

萬古黴素抗藥性腸球菌

葉國明 張峰義

三軍總醫院 感染暨熱帶醫學科

前言

有史以來，腸球菌(*Enterococcus*)就以其頑強的抗藥性聞名於世。從早期對 penicillin 及 aminoglycoside 的抗藥性，到近年來對其他 beta-lactam 及 vancomycin 的抗藥性，都使得腸球菌的治療充滿困難。對於 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MR-SA) 及 penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) 引起的感染而言，萬古黴素(vancomycin)經常是治療唯一的藥物。一旦萬古黴素抗藥性腸球菌(vancomycin-resistant *Enterococcus*，簡稱 VRE)將抗 vancomycin 的基因轉移到上述兩種細菌，將使得常見的術後感染、軟組織感染、導管引起之菌血症、心內膜炎及肺炎到無藥可用的地步，如同回到抗生素發明以前的時代。唯有藉由適當的隔離、更嚴謹的使用 vancomycin 及新藥的發明，才能避免這一場人類的浩劫。

分類

腸球菌是一種移生在腸道的革蘭氏陽性球菌，故名腸球菌。在十九世紀末發現，早期歸為鏈球菌屬。1900 年代初期，發現腸球菌是引起泌尿道感染及心內膜炎的原因之一。1930 年代中期，依 Lancefield 血清分型，腸球菌被歸類為 D 族鏈球菌，但是與非腸球菌的 D 族鏈球菌，如 *Streptococcus bovis*，在生化特性上有相當的差異性。直到 1984 年，經由核酸的研究，進一步證實腸球菌和鏈球菌的不同，而將腸球菌自行獨立成爲一屬。目前腸球菌屬有 18 個種(species)，其中以 *E. faecalis* 最爲常見，約佔分離菌株的 85% 至 90%，其次爲 *E. faecium*，約佔 10% 至 15%。其他較爲罕見的有 *E. gallinarum*、*E. casseliflavus* 以及 *E. durans* 等。*E. faecium* 經常對 ampicillin 及 vancomycin 具有抗藥性，是所有腸球菌中最難治療的。

生理及構造

腸球菌典型的排列爲成對或短鏈狀，在顯微鏡下很難與肺炎雙球菌區別。腸球菌爲兼性厭氧菌，可以在 15°C 至 45°C 生長，最適宜生長溫度爲 35°C，在血瓊脂上生長快速，24 小時培養可以形成大型白色菌落。典型菌落爲不溶血性，但也可能爲 α 溶血或 β 型溶血，可生長在 6.5% NaCl 或 40% 的膽汁中，水解七葉樹甘(esculin)。其他的表現型反應，如對 optochin 具抗性、發酵反應、水解 pyrrolidonyl-beta-naphthylamide (PYR)、具有運動性、會產生色素等，都可以進一步區別腸球菌屬細菌。

致病因與免疫力

腸球菌爲共生型細菌，致病力有限。和其他細菌不同，腸球菌並不會製造毒素或水解酵素，所以容易被吞噬細胞所殺死。但是腸球菌的其他毒性因子，如凝集素(aggregation substance)、碳水化合物黏附素(carbohydrate adhesins)以及細胞溶解素(cytolysin)的作用，也使腸球菌得以產生嚴重的疾病。

移生與感染

腸球菌平時就移生在人體的腸道中，每克糞便中可含高達 10^7 的菌體，容易在年老及虛弱、表皮黏膜破損、以及因爲使用抗生素而正常菌落平衡改變的病患身上產生感染。腸球菌引起的泌尿道感染相當常見，特別是在接受抗生素治療或是尿道手術的病患。10% 到 20% 的細菌性心內膜炎，是由腸球菌引起的。腸球菌也常由膽汁中培養出來，常引起膽道手術後的感染及肝膿瘍。另外腸球菌也會和其他細菌引起混合性感染，如腹內膿瘍、腹部手術傷口感染以及糖尿病足潰瘍。

Penicillin 抗藥性

1940 年代初期開始使用 penicillin 之後不久，就發現使用 penicillin 治療腸球菌心內膜炎的效果，比治療鏈球菌心內膜炎的效果差，同時也發現腸球菌對 penicillin 的感受性也比鏈球菌差。舉例而言，*S. bovis* 對 penicillin 的最低抑制濃度(MIC)爲 0.01 到 0.12 μ g/ml，而 *E. faecalis* 爲 1 到 8 μ g/ml，*E. faecium* 則高達 4 到 32 μ g/ml，而且須要更高的劑量(通常到 100 μ g/ml)才能殺死。至於 ampicillin 的劑量大約爲 penicillin 的一半。由於 penicillin 本身缺乏殺菌的能力，所以不建議單獨使用 penicillin 治療腸球菌心內膜炎。之後發現，penicillin 合併 streptomycin 使用，在治療腸球菌心內膜炎上有很好的臨床反應，同時在體外實驗中也發現兩者合併使用具有協同(synergism)及殺菌作用。由於這項發現，合併使用成爲腸球菌心內膜炎的標準治療。而對於其他的抗生素，如頭孢菌素，抗 penicillin 葡萄球菌，低劑量的 clindamycin 及 aminoglycoside 以及 trimethoprim，腸球菌本身就

具有先天性的抗藥性，所以數十年以來，penicillin 或 ampicillin 加上 aminoglycoside，一直是治療腸球菌心內膜炎的首選方法。如果患者對 penicillin 過敏或是對 ampicillin 有抗藥性時，就改用 vancomycin。至於其他比較輕微的感染，如泌尿道感染，就單獨使用 penicillin, ampicillin 或 vancomycin。

Aminoglycoside 抗藥性

由於 gentamicin 的大量生產、streptomycin 本身的毒性以及腸球菌逐漸對 streptomycin 產生抗藥性，使得 gentamicin 全面的取代 streptomycin，成為 penicillin 合併療法的首選藥物。隨著 gentamicin 的廣泛使用，腸球菌對 gentamicin 的高度抗藥性 (MIC \geq 2000 μ g/ml)也逐漸產生。如此一來，如果引起心內膜炎的腸球菌，對於 streptomycin 及 gentamicin 都有抗藥性，就沒有公認最佳的治療方法了。

Beta-lactam 抗藥性

1980 年代初期，首例產生 penicillinase 的 *E. faecalis* 被報告[1]。因為只製造少量的 penicillinase，所以使用標準方法偵測不出來，必須偵測 penicillinase 或是用非常大的接種量才能發現。而這類 *E. faecalis* 對於 ampicillin, amoxicillin, piperacillin 加上 penicillinase 抑制劑，如 clavulanic acid, sulbactam, tazobactam，仍具有感受性。

Vancomycin 抗藥性

Vancomycin 與 teicoplanin 都是 glycopeptide 類的抗生素，主要的抗菌範圍為革蘭氏陽性細菌，如葡萄球菌、鏈球菌及腸球菌。vancomycin 會和形成細胞壁 peptidoglycoside 的 peptidyl-D-alanyl-D-alanine (D-Ala-D-Ala)結合，進而抑制細胞壁形成，而達到殺菌的效果。

目前所知 vancomycin 的抗藥性可以分為五種(如表一)，分別為 vanA, vanB, vanC, vanD 以及 vanE[2]。Van A 對 vancomycin 與 teicoplanin 有高度抗藥性，因為其基因位於 transposon 上，所以可能轉移到其他菌種，如 *Staphylococcus aureus* 及 *Streptococci*。vanB 對 vancomycin 的抗藥性範圍較大(MIC:4 to >1000 μ g/ml)，而對 teicoplanin 具有感受性(MIC:0.5 to >32 μ g/ml)。Van C 的基因位於染色體上，僅存在於 *E. gallinarum* (vanC-1)、*E. casseliflavus* (vanC-2)及 *E. flavescens*(vanC-3)，對 vancomycin 有低度的抗藥性(MIC:2-32 μ g/ml)，而對 teicoplanin 具有感受性 (MIC:0.5 to 1 μ g/ml)。而 *E. faecium*(BM4339)與 *E. faecalis*(BM-4405)則各自擁有獨特的抗 vancomycin 基因，分別為 vanD 及 vanE。

vanA 是目前上列五種之中了解最清楚的基因，由 vanR, vanS, vanH, vanA, vanX, vanY, vanZ 所組成，由 transposon Tn1546 所攜帶，而整組基因表現由 vanR 及 vanS 控制。vanR 是起始 vanH, vanA, vanX 的 activator。vanS 藉由磷酸化調控 vanR 的活性。vanH 產生 D-2-hydroxyacid dehydrogenase，還原 pyruvate 成 D-lactate。vanA 產生 D-Ala:D-Ala ligase，利用前者 D-lactate 製造 D-alanyl-D-lactate(D-Ala-D-Lac)。Glycopeptides 對 D-Ala-D-Ala 的親合力較高，而對 D-Ala-D-Lac 親合力較低，因此 VRE 可以利用 D-Ala-D-Lac 形成細胞壁，如此 glycopeptide 對 VRE 的傷害大大減少。而由 vanX 產生的 D,D-dipeptidase 會水解 D-Ala-D-Ala。vanY 與低 glycopeptide 抗性有關，而 vanZ 與低 teicoplanin 抗藥性有關。

全球流行狀況

1986 年，首先在法國及英國分離出對 vancomycin 及 teicoplanin 有抗藥性的 *E. faecium*(之後分類定為 vanA type)[3,4]，次年在美國密蘇里州分離出對 vancomycin 有抗藥性的 *E. faecalis*(之後分類定為 vanB type)[5]。根據美國國家院內感染監測系統 (NNISS)的統計，美國加護病房 VRE 比例，由 1989 年 0.3%攀升至 1997 年 23.2%，增高了 58 倍。而在非加護病房部分，由 0.3%增加到 15.4%，約為 51 倍。在歐洲，由於畜牧業大量使用 glycopeptide 類抗生素 avoparcin，而使一般健康的社區居民有高達 28%的 VRE 移生率。而在禁用 avoparcin 後，也發現移生率有下降的趨勢。在美國，由於 avoparcin 未曾許可用於動物餵食，所以未在社區居民中發現 VRE 移生。

臺灣流行狀況

1988 年至 1992 年四年之間，台北三軍總醫院由 118 次腸球菌菌血症中，曾經分離出兩株對 vancomycin 有抗藥性的腸球菌，佔 1.2%[6]，但是缺乏詳細的細菌學鑑定及抗生素感受性檢查。1995 年台中中國軍 803 總醫院，由一位 76 歲患有肺炎婦女的痰液中分離出對 vancomycin 有抗藥性(MIC=512 μ g/ml)的 *E. faecalis*，並且進行抗藥基因分析[7]。1998 年全台灣對於抗生素抗藥性的調查中，發現 VRE 的比例為 14%[8]。

預防與控制

根據美國疾病管制中心醫院感染管制實施建議委員會(HICPAC)的建議，控制 VRE 的散佈要實施嚴格的隔離及謹慎使用 vancomycin[9]。

建議採取的隔離措施為：

- 1.VRE 感染或是移生的患者單獨住一間單人房，或是與其他 VRE 的患者同住一房。
- 2.進入 VRE 病患的房間前要戴手套(乾淨、非無菌即可)。
- 3.若 VRE 患者大小便失禁、有大腸造瘻、腹瀉、未覆蓋的傷口，或要與患者有相當程度的接觸時，進入房間前要換隔離衣。
- 4.在離開房間前脫掉手套及隔離衣，並且馬上用殺菌肥皂洗手。
- 5.脫完手套、隔離衣以及洗手後，不要再碰觸病患及房間內任何物品。

合理使用 vancomycin 的情況為：

- 1.治療由 beta-lactam-resistant 革蘭氏陽性微生物引起之感染。
- 2.由革蘭氏陽性細菌引起之感染，但病人對 beta-lactam 過敏。
- 3.抗生素引起之大腸炎，使用 metronidazole 治療無效或病情嚴重危及生命。
- 4.根據美國心臟病協會建議，於心內膜炎高危險患者，在特定醫療處置之前，預防性使用。
- 5.在 MRSA 或 MRSE 高流行的醫院，施行重大外科手術前預防用藥，如心血管手術、全髖關節置換術等。

不鼓勵使用 vancomycin 的狀況為：

- 1.例行使用 vancomycin 做為術前用藥，除非病患對 beta-lactam 有致命性過敏。
- 2.對於發燒的中性球缺乏患者，例行使用 vancomycin 治療，除非出現革蘭氏陽性細菌引起感染的跡象，如 Hickman catheter 感染。
- 3.治療單一套 coagulase-negative 葡萄球菌的陽性血液培養。
- 4.在缺乏 beta-lactam-resistant 革蘭氏陽性細菌的陽性培養時，持續使用 vancomycin。
- 5.為避免中央及周邊血管內導管的感染，使用 vancomycin 作為全身性或區部的預防用藥。
- 6.清除 MRSA 的移生。
- 7.抗生素引起之大腸炎的最初用藥。
- 8.非常低體重嬰兒的例行預防性使用。
- 9.接受連續腹膜透析及血液透析病患的例行預防性使用。
- 10.為了使用劑量的方便，在腎衰竭患者使用 vancomycin 治療 beta-lactamsensitive 細菌引起的感染。

治 療

Quinupristin-dalfopristin (synercid)是 streptogramin 的合併藥物，最近才經由 FDA 認可用於 VRE 感染的治療，雖然不具有殺菌的效果，而且可能產生抗藥性，但是大部分的 *E. faecium* 仍然對此藥具有感受性。加入 doxycycline 合併使用，可以降低抗藥性產生的機會。在臨床試驗中發現，此藥對於治療 VRE 引起的腹膜炎及腦膜炎均有不錯的效果。另外也有報告，單獨使用此藥十週，也可以治癒 VRE 引起的心內膜炎。

結 論

人類爲了生存，發展出抗生素殺死細菌，治療細菌引起的感染。同樣的，細菌爲了生存，發展出抗生素抗藥性，以逃避抗生素的毒殺。從腸球菌的例子中，我們得知這場人類對細菌的戰爭中，人類似乎沒有永遠的勝利。爲了生存，我們必須謹慎地使用現有的抗生素、嚴格施行隔離措施以及發展新的抗微生物製劑，如此才能減輕細菌對人類的危害。

表一 腸球菌 vancomycin 抗藥性的基因型、表現型及菌種分布

種類	vanA	vanB	vanC	vanD	vanE
遺傳特性	Acquired (Tn1546)	Acquired (Tn1547)	Intrinsic	Acquired	Acquired
Terminus of peptidoglycan precursor	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser
MIC(μ g/ml)					
Vancomycin	64 to >1000	4 to >1000	2 to 32	16 to 64	16
Teicoplanin	16 to 512	0.5 to >32	0.5 to 1	2 to 4	0.5
Ligase gene	vanA	vanB	vanC	vanD	vanE
自然界中發現 含有此抗藥基 因的菌種	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. durans</i> , <i>E. mundtii</i> , <i>E. avium</i> , <i>E. gallinarum</i> , <i>E. casseliflavus</i> , <i>Bacillus circulans</i> , <i>S. gallolyticus</i> , Corynebacteria, Arcanobacteria, Lactococci, <i>Oerskovia</i>	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>S. bovis</i> , <i>S. gallolyticus</i>	<i>E. gallinarum</i> , <i>E. faecium</i> , <i>E. casseliflavus</i> , <i>E. flavescens</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>
實驗室中可以 將接受腸球菌 抗藥基因轉移 的菌種	<i>S. sanguis</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>Listeria</i> , <i>S. aureus</i>				

摘自：Murray BE: Drug therapy: vancomycin-resistant enterococcal infections. N Engl J Med 2000; 342: 710-21.

參考文獻

- 1.Murray BE: Beta-Lactamase-producing enterococci. Antimicrob Agents Chemother 1992;36: 2355-9.
- 2.Murray BE: Drug therapy: vancomycin-resistant enterococcal infections. N Engl J Med 2000; 342: 710-21.
- 3.Leclercq R, Derlot E, Duval J, et al: Plasmidmediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med 1988; 319: 157-61.
- 4.Uttley AHC, Collins CH, Naidoo IA, et al: Vancomycin-resistant enterococci. Lancet 1988; 1:57-8.

5. Sahm DF, Kissinger J, Gilmore MS, et al: In vitro susceptibility studies of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 15:88-91.
6. Peng MY, Young TG, Yang CH, et al: Enterococcal bacteremia in a medical center. *Chin Med J* 1994; 54: 306-11.
7. 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.
8. Ho M, McDonald C, Lauderdale TL, et al: Surveillance of antibiotic resistance in Taiwan, 1998. *J Microbiol Immunol Infect* 1999; 32:239-49
9. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance recommendations of the hospital infection control practices advisory committee (HICPAC). *MMWR* 1995; 44:1-13.