

# 漫談治療萬古黴素抗藥性 腸球菌的抗菌新藥

行政院衛生署胸腔病院藥劑科藥師 黃怡萍

## 壹、前言

腸球菌屬於葛蘭氏陽性球菌 (gram-positive cocci, GPC)，是存於人類腸道中的正常菌叢。在1900年代初期就發現與泌尿道感染及心內膜炎有關<sup>1,2</sup>，甚至1980年代初期也發現腸球菌屬中的 *E. faecalis* 是造成院內感染的常見致病菌<sup>1</sup>。腸球菌之所以受人矚目，除了它是重要的院內感染菌種之外，它還很容易對一些常用的抗生素產生抗藥性，如 penicillins、cephalosporins 和 aminoglycosides 等<sup>3,4</sup>，而且自1986年在法國及英國首次分離出萬古黴素抗藥性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci, VRE) 以來，VRE 的治療幾乎到了無藥可用之地步，所幸近年來新藥的研發蓬勃發展，使得 VRE 的治療不再困難重重，但對於日漸增多的 VRE 感染症，如何善用現有之抗生素並預防 VRE 的散佈，對臨床工作者而言都是一項嚴峻的挑戰。

## 貳、流行病學與預防

腸球菌過去在分類學上屬於 D 族鏈球菌 (group D streptococci)，直到 1980 年代中期才獨立成為一屬<sup>1,4</sup>。其中以 *E. faecalis* 最常見，約佔分離菌株的 85%-90%，其次為 *E. faecium*，約佔 5%-10%，但由於 *E. faecium* 常對萬古黴素 (vancomycin) 有抗藥性，是所有腸球菌中最難治療的<sup>1,3</sup>。

VRE 的感染大多出現在特定族群，如重症患者、癌症或接受器官移植的患者。根據美國國家院內感染監測系統 (National nosocomial infections surveillance, NNIS) 的統計，自 1989 到 1993 年間，VRE 的發生率從 0.3% 增加到 7.9%，加護病房的 VRE 感染率也從 0.4% 增加到 13.4%，而且仍有持續增加的趨勢<sup>4</sup>。另外據一項在英國長達 9 年的研究結果也顯示，血液培養發現 VRE 的比例由 1993 年的 6.3% 增加到 1995 年的 20%，在 1998 年甚至達到了 24%<sup>2</sup>，可見 VRE 的感染的確不容輕忽。

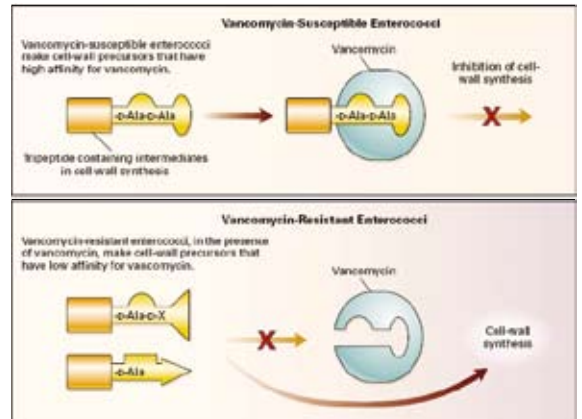
VRE 的散佈主要是藉由病人間的直接接觸，或經由醫護人員的雙手、醫療器材

及環境物體等的間接接觸而造成，因此為了降低VRE的散佈，必須嚴格執行洗手、環境消毒及接觸性隔離措施。另外醫院中VRE的首要來源其實與其在腸胃道的移生(colonization)有關<sup>6</sup>，其中抗生素的使用是造成VRE移生或感染的主要原因，而第三代cephalosporins的濫用更是最重要的危險因子。根據Fridhin等人的研究結果也證實第三代cephalosporins的高使用率與VRE盛行率的增加有關，因此減少這些抗生素的使用將有助於VRE感染率的降低<sup>7</sup>。

### 參、萬古黴素抗藥性之機轉

Vancomycin與teicoplanin都是屬於glycopeptide類的抗生素，抗菌範圍包括葡萄球菌、鏈球菌及腸球菌等。Vancomycin會和形成細胞壁肽糖(peptidoglycoside)的前質(precursor)末端-D-alanyl-D-alanine (D-Ala-D-Ala)結合，因而阻止細胞壁前質加到正在生長的肽糖上，進而抑制細胞壁形成以達到殺菌的效果。但VRE會將原來前質末端的D-Ala-D-Ala改變成D-Ala-D-X (X= Lac或 Ser)或D-Ala(見圖一)，如此使得vancomycin對其親和力降低，以致無法抑制細菌細胞壁的合成，因而vancomycin對VRE的傷害就大大減少了<sup>1</sup>。

目前所知的VRE可區分為六種型式(見表一)，分別為VanA、VanB、VanC、VanD、VanE及VanG<sup>1,4</sup>。Van A對vancomycin與teicoplanin有高度抗藥性，因為其基因位於轉位子(transposon)上，



圖一 萬古黴素抗藥性腸球菌的抗藥機轉<sup>1</sup>

所以可能轉移到其他菌種，如 *Staphylococcus aureus* 及 *Streptococci*。VanB對vancomycin有低度抗藥性，可是對teicoplanin卻具感受性，不過目前有資料顯示有些VanB VRE已對teicoplanin產生抗藥性，因此若要以teicoplanin治療VanB VRE，建議應併用gentamicin以降低抗藥性之突變。VanC的基因型是內生性的，位於染色體上，僅存於*E. gallinarum* (vanC-1)、*E. casseliflavus* (vanC-2)及*E. flavescens* (vanC-3)，對vancomycin具低度抗藥性，但對teicoplanin則具感受性。另外*E. faecium*與*E. faecalis*則各自擁有獨特的抗vancomycin基因，分別為VanD及VanE。至於VanG則是近幾年自*E. faecalis*所發現的另一基因型，其對vancomycin具中度抗藥性，對teicoplanin則具感受性。

VanA是目前了解最清楚也最常見的VRE型式，其抗藥基因是由位於轉位子Tn1546上的vanR, vanS, vanH, vanA, vanX, vanY, vanZ所組成，而且整組基因表現是由vanR及vanS所控制<sup>4,5</sup>。當

vanS受到vancomycin的刺激，會藉由磷酸活化vanR，而vanR是啟動vanH、vanA和vanX大量表現的活化子，這是產生抗藥機轉的必要步驟，因為當抗藥基因

vanH、vanA和vanX啟動後，使得VRE可以產生大量的D-Ala-D-Lac來合成細胞壁前質，因而對vancomycin產生強大的抗藥性<sup>1,4,5</sup>。

表一 在腸球菌所發現的萬古黴素抗藥性基因型比較<sup>1,4,5</sup>

基因型	VanA	VanB	VanC	VanD	VanE	VanG
遺傳特性	後天	後天	先天	後天	後天	後天
糖前質末端	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser
MIC (µg/ml)						
Vancomycin	64 ~ >1000	4 ~ >1000	2 ~ 32	16 ~ 64	16	4 ~ 16
Teicoplanin	16 ~ 512	0.5 ~ >32	0.5 ~ 1	2 ~ 4	0.5	<1
常見此抗藥基因的腸球菌	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. flavescens</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>
基因的可轉移性	是	是	否	否	否	否

MIC：表最小抑菌濃度(minimum inhibitory concentration)

## 肆、萬古黴素抗藥性腸球菌之治療

近來由於VRE甚至是萬古黴素抗藥性金黃色葡萄球菌(vancomycin-resistance *Staphylococcus aureus*, VRSA)的發現，研發有效對抗抗藥性菌種的抗生素就一直是科學家努力的目標。時至今日共有四種可有效對抗抗藥性GPC的抗生素上市，依上市先後分別為：quinupristin-dalfopristin、linezolid、daptomycin以及tigecycline<sup>8</sup>。一開始它們主要是用來治療鏈球菌、葡萄球菌和腸球菌，但若以VRE的治療而言，以前兩者有較多的臨床證據證實其有效性，並取得了美國食品暨藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)的核可。以下就針對這四種抗菌新藥做簡單的介紹及比較(見表二)。

## 一、藥物簡介

### (一)、Quinupristin-dalfopristin (Synercid<sup>®</sup>)

Synercid<sup>®</sup>是一種屬於streptogramin的抗生素複方，首於1999年上市，核准治療vancomycin-resistant *E. faecium* (VREF)所造成的嚴重或威脅生命之菌血症，以及methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA)和*S. pyogenes*所引起的皮膚和皮膚組織感染。Synercid<sup>®</sup>雖對上述菌種具優異的療效，不過卻缺乏對抗*E. faecalis*的活性<sup>8,9</sup>。

Synercid<sup>®</sup>由兩種藥物所組成，它們會不可逆地結合在細菌核糖體的50S次單元上的不同位置，使其蛋白質合成的早期和晚期被中斷，因而抑制蛋白質的合成。其中dalfopristin屬於A族streptogramin，

結合至核糖體後會導致細菌的構形發生改變，因此增加對B族streptogramin-quinupristin結合的親和力，而quinupristin會抑制肽鏈延長，兩者併用具有加成效果。Quinupristin-dalfopristin雖對腎臟、肝臟和脾臟等組織的穿透力佳，但動物實驗中卻發現對中樞神經的穿透力差。此外，在殺菌力方面，quinupristin-dalfopristin雖對葡萄球菌屬具殺菌活性，但對E. faecium卻僅具制菌作用。

不良反應方面主要是在注射部位的靜脈反應(venous events)，如發炎、痛和水腫等，所以建議至少輸注1小時，以減輕不良反應之發生率。Quinupristin-dalfopristin雖然可治療各種E. faecium所造成的感染(包括VRE)，但在2000年已發現quinupristin-dalfopristin對E. faecium的感受性從90%以上降至約83%<sup>9</sup>，不過體外試驗也發現，當加入doxycycline合併使用，可以降低抗藥性產生的機會<sup>1</sup>。

表二 治療抗藥性葛蘭氏陽性菌之抗菌新藥比較<sup>8, 10, 11</sup>

藥物	Quinupristin-dalfopristin	Linezolid	Daptomycin	Tigecycline
劑量	7.5mg/kg q8h <sup>a</sup> or 7.5mg/kg q12h <sup>b</sup>	600mg q12h <sup>c</sup> or 400mg q12h <sup>d</sup>	6mg/kg qd <sup>e</sup> or 4mg/kg qd <sup>f</sup>	Initial 100mg, 500mg q12h
投與途徑	IV	IV or PO	IV	IV
調整劑量	腎功能不佳不需調量； 肝功能不良無相關資料	腎功能或肝功能不佳 不需調量	Ccr≤30ml/min: 投藥間隔延長至 q48h；肝功能不佳 不需調量	腎功能不佳不需調 量；肝功能不良： 25mg q12h
分布體積 (L/kg)	Quinupristin: 0.45 Dalfopristin: 0.24	0.55	0.1	7-9
蛋白質結合 率(%)	Quinupristin: 55-78 Dalfopristin: 11-26	31	91-95	71-89
排除半衰期 (hrs)	Quinupristin: 0.9-1.1 Dalfopristin: 0.4-7	5-8	8-9	42
藥效學特性	濃度依賴型	非濃度依賴型	濃度依賴型	濃度依賴型
殺菌能力	除了對腸球菌之外， 皆為殺菌性	除了對penicillin具感 受性的肺炎鏈球菌之 外，皆為制菌性	對所有菌種皆為 殺菌性	對所有菌種皆為 制菌性
不良作用	注射部位的靜脈反應和肌痛	骨髓抑制	肌酸激酶上升	噁心、嘔吐、下痢
對CYP450 之影響	抑制CYP450 3A4的代謝	無	無	無

a : VREF所引起的菌血症；b : S. aureus和S. pyogenes所引起的皮膚和皮膚組織感染  
c : VREF所引起的感染症或院內感染型肺炎；d : 非複雜性的皮膚及皮膚組織感染  
e : MSSA或MRSA所引起的菌血症；f : 皮膚及軟組織感染

## (二)、Linezolid (Zyvox®)

Linezolid是屬於oxazolidinone類的半合成抗生素，首於2000年上市，核准治療複雜性和非複雜性的皮膚及皮膚組織感染症、*S. pyogenes*和*S. agalactiae*所造成之感染症、院內感染性肺炎(MSSA, MRSA和penicillin有感受性的*S. pneumoniae*)、社區感染性肺炎(MSSA和penicillin有感受性的*S. pneumoniae*)以及VREF感染症，另外2003年也核准用於*S. aureus* (MSSA和MRSA)感染的糖尿病足<sup>8</sup>。

Linezolid主要是藉由結合至50S次單元上的23S核糖體RNA (ribosomal RNA, rRNA)而抑制細菌的蛋白質合成。與quinupristin-dalfopristin不同的是linezolid在全身的穿透力良好，包括肺部、骨骼和腦脊髓液，因此可用於治療任何部位的VER感染(包括*E. faecium* & *E. faecalis*)。此外，與其他的VRE治療藥物相比，可以口服為其優點，對於需長期服藥的出院病人(如骨髓炎)而言是絕佳選擇。至於殺菌力方面，除了對penicillin有感受性的*S. pneumoniae*之外，linezolid對所有的GPC皆是扮演制菌的角色。

不良反應的部份以骨髓抑制最引人注意，症狀包括貧血、白血球減少、全血球減少及血小板減少等，由於發生機率與使用長短有關(大部分都發生在使用超過二星期以上)<sup>8,9</sup>，所以當患者長期服用linezolid或先前曾發生過骨髓抑制者，每個星期需監測病人是否有骨髓抑制的情形。至於其他的不良反應尚有週邊和眼睛神經病變(如視力衰退)，但以治療期超過

28天的患者較常見。藥物交互作用方面，linezolid具有輕微單胺氧化酶(monoamine oxidase)抑制劑的特性，若與大量酪胺酸併服，可能引起嚴重的高血壓，所以應衛教患者勿同時攝取含高酪胺酸之食物。

## (三)、Daptomycin (Cubicin®)

Daptomycin是新一類-lipopeptide類的抗生素，是由Streptomyces roseosporus發酵而研發出來，首於2003年獲得FDA核准用於治療複雜性皮膚和皮膚組織的感染，包括糖尿病足和褥瘡造成的潰瘍。Daptomycin最早是在1990年代初期由Eli Lilly所研發，當時使用的劑量是每12小時3 mg/kg，但臨床試驗期間發現有許多受試者發生肌酸激酶(creatine kinase)上升的現象，因此研發暫告中止；不過到了1997年，由於Cubist Pharmaceuticals Inc. 想要尋求治療抗藥性GPC之替代藥物，於是daptomycin才又受到重視。目前daptomycin所核准的有效菌種為：*S. aureus* (包括MRSA), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *E. faecalis* (具vacomycin感受性者)和viridans group streptococci。Daptomycin雖未經核准治療VRE，但體內和體外試驗都顯示daptomycin可有效對抗VRE (包括*E. faecium*, *E. faecalis*)且療效優異，因此近來醫學界都將此藥用於任何嚴重程度的GPC感染症，包括對現有已核准用於VRE感染藥物失效或產生抗藥性的患者，並建議使用高劑量(> 4 mg/kg)，如每24小時6-8 mg/kg<sup>8</sup>。

Daptomycin之作用機轉不同於其他

的抗生素，主要是依賴鈣離子(calcium-dependent)結合至細菌之細胞膜，使得鉀離子排出，導致細胞膜快速去極化，因而造成細胞內DNA、RNA和蛋白質的合成受到抑制。Daptomycin具有良好的組織穿透力，但目前尚無證據顯示其對中樞神經系統和骨髓感染之效益，此外，藥動學研究發現daptomycin穿透至炎性滲出液(inflammatory exudate)的能力只有68.4%，這可能與其高蛋白結合率有關，因為炎性滲出液中所含蛋白質較少<sup>9</sup>。另外值得注意的是daptomycin並不建議用於肺炎的患者，因為在一個社區性肺炎的研究中發現daptomycin之療效不若ceftriaxone，所以尚需更多的研究來加以證明daptomycin在肺炎治療上之效益<sup>8</sup>。殺菌力方面，daptomycin對所有的GPC都扮演著殺菌的角色，且由於daptomycin對細菌的毒殺作用仍會維持細菌本體的完整性，所以對於會產生毒素的病原菌有良好的治療效益，例如會產生毒性休克症候群(toxin shock syndrome)的group A streptococci和staphylococci等的嚴重感染，而且目前尚未發現有daptomycin的抗藥機轉<sup>8</sup>。

Daptomycin的不良反應與其他的抗生素類似，包括頭痛、下痢和發疹等。至於肌酸激酶上升的發生率在延長給藥間隔後已降低許多，但倘若患者同時服用可能造成肌病變(myopathy)的藥物，如HMG-CoA還原酶抑制劑時，應更加謹慎。

#### (四)、Tigecycline (Tygacil<sup>®</sup>)

Tigecycline是屬於glycylcycline類的抗生素，它是由tetracycline類的抗生素衍

生而來。在體外試驗顯示可有效對抗葛蘭氏陽性菌、陰性菌以及厭氧菌，尤其它對於penicillin或vancomycin抗藥性的GPC依然保持著它的抗菌活性。Tigecycline於2005年獲FDA核准用於治療有合併症的皮膚與皮膚軟組織感染以及有合併症的腹內感染，核准的有效菌種包括E. coli, K. oxytoca, K. pneumoniae, E. faecalis (限vancomycin感受性菌種)，S. aureus, (限methicillin感受性菌種)，S. anginosus group (包括S. anginosus, S. intermedius和S. constellatus), S. pyogenes和B. fragilis等<sup>10,11</sup>。Tigecycline的作用機轉如同tetracycline，會結合至細菌核糖體上的30S次單元以抑制蛋白質合成，但tigecycline的結合力是tetracycline的五倍，因此對抗藥性機轉的保護力提高，雖然FDA尚未核准用於治療VRE感染症，但根據動物試驗的結果顯示tigecycline對VRE應是有效的，此外，一項在韓國所做的研究也指出比起其他三種抗菌新藥，tigecyclin對VRE的活性更佳<sup>12</sup>，不過仍有待更多的臨床試驗結果佐證。

Tigecycline常見之不良反應以腸胃道方面為主，噁心與嘔吐分別佔30%和20%，所以為了減少腸胃道方面的副作用，將原可每日注射一次的tigecycline修正為每12小時注射一次。另外由於tigecycline之化學結構類似minocycline，所以對tetracyclines過敏者不可使用，另外也需注意光敏感性以及8歲以下的孩童可能造成永久性的牙齒變色問題。在穿透力方面，tigecycline可以廣泛分布於膽囊、肺

臟和結腸，但卻無法有效穿透至關節滑液和骨骼。

## 二、藥物選擇

針對VRE的感染症仍以quinupristin-dalfopristin和linezolid為首選，因為此兩種藥物在體內和體外都對腸球菌具有活性<sup>8</sup>。至於對vancomycin無效之MRSA，則依部位選擇，若是肺炎則建議linezolid，但相反地daptomycin不建議用於治療肺炎；若是血液感染且免疫缺乏的病人或是VRE、MRSA所導致的心內膜炎或骨髓炎，建議以殺菌性的抗生素為佳，如quinupristin-dalfopristin和daptomycin；linezolid則因其可口服，適用於需長期治療的出院患者；至於可能混合一種以上細菌所引起的嚴重感染症，則可考慮使用廣效性的tigecycline作為經驗性的單一藥物治療<sup>10</sup>。

## 伍、結語

雖然quinupristin-dalfopristin、linezolid、daptomycin和tigecycline對抗藥性GPC有著優異的療效，但核准用於治療VRE的只有quinupristin-dalfopristin和linezolid。至於teicoplanin雖然對VRE可能有效，但要考量Van A或Van B VRE之間可能存在交互抗藥性，因此對於VRE感染的病人應該優先考慮使用quinupristin-dalfopristin和linezolid<sup>8</sup>。另外如果可以找出感染源，則應該手術移除或引流，當有病人是VRE感染或菌落形成時，應該及時會診感染科專家。

從VRE的例子，我們知道在人類與細菌的這場戰爭中，人類再度面臨了威脅，雖然vancomycin可藉由抑制細胞壁而達到殺菌的目的，但腸球菌藉由其優異的突變能力，為自己打造了一條生存之道。新藥研發也許急具迫切性，但人類一味的濫用抗生素，終是造成此惡果的元兇，因此如何慎用抗生素、採行適當的感染管制措施才是根本之道。此外，腸胃道是VRE的主要來源，因此若能去除細菌菌落的移生，應對感染的預防有所助益。目前已有新一類的glycolipodepsipeptides抗生素—ramopalnin<sup>6,9</sup>，號稱可使腸胃道的VRE菌落去移生化(decolonization)，對VRE感染的高危險群患者而言也許是個福音。

## 參考資料：

1. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med* 2000; 342: 710-21.
2. Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant Enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1619-28.
3. Rice LB. Emergence of vancomycin-resistant Enterococci. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 183-7.
4. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall G. Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 686-707.
5. 葉國明、張峰義：萬古黴素抗藥性腸球菌。感控通訊 2001; 11: 173-9.

6. Patel R. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: iii13-iii21.
7. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 U.S. adult intensive care units. *Ann Intern Med* 2001; 135: 175-83.
8. Akins RL, Haase KK. Gram-positive resistance: pathogens, implications, and treatment options. *Pharmacother* 2005; 25: 1001-10.
9. Kauffman CA. Therapeutic and preventative options for the management of vancomycin-resistant enterococcal infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: iii23-iii30.
10. 陳昭姿：Tigecycline (Tygacil)-能廣泛反擊細菌抗藥性的抗生素。當代醫學 2006; 33: 727-30.
11. Smith KL, McCabe SM, Aeschlimann JR. Tigecycline: a novel glycylicycline antibiotic. *Formulary* 2005; 40: 245-254.
12. Lee do K, Kim Y, Park KS, et al. Antimicrobial activity of mupirocin, daptomycin, linezolid, quinupristin/dalfopristin and tigecycline against vancomycin-resistant enterococci (VRE) from clinical isolates in Korea (1998 and 2005). *J Biochem Mol Biol* 2007; 40: 881-7.

