

無藥可治的細菌— Vanomycin 抗藥性腸球菌— 已在台灣出現

腸球菌是人體內正常即可存在的常在菌叢(normal flora)，最多見於腸道內。它亦可造成各式各樣的人體感染，包括泌尿道感染、膽道感染、傷口感染、菌血症、心內膜炎等等，它也是造成院內感染的重要致病細菌，不論是歐美國家或是國內各大醫學中心，它是排名第二至第五的常見院內感染致病菌^(1,2)。傳統上penicillin 或ampicillin 是治療腸球菌感染的首選藥物，對於嚴重的腸球菌感染，還常需要合併使用aminoglycoside，以達到加成的治療效果(synergistic effect)。然而近年來已有愈來愈多的penicillin 和ampi - cillin 抗藥性的腸球菌以及aminoglycoside 抗藥性的腸球菌出現⁽³⁾，對於這些抗藥性的腸球菌感染，vancomycin 是一個重要的藥物，但是在歐美地區最近幾年也發現了vancomycin 抗藥性的腸球菌(vancomycin-resistant Enter - ooccus , VRE)，且有日漸增多的趨勢，特別是在加護病房內。美國疾病管制中心(Centers for Disease Control and Prevention)所做全國性的院內感染調查發現，1989 年時VRE 僅佔造成院內感染之腸球菌中的 0.3 %，到了 1993 年已升高為 7.9 % ；而在加護病房內VRE 於 1989 年僅佔 0.4 %，到了 1993 年卻升高為 13.6 %⁽⁴⁾。

VRE是由 1988 年起在歐美地區陸續有相關的報告出現⁽⁵⁻⁷⁾，台灣地區在過去並沒有正式VRE出現的報告，雖然disc sensitivity的報告可能有vanco-mycin 抗藥性的結果，但並未以MIC測定證實。在台大醫院以及高雄榮總過去所做的腸球菌MIC 測定中，均未發現VRE 的存在⁽³⁾。但在 1995 年 12 月台大醫院從一個腎臟移植的病人身上分離出一株VRE，經MIC 測定證實其vancomycin 的MIC 大於 128 μ g / ml，而據筆者探詢得知三軍總醫院亦於最近有VRE 菌株的分離，這些可能是台灣地區首次經證實的VRE 報告，值得我們警惕。台灣在過去可能因為各種抗生素的使用一直缺乏良好的管制，過度使用的結果，各種致病細菌的抗藥性比例往往是全球屬一屬二的⁽⁸⁾。VRE 在台灣雖然沒有像歐美那麼早出現，但此次確定VRE 在台灣也存在後，若不好好的嚴加防範，恐怕台灣地區很快即會進入無藥可治的VRE 感染時代。

這些VRE 的抗藥基因除了可在腸球菌間彼此傳播外，在實驗室中證實可傳到葡萄球菌身上⁽⁹⁾，而vancomycin 對葡萄球菌中的methicillin 抗藥性菌株(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA 及methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis, MRSE 等)往往也是唯一的治療藥物⁽¹⁰⁾。若一旦vancomycin 抗藥性基因傳到MRSA 或MRSE 菌株身上(變成vanco-mycin 抗藥性的葡萄球菌, MRSA 或VRSE)，也將面臨無藥可治的情況(事實上已有少數vancomycin 抗藥性的葡萄球菌被分離的報告，但均非致病力最強的金黃色葡萄球菌^(11,12))。

美國疾病管制中心有鑑於VRE 的日漸增多以及它對臨床醫療的重大衝擊，於 1994 年做出“預防Vancomycin 抗藥性散播的建議”指引^(13,14)，值得我們參考借鏡。他們的建議包括謹慎使用vancomycin、及早偵測出VRE、預防及控制VRE 在醫院內散播、及早偵測出VRSA 和VRSE 等全方位的嚴密管制。這些均值得我們參考，以防止VRE 在台灣地區的大量增加。

壹、謹慎使用vancomycin

Vancomycin 使用已經被證實是造成病人發生VRE 感染或移生(colonization)的一個重要危險因子⁽¹⁵⁻¹⁷⁾，其使用也會增加發生VRSA 或VRSE 的機會，因此臨床醫師對於vancomycin 的使用應加倍的小心謹慎。以下是美國疾病管制中心對於使用vancomycin 的一些建議，我們也應該考慮做為我們使用vancomycin時的原則。

一、使用vancomycin 的適應症

vancomycin 的使用應侷限於以下幾種情況：

- (1)確定是由 **beta-lactam** 抗藥性的革蘭氏陽性菌所造成的嚴重感染者。
- (2)對於白革蘭氏陽性菌造成嚴重感染的患者，發生嚴重的 **beta-lactam** 過敏反應時。
- (3)使用抗生素引起的結腸炎 (**antibiotic-associated colitis**) 的患者對 **me-tronidazole** 治療無效時。
- (4)若院內感染有很高比例的 **MRSA**、**MRSE** 時，在置放人工關節或人工血管等植入物時，可用 **vancomycin** 做為預防，但只是術前一劑，至多術中追加一劑即可。
- (5)遵循美國心臟醫學會的建議，僅在某些特殊情況之心內膜炎的預防上才使用 **vancomycin**。

二、不應使用 **vancomycin** 的情形

以下的各種情形使用 **vancomycin** 是不應該的：

- (1)常規住地使用 **vancomycin** 做為手術的預防性抗生素。
- (2)血液疾病或腫瘤患者，因化學治療後嗜中性白血球數目過低而合併發燒，且病人並無因血管留置導管感染的可能性時，使用 **vancomycin** 做為依經驗選擇性的治療 (**empirical therapy**)。
- (3)血液培養只長一套 **coagulase-negative** 的葡萄球菌時，就投予 **vancomycin** 治療。
- (4)對於多次細菌培養陽性，但並無對 **beta-lactam** 抗藥性之菌種被分離出來，仍持續使用 **vancomycin**。
- (5)全身性使用或局部使用 **vancomycin**，做為血管留置導管的預防性使用。
- (6)腸道內選擇性消毒 (**selective decontamination**) 時使用。
- (7)用於消弭 **MRSA** 的移生 (**colonization**)。
- (8)首選用於治療抗生素引起的結腸炎。
- (9)在體重小於 1,500 公克的嬰兒常規性的做為預防感染使用。
- (10)在接受 **CAPD** (**continuous ambulatory peritoneal dialysis**) 或血液透析的病人，常規性的做為預防感染使用。
- (11)在腎衰竭病人發生對 **beta-lactam** 具感受性的革蘭氏陽性菌感染時使用。
- (12)使用 **vancomycin** 來局部塗抹或沖洗。

為了促使醫院內 **vancomycin** 的適當使用，各醫院之醫療品質審議委員會、感染管制委員會和感染科醫師必需和藥劑科密切配合，訂定各醫院 **va -**

ncomycin 的使用準則，而後嚴密監控 vancomycin 的使用，並對各級臨床醫師提供繼續教育，教導 vancomycin 的正確用法。

貳、教育訓練

因為 VRE 的偵測與控制需醫院內各級醫護相關人員的瞭解與配合，各醫院應對各層級之醫師、護理人員、藥劑師、醫檢人員及其他與醫療照護相關之人員提供充分的繼續教育課程，使其瞭解有關 VRE 的流行病學情形及對臨床醫療和病人所帶來的衝擊，而後配合各種有關的預防與管制措施，始能有效的控制 VRE 的散播與流行。

參、臨床微生物檢驗室對 VRE 的及早偵測與報告

臨床微生物檢驗室是預防 VRE 在醫院內散播的第一道防線，扮演相當重要的角色，如何儘早鑑定臨床分離菌為腸球菌並正確測知 vancomycin 的感受性極其重要。正確的檢測腸球菌對 vancomycin 感受性的方法包括：

- (1)使用紙錠擴散法(disc diffusion method)，但需培養 24 小時後才判讀。
- (2)使用瓊脂稀釋法(agar dilution method)、肉汁大量稀釋法(broth microdilution method)、以及人工操作的肉汁微量稀釋法(rmanual broth macrodilution method)以測知最低抑菌濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)，這些方法也必需培養 24 小時後才判讀。

至於自動操作的感受性試驗一般而言是無法正確的測知腸球菌對 vancomycin 的抗藥性。當測知所分離之腸球菌為 VRE 時，除必須再做一次確認外，應儘快通知臨床醫師和感染管制小組的人員，以便及早隔離病人，並採取下列措施，以防止和減少 VRE 在醫院內的散播。

肆、預防及控制 VRE 在醫院內的傳播

要有效的將 VRE 由醫院內除掉，最好是在只有單一病房的少數病人發生 VRE 感染或移生時即採取適當措施，若一但散播到同一病房的很多病人或很多單位的病人時，即很不容易將 VRE 由醫院內除掉。積極的感染管制政策與措施，以及醫護人員的密切配合，才能有效的預防和控制 VRE 在醫院內的傳播，這些措施包括：

- (1)當 VRE 被分離、鑑定出來時，儘快通知相關的人員(如上述)。

- (2)對於在臨床提供醫療照護的人員應給予繼續教育，告知醫院對於控制 VRE 的相關措施，以便臨床醫護人員在得知有 VRE 發生時，儘快採取適當的措施。
- (3)建立監視系統，監視醫院內 VRE 的發生情形、累積發生率、發生密度、檢驗室測知 VRE 到病房實施隔離所需的時間、以及對於先前有 VRE 感染或移生的病人再次住院時是否能被迅速的發現並加以隔離。
- (4)隔離措施：
 - a.將 VRE 感染或移生的病人放在單人病室。
 - b.醫護人員進入此病室必須穿戴手套和隔離衣，特別是在病人大小便失禁的情況下，或可能接觸到病室內環境、病人使用的器具時，或病人有大小腸造瘻、腹瀉和傷口有分泌物時。
 - c.離開此病室時必須儘速脫去手套、隔離衣，並以消毒藥劑洗手，以減少污染的可能。(一般肥皂可能無法將 VRE 由手上除去)
 - d.在脫去手套和隔離衣後，避免再次接觸病室內任何器具、門把、床欄等。
- (5)提供專用聽診器、血壓計和體溫計，以供 VRE 感染或移生的病人使用。器具使用後，移做他人使用前，必須徹底消毒。
- (6)對於新近發生 VRE 感染或移生的病人，做糞便培養或肛門拭子(swab)培養，以測知其腸道內 VRE 移生的情形，而後實施適當的隔離措施。
- (7)有 VRE 感染或移生的病人，必須每週進行一次例行性的各部位培養，連續三次以上均無 VRE 被培養分離出來時，才可以解除隔離。
- (8)因為 VRE 可在病人出院後很長的時間均保持移生狀態，因此對於出院的 VRE 感染或移生病病人，必須建立檔案，並在病人再次入院時，能立刻知道並加以隔離。
- (9)對於 VRE 感染或移生的病人要轉歸到安養中心或其它醫院照護時，必須知會相關醫療機構，以防止病人將 VRE 帶到其他醫療院所或安養中心造成傳播。

伍、VRSA 和 VRSE 的偵測與報告

臨床微生物檢驗室在各醫院偵測、報告 VRSA 和 VRSE 的功能上也是負有第一線的責任，對於所有臨床檢體分離的金黃色葡萄球菌和表皮葡萄球菌均

需以標準方法測試其對 vancomycin 的感受性。若一旦偵測出 VRSA 或 VRSE，亦均需再一次確認(特別需注意是否為 puro culture)，並且立即通知相關人員，以採取適當的隔離措施。此外，也應將此菌株送至其他有能力鑑定的單位再做進一步的確認。

以上有關預防 vancomycin 抗藥性散播的建議，在衛生署“院內感染控制通訊”第五卷第六期中曾有相關的報導，值此確定台灣已有 VRE 分離之際，特再次加以強調，希望能有更多的醫療相關人員提高警覺，以共同防範台灣進入無藥可治的 VRE 或 VRSA / VRSE 時代。

撰稿者：張上淳¹、洪健清¹、薛博仁²、陸坤泰²、謝維銓¹

1. 台大醫院內科部
2. 台大醫院檢驗醫學部

參考文獻

1. Chang SC, Chen YC, Hsu LY, et al. Epidemiologic study of pathogens causing nosocomial infections. J Formos Med Assoc 1990; 89: 1023—1030.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial infection Surveillance, 1984. MMWR 1986; 35(15): 1755—2955.
3. Tsau SM, Chang SC, Luh KT, et al. Antimicrobial susceptibility of enterococci in vitro, J Formos Med Assoc 1993; 92: 547—552.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin — United States, 1989—1993, MMWR 1993; 42: 597—599.
5. Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, et al. Vancomycin — resistant enterococci. Lancet 1988; 1: 57—58.
6. Kaplan AH, Gilligan PH, Fackjam RR. Recovery of resistant enterococci during vancomycin prophylaxis. J Clin Microbiol 1985; 26: 1216—1215.
7. Leglercq R, Derlot E, Dural J, et al. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin, in Enterococcus faecium. N Engl J Med 1988; 319: 157—161.
8. Chang SC, Hsieh WC, Luh KT. Resistance to antimicrobial agents of common bacteria isolated from Taiwan. Int J Antimicrob Agents 1994; 4: 143—146.
9. Noble WC, Virani Z, Cree R. Co-transfer of vancomycin and other 7 resistance genes from Enterococcus faecalis NCTC 12201 to Staphylococcus aureus. FEMS Microbiol Lett 1992; 72: 195—198.

- 10.Chang SC , Hsu LY , Lus KT , et al.MethiCillin—resistant *Staphylococcus aureus* infections.J Fomos Med Assoc 1 988 ; 87 : 157-163.
- 11.Veach LA , Pfaller MA , Barrett M , et al.Vancomycin resistance in *Staphylococcus haemolyticus* causing colonization and bloodstream infection.J Clin Microbiol 1990 ; 28 : 2064 —2068.
- 12.Degener JE , Heck MEOC , Vanleeuwen WJ , et al.Nosocomial infection by *Staphylococcus haemolyticus* and typing methods for epidemiological study.J Clin Microbiol 1994 ; 32 : 2260—2265.
- 13.Tablan OC , Tenover FC , Martone WJ , et al : Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance : recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee(HICPAC). MMWR 1994 ; 44 : 1-13.
- 14.Hospital Infection Control Practices Advisory Committee : Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance : recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee(HICPAC). Am J Infect Control 1 995 ; 23 : 87-94.
- 15.Rubin LG , Tucci V , Cerenado E , et al.Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hospitalized children.Infect Control Hosp Epidemiol 1992 ; 13 : 700 —705.
- 16.Handwerker S , Raucher B , Atlarac D , et al.Nosocomial outbreak due to *Enterococcus faecium* highly resistant to vancomycin , penidllin , and gentamicin.Clin infect Dis 1993 ; 16 : 750 —755.
- 17.Montecalvo MA , Horowitz H , Gedris C , et al.Outbreak of vancomycin , ampidllin- , and aminoglycoside—resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in adult oncology unit.Antimicrob Agents Chemother 1994 ; 38 : 1363—1367.