, Martins ST, Coutinho AP, et al: Prevalence and factors associated with rectal vancomycin-resistant enterococci colonization in two intensive care units in São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2005;9:64-9.
17. Montecalvo MA, de Lencastre H, Carraher M, et al: Natural history of colonization with van-

- comycin-resistant *Enterococcus faecium*. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:680-5.
18. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al: SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:362-86.
19. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (2006.9): Updated isolation precautions near completion. Infectious Disease News, available at: <http://www.infectiousdiseasenews.com/200609/frameset.asp?article=isolation.asp>.
20. Huang SS, Rifas-Shiman SL, Pottinger JM, et al: Improving the assessment of vancomycin-resistant enterococci by routine screening. J Infect Dis 2007;195:339-46.
21. Muto CA, Jarvis WR, Farr BM: Another tale of two guidelines. Clin Infect Dis 2006;43:796-7.
22. de Bruin MA, Riley LW: Does vancomycin prescribing intervention affect vancomycin-resistant enterococcus infection and colonization in hospitals? A systematic review. BMC Infect Dis 2007;7:24.

Vancomycin-resistant enterococci (VRE) intestinal colonization surveillance in 37 VRE-infected patients: A retrospective analysis

Chorng-Jang Lay¹, Chun-Lung Wang¹, Ya-Lan Chen², Hsiang-Ling Chen²,
Peng-Lu Lai², Mei-Lan Shen³, Chen-Chi Tsai¹

¹Section of Infectious Diseases, Department of Medicine, ²Infection Control Committee, ³Bacteriology Laboratory, Buddhist Dalin Tzu Chi General Hospital, Chiayi, Taiwan.

The rapid increase of infections caused by vancomycin-resistant enterococci (VRE) has resulted in the increase in morbidity, mortality and medical costs in recent years. We retrospectively analyzed intestinal colonization of VRE in patients infected by these pathogens in our hospital. Between January 1 and December 31, 2007, a total of 37 patients (with 38 episodes and 50 isolates) were collected and surveyed. Urine (46%) was the most frequently encountered specimen. Among the 38 episodes, the criteria for discontinuation of isolation care, which were three consecutive negative results for stool surveillance, could be met in only three episodes. For those being kept for isolation care, the major reason was due to the persistence of positive stool findings (63%). Persistent stool carriage of VRE was associated with the use of glycopeptides antibiotics within one month of the infections (91% vs. 22%, p<0.05). In order to control the increase of VRE infections and to reduce medical expenses, judicious use of glycopeptide should be encouraged and a more stringent isolation policy should be implemented. (*Infect Control J* 2009;19:1-9)

Key words: Vancomycin, enterococci, intestinal colonization.