萬古黴素抗藥性腸球菌之現況及治療

李韋辛　劉建衛

高雄長庚紀念醫院　感染醫學科　感染控制組

萬古黴素抗藥性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci, VRE) 在世界各國的醫療照護相關感染日趨嚴重，而 VRE 血流感染亦是病人死亡的獨立因子之一。罹患 VRE 血流感染的危險因子包括先前使用 vancomycin 或第三代 cephalosporin、免疫不全或腎功能不全、長時間住院和接觸汙染環境。然而對 VRE血流感染的治療尚未有明確指引，近期有數篇研究報告針對過去回溯性研究，進行多變項分析和系統性回顧，比較 linzolid 和 daptomycin 治療的預後，發現使用 linezoid 治療 VRE 菌血症，其病人的死亡率在統計上有顯著下降。針對 VRE 感染，須找出確切的感染源 (例如中心靜脈導管)，移除感染源合併適當的抗生素，才能有效控制感染。（**感控雜誌 2015:25:214-221**）

關鍵詞： 萬古黴素抗藥性腸球菌、院內感染、Linezolid、Daptomycin

前　言

腸球菌 *Enterococcus* spp. 為革蘭氏陽性球菌，屬於人類和動物腸道中的正常菌叢，但腸球菌容易在免疫不全的病人造成感染。腸球菌在美國的醫療照護相關感染中，是第二或第三常見的致病菌 (12%) [1,2]，造成的感染部位以血流感染和泌尿道感染居多。依據疾病管制署統計資料，2014 年台灣加護病房感染的菌種中，腸球菌仍在前十名之外 [3]。然而隨著抗生素廣泛使用，腸球菌也出現 vancomycin 的抗藥性，其中對於 vancomycin 抗藥性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci, VRE) 所造成的血流感染，已被證實可導致死亡[4]，對於現今醫療是一大挑戰。本文回顧有關 VRE 的研究報告，加以整理說明。

背景和台灣相關流行病學資料

VRE 第一次於 1988 年在歐

民國 104 年 6 月 15 日受理
民國 104 年 8 月 31 日接受刊載

通訊作者：劉建衛
通訊地址：833高雄市鳥松區大埤路123號
連絡電話：(07) 7317123 # 8304

DOI: 10.6526/ICJ.2015.502

洲文獻中被提出，證實會移生 (Colonization) 且造成臨床感染[5,6]。直至 2010 年美國研究報告指出，VRE 在多重抗藥性致病菌中雖然比例降低，但總個案數依然增加[2,7]，其中 *Enterococcus faecium* 對 vancomycin 抗藥甚至高達 82% [7]，而 VRE 在台灣於 1996 年首次被報告[8]。根據疾病管制署的統計，台灣 VRE 醫療照護相關感染的比例也逐年上升，醫學中心加護病房由 2005 年的 4.8% 增加至 2014 年的 31.2%，區域醫院加護病房則由 3.9% 增加至 28.7%。若以區域別分析，2005 年加護病房 VRE 比例為北區 (桃園縣、新竹縣、新竹市、苗栗縣) 最多，高達 8.4% [3]。在 Vancomycin-resistant *E. faecium* (VR *E. faecium*) 造成的感染中，醫學中心加護病房由 2005 年的 13.4% 增加至 2014 年 50.7%，區域醫院加護病房則由 8.8% 增加至 50.4%。若以區域別分析，從 2005 年至 2014 年 VR *E. faecium* 比例皆為北部最高，反而花東地區的 VR *E. faecium* 盛行率比其他區域低[3]。

危險因子

文獻被報導病人容易得到 VRE 感染的危險因子包括：(1) 使用過 vancomycin 和第三代 cephalosporin 治療[9]，(2) 使用抑制厭氧菌的抗生素，造成糞便中 VRE 的產生[10]，(3) 某些慢性或導致免疫功能不全的疾病 (例如慢性腎衰竭、癌症、器官移植等) [11-13]。在近期住院或使用 vancomycin 治療過的透析病人中，有高比例會得到 VRE 移生和感染[11]。長照機構的住民發生 VRE 移生的機率增加[14]。以色列一家醫學中心發現在 2004 到 2005 年，院內的 VRE 出現頻率上升 5 倍，因此研究人員於 2006 年進行收案，這一年中有 1,039 位病人住院，病人在初住院時、住院中、出院後接受糞便培養。結果糞便中有 VRE 的比例，住院時佔 3.8%、住院中佔 32%、出院後佔 15%，顯示住院會增加 VRE 移生機率；而住院中感染或移生的 VRE 菌株中，有 60% 是同一菌株[15]。受污染的環境也會影響 VRE 的傳播。研究報告證實受到 VRE 汙染的環境，儘管在病人出院後積極消毒，新病人入住該環境而獲得 VRE 的機率，仍高於住未受汙染環境[16]。若醫護人員接觸到 VRE 移生病人的床欄或桌子，有將近一半的機率醫護人員的手會受到 VRE 污染[17]，若受污染的手再接觸乾淨的環境，則有 10% 的環境會受到污染[18]。

去移生化 (Decolonization) 臨床研究

已有研究報告指出 VRE 一旦於胃腸道移生，病人將成為長期帶原者，若 VRE 造成感染，將增加病人死亡率[19,20]。許多臨床研究

致力於 VRE 去移生，但效果都不盡理想。兩篇小型的研究，利用口服 bacitracin 進行 VRE 去移生，然而與對照組比較並沒有明顯降低 VRE 移生或感染，反而使 VRE 對 bacitracin 產生抗藥性[21,22]，因此對於 VRE 移生且沒有臨床症狀的病人，目前並不建議使用抗生素治療。

另隨機投與 Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) 益生菌的去移生化臨床研究，自 2007 年至今只有 4 篇研究報告 (整理如表一) [23-26]。

表一　針對 Vancomycin-resistant enterococci 胃腸道移生的益生菌治療研究報告整理

參考文獻	[23]	[24]	[25]	[26]
國家、年份	澳洲、2007	法國、2010	波蘭、2011	美國、2015
實驗設計	雙盲；隨機選擇；對照組使用安慰劑	雙盲；隨機選擇；先導性研究	單盲；隨機選擇；對照組使用安慰劑	雙盲；隨機選擇；對照組使用安慰劑
病人族群	腎臟科病人	成人	小孩	成人
益生菌劑量和治療時間	LGG[1] 每日 100 g 治療 4 週後停藥，追蹤 4 週[2]	每日 Lactobacillus rhamnosus Lcr35: 109 active cells，持續 5 週停藥，最長追蹤 11 週	LGG 每日 3 billion colony，治療 3 週停藥，再追蹤 1 週	LGG 每日 2 billion colony，治療 2 週停藥
結果	1. 治療組 11 個病人 4 週後皆呈現陰性 (11/11; 100%)；對照組只有一位陰性 (1/12; 8%) 2. 治療組再追蹤 4 週，3 位 VRE 復發 (3/11; 27%) 3. 對照組給予 4 週藥物後，全部呈現陰性 (8/8; 100%)3	1. 治療組 6 位病人 5 週後，有 3 位呈現陰性 (3/6; 50%)；對照組 2 位皆呈現陰性 (2/2; 100%) 2. 治療組停止治療後，3 位陰性病人未復發，3 位陽性病人持續陽性 3. 對照組停止治療後，1 位病人 VRE 復發	1. 治療組中 32 位病人 3 週後有 20 位呈現陰性 (63%)，對照組 29 人當中有 7 人呈現陰性 (24%) (p = 0.002) 2. 再追蹤後一週後，治療組呈現陰性比例降低 (10/19; 53%)；對照組呈現陰性比例上升 (9/20; 45%)	1. 直接定量糞便中 VRE 的數量。發現治療組的 VRE 數量，無論是治療中或是治療後，都沒有比對照組低
原文建議	建議使用	結果無效 (但沒有建議是否需要使用)	建議使用	無明顯降低 VRE 移生效果，但無明顯副作用，可嘗試
限制	LGG 治療組內有 2 人同時使用 Linezolid，可能有誤差	個案數太少	停止使用後一週，兩者陰性無統計學上意義	個案數太少

1 LGG: Lactobacillus rhamnosus GG

2 追蹤四週後，對照組給予等劑量 LGG，再治療四週

3 對照組原有 12 個病人，排除一位已陰性，兩位死亡，一位退出

最早的研究報告是在 2007 年澳洲進行[23]，治療組在 VRE 去移生化有顯著下降，且對照組 VRE 移生陽性病人在第五週起使用 LGG 後，也轉變成陰性；但治療組使用 LGG 過程中，有兩位病患同時使用 linezolid，可能為干擾結果。另一篇針對 18 歲以下病人為研究對象[25]，結果顯示治療組使用三週 LGG 後，VRE 去移生有顯著效果，但是停藥追蹤一週後，發現兩組沒有顯著的差異。2015 年則有另一篇針對成人 VRE 移生的研究報告[26]，治療組開始使用 LGG 後，無論是治療期間或停藥追蹤，糞便中 VRE 定量結果皆比對照組高，且治療後沒有下降。由目前研究報告看出，使用 LGG 益生菌對於 VRE 去移生沒有明顯幫助。

治　療

目前針對 VRE 的感染仍有許多爭議，尿液或是糞便中有 VRE，但沒有臨床症狀，並不建議治療，目前建議治療的情況仍以 VRE 菌血症為主。根據美國感染症醫學會 (Infectious Diseases Society of America) 2009 年導管相關感染治療指引[27]，若是導管相關腸球菌感染 (catheter-related enterococcal infection)，建議移除管路，合併抗生素治療。

抗生素的選擇上，目前建議使用 (1) 每 12 小時 linezolid 600 mg，或 (2) 每天一次 daptomycin 6 mg/kg (B-II) [27]。近期有三篇進行系統性回顧和整合分析 (Systemic review and meta-analysis) 報告，比較 2005 年以後 daptomycin 和 linezolid 治療結果的相關研究報告[28-30]。三篇報告都顯示治療 VRE 菌血症，Linezoild 組的死亡率比 daptomycin 組顯著較低。但三篇系統回顧的報告所收錄整合分析的文章，都是屬於回溯性研究，無法進行隨機分組，故實證醫學上證據強度較低。

在過去研究中，daptomycin 使用的劑量並不固定，從每公斤體重使用 3 mg 至 12 mg 不等。雖然大部分病人都接受治療，以每公斤體重 6 mg 作為治療劑量。某一篇病例分析 (case series) 的報告[31]，則建議給予至少每公斤體重 6 mg 作為治療劑量，病情嚴重度愈高 (高 APACHE II score) 則使用劑量愈高，以每公斤體重投予 12 mg 為上限。因此，低劑量的 daptomycin 是否造成血中濃度不足而無法治療 VRE 菌血症，是過去研究報告中一大盲點。另外，過去研究報告中的抗生素使用時間都不固定，因此可能干擾治療結果。相較於接受其他抗生素治療，雖然以 linezolid 治療 VRE 菌血症的死亡率有顯著下降，但是過去研究報告對評估病人死亡時間的點 (endpoint) 不盡相同。其中一篇研究報告[28]進行次分組 (subgroup) 分析，將病人分成短期死亡率 (14 天內死亡率) 和長

期死亡率 (逾 30 天死亡率)，顯示也是 linezolid 治療的病人有較低的死亡率，但統計學上沒有顯著差異 (短期死亡率：p = 0.32；長期死亡率：p = 0.06)。儘管目前針對 VRE 菌血症治療 linezolid 優於 daptomycin，但仍有許多臨床上的問題需要更大型的前瞻性研究來解答。

VRE 感染控制措施

VRE 移生或感染病人採接觸防護措施。病人最好安置於單人病房，若單人房不敷使用時，建議集中管理 VRE 病人，床與床之間間隔大於 1 公尺。訪視病人都應更換防護裝備及執行手部衛生。若非必要減少病人運送，當必須運送病人時，應確實包覆病人身體受感染或移生的部位。病人照護裝置應使用可拋棄式裝置，或單一病人使用。若不可避免多人共同使用病人照護裝置時，應該在每一位病人使用前後進行清潔和消毒。病人環境每日最少須消毒一次，尤其要注意清潔經常接觸的表面和鄰近病人的設備[32]。

VRE 主要是透過醫護人員的手部傳播，所有的感控措施中，最重要的仍是手部衛生[33]。使用酒精性乾洗手和肥皂水洗手，對於清除手部 VRE 的功效兩者相近，但須注意肥皂水洗手建議要超過 30 秒，才能達到完全清除手部 VRE 的效果。

結　語

VRE 在世界各地的盛行率都有逐漸上升的趨勢，感染控制依舊是相當重要的議題，減少不必要的抗生素使用、勤洗手、環境清潔、適當隔離措施等，才能有效抑止 VRE 在院內傳播，維護病人的安全。儘管已經證實 VRE 移生的病人容易有 VRE 感染，一旦感染會造成高死亡率，但目前仍沒有實證醫學支持有效的 VRE 去移生方式。VRE 造成菌血症感染，除了找出感染源 (例如中心靜脈導管) 加以移除外，同時要考慮給予適當抗生素。據目前研究報告的資料，投予 linezolid 600 mg/每天兩次，治療效果優於 daptomycin，但仍有許多待解決的問題。

參考文獻

1. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004:39:309-17.
2. 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.
3. 疾病管制署。台灣院內感染監視資訊系統 (TNIS)：2014 年第 4 季報告。台灣，台北：疾病管制署。
4. DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, et al: Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible

enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2005:41:327-33.

5. Leclercq R, Derlot E, et al: Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in Enterococcus faecium. N Engl J Med 1988;319:157.
6. Uttley AH, George RC, et al: High-level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infections. Epidemiol Infect 1989;103:173-81.
7. Dawn MS, Philip R, et al: Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. Infect Control 2013;34:1-14.
8. Ben RJ, Lu JJ, Young TG, et al: Clinical isolation of vancomycin-resistant Enterococcus faecalis in Taiwan. J Formos Med Assoc 1996:95:946-9.
9. Fridkin SK, Edwards JR, Courral JM, et al: The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 US adult intensive care units. Ann Intern Med 2001:135:175-83.
10. 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 Eng J Med 2000;343:1925-32.
11. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Ziakas PD, et al: Vancomycin-resistant Enterococci colonization among dialysis patients: a meta-analysis of prevalence, risk factors, and significance. Am J Kidney Dis 2015;65:88-97.
12. Rosa RG, Schwarzbold AV, Dos Santos RP, et al: Vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteremia in a tertiary care hospital: epidemiology, antimicrobial susceptibility, and outcome. Biomed Res Int 2014;2014:958469.
13. Vergis EN, Hayden MK, Chow JW, et al: Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in enterococcal bacteremia: a prospective multicenter study. Ann Intern Med 2001;135:484-92.
14. Elizaga ML, Weinstein RA, Haydwn MK, et al: Patients in long-term care facilities: a reservoir for vancomycin-resistant enterococci. Clin Infect Dis 2002;34:441
15. Cohen MJ, Adler A, Block C, et al: Acquisition of vancomycin-resistant enterococci in internal medicine wards. Am J Infect Control 2009;37:111-6.
16. Martínez JA, Ruthazer R, Hansjosten K, et al: Role of environmental contamination as a risk factor for acquisition of vancomycin-resistant enterococci in patients treated in a medical intensive care unit. Arch Intern Med 2003;163:1905-12.
17. Ray AJ, Hoyen CK, Taub TF, et al: Nosocomial transmission of vancomycin-resistant enterococci from surfaces. JAMA 2002;287:1400-1.
18. Duckro AN, Blom DW, Lyle EA, et al: Transfer of vancomycin-resistant enterocicci via health care worker hands. Arch Intern Med 2005;165:302-7.
19. Montecalvo MA, de Lencastre H, Carraher M, et al: Natural history of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:680-5.
20. Jung E, Byun S, Lee H, et al: Vancomycin-resistant Enterococcus colonization in the intensive care unit: clinical outcomes and attributable costs of hospitalization. Am J Infect Control 2014;42:1062-6.
21. Mondy KE, Shannon W, Mundy LM, et al: Evaluation of zinc bacitracin capsules versus placebo for enteric eradication of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Clin Infect Dis 2001;33:473-6.
22. Hachem R, Raad I: Failure of oral antimicrobial agents in eradicating gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:43-4.
23. Manley KJ, Fraenkel MB, Mayall BC, et al: Probiotic treatment of vancomycin-resistant enterococci: a randomised controlled trial. Med J Aust 2007;186:454-7.
24. Vidal M, Forestier C, Charbonnel N, et al: Probiotics and intestinal colonization by vancomycin-resistant enterococci in mice and humans. J Clin Microbiol 2010;48:2595-8.
25. Szachta P, Ignys I, Cichy W: An evaluation of the ability of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG to eliminate the gastrointestinal carrier state of vancomycin-resistant enterococci in colonized children. J Clin Gastroenterol 2011;45:872-7.
26. Doron S, Hibberd PL, Goldin B, et al: Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG administration on

vancomycin-resistant enterococcus colonization in adults with comorbidities. Antimicrob Agents Chemother 2015;59:4593-9.

27. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;49:1-45.
28. Whang DW, Miller LG, Mckinnell JA, et al: Systematic review and meta-analysis of linezolid and daptomycin for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:5013-8.
29. Balli EP, Venetis CA, Miyakis S, et al: Systematic review and meta-analysis of linezolid versus daptomycin for treatment of vancomycin-resistantent erococcal bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:734-9.
30. Chuang YC, Wang JT, Lin JT, et al: Daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: systematic reviewand meta-analysis. BMC Infect Dis 2014;14:687.
31. Gallagher JC, Perez ME, Marino EA, et al: Daptomycin therapy for vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: a retrospective case series of 30 patients. Pharmacother 2009;29:792-9.
32. Taiwan Centers for Disease Control (2014, April). Infection Control Manual for Medical Care Facilities. Centers for Disease Control, R.O.C. (Taiwan) in Chinese. Available http://www.cdc.gov.tw/uploads/files/201406/42c97ffb-dcb8-426c-a26d-dd26f7745023.pdf
33. Boyce JM, Pittet D: Guideline for hand hygiene in health-care settings: Recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA hand hygiene task force. MMWR Recomm Rep. 2002;51:1-45.

Current condition and therapy of vancomycin-resistant Enterococci

Wei-sin Li, Jien-Wei Liu

Infection control, Division of Infectious Disease, Department of Internal medicine,
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan

Healthcare-associated infections caused by vancomycin-resistant entercocci (VRE) have been of progressive concern worldwide. VRE bacteremia per se may lead to fatality. Risk factors for acquisition of VRE bacteremia include previous therapy with vancomycin and/or any 3rd-generation cephalosporins, immunocompromised status, impaired renal function, residence in long-term care facilities, and exposure to contaminated environmental surfaces. Guidelines for treatment of VRE bacteremia have not been reached. Recently published systematic reviews and meta-analyses of prior reprospective studies comparing the effects of linezolid and daptomycin in the treatment of VRE bacteremia disclosed a tendency suggesting possible superiority of linezolid in terms of patient survival. To tackle VRE bacteremia, in addition to antibiotic therapy, it is very important to identify the infection focus, and remove the catheter were it related to the infection.

Key words: Vancomycin-resistant enterococci, healthcare-associated infection, linezolid, daptomycin