

Vancomycin抗藥性 金黃色葡萄球菌（VRSA）

方啓泰 張上淳

國立臺灣大學醫學院附設醫院內科部感染科

前言

今年（1997年）六月，日本順天堂大學醫學部Hiramatsu醫師宣布首次由病患身上分離出vancomycin抗藥性金黃色葡萄球菌（vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA），其vancomycin最低抑菌濃度（minimum inhibitory concentration, MIC）為8mg/L，經美國CDC確認。這型菌株對vancomycin抗藥性的機轉，目前尚未完全瞭解。這位病患是一位四個月大的男孩，於1996年5月因MRSA外科部位院內感染，接受vancomycin治療，但對治療反應不理想。由於此型VRSA也屬於methicillin抗藥性金黃色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA），治療極為困難。目前已知日本10所大學醫院中，有6所分離出vancomycin MIC介於2-8mg/L之金黃色葡萄球菌菌株，由這些菌株很容易即可篩選出MIC是8mg/L的子群。此種heterogenous VRSA占MRSA菌株之比例，在這6所大學醫院中，竟高達5~22%。Hiramatsu醫師認為許多以vancomycin治療MRSA感染失敗之病例，可能和此類VRSA菌株有關，並建議治療MRSA感染時，應注意vancomycin MIC值，作為治療參考。

Hiramatsu報告之此類VRSA，嚴格而言，應稱為vancomycin低感受性菌株（依美國NCCLS之標準，vancomycin MIC ≤ 4 mg/L為susceptible, 8-16mg/L為intermediate, ≥ 32 mg/L為resistant）。臨床上若能維持vancomycin濃度在較高的治療濃度範圍（20~30mg/L），對這一類菌株可能仍可達到抑菌效果。但真正對vancomycin具強抗藥性菌株，亦即臨床上可達到的血中vancomycin最高容許濃度仍無法將其抑制者，雖尚未發現，但其出現之日恐怕亦已不遠。對 β -lactam及vancomycin同時具有抗藥性之金黃色葡萄球菌，目前可說是無藥可治。而且，金黃色葡萄球菌致病力遠大於腸球菌，甚至能侵襲免疫力正常的健康人，並且有高度的接觸傳染力。此種強抗藥性，強致病力，高傳染力之組合一旦出現，將是人類的噩夢。倘若我們沒有採取適當的對策，消弭禍患於將起之時，可預期未來可怕的景觀如下：首先，醫院中發生大規模VRSA群突發，由於缺乏有效藥物，病患大批死亡，隨後VRSA由醫學中心擴散至區域醫院及地區醫院，再進入社區。蜂窩組織炎、傷口感染無藥可治，全憑病人自身免疫力。外科手術之死亡率大增。整個局面將倒退回到六十年前

抗生素尚未發明的時代。

金黃色葡萄球菌抗藥性變遷的回顧

金黃色葡萄球菌一直都是傷口和軟組織感染的重要病原菌，並且具有侵入血流，引起敗血症、感染性心內膜炎，及轉移性病灶的致病力，死亡率甚高。1929年佛來明發現penicillin G，對金黃色葡萄球菌具有極佳殺菌效果，並且副作用極少，此一劃時代進展改變無數病患的命運，使大多數病患得以康復回家。蜂窩組織炎不再是可怕的疾病，戰場傷兵不再成批死於傷口感染。Penicillin G作用的機轉在經由抑制細菌細胞壁合成的重要酵素—transpeptidases，統稱為penicillin-binding protein，(PBP)而抑制細胞壁peptidoglycan的合成，使細菌死於滲透壓引起的膨脹及autolysis酵素的作用。一時，全球醫界瀰漫樂觀氣氛，似乎感染症的消失指日可待。然而，1950年代後期，抗藥性金黃色葡萄球菌大量增加，震撼醫界。這些抗藥性菌株大量分泌 β -lactamase分解penicillin G，而且這些 β -lactamase基因位於plasmid上，能由一菌株傳至另一菌株，傳播擴散極速。醫院再度充滿金黃色葡萄球菌感染患者。1956年vancomycin推出，能夠殺死這些penicillin G抗藥菌株。Vancomycin為一頗大分子，具一“口袋”，能包住尚未聚合的peptidoglycan之D-alanyl-D-alanine端，使PBP無法將之聚合為polymer，從而達到抑制細菌壁合成的效果。1960年methicillin及cephalothin先後推出，這些新藥能抗拒 β -lactamase的分解而把金黃色葡萄球菌殺死，迅速取

中華民國86年10月第七卷第五期

代了毒性較大的vancomycin，並暫時緩解了抗藥性的危機。接下來將近20年的時間，感染症課題轉移到革蘭氏陰性菌感染，而vancomycin使用則局限於對 β -lactamase過敏的患者。但到1970年代末，MRSA開始增加，在1980年代成為院內感染常見病原菌。MRSA能產生不受 β -lactam抑制的PBP (PBP2')，其基因mecA位於細菌chromosome上，幸而不會經plasmid傳遞。雖未造成爆發性大流行，但在醫院大量使用抗生素的選擇壓力之下，MRSA占院內感染病原菌的比例卻穩步成長，到1990年代末期，可說院內感染的金黃色葡萄球菌幾乎都是MRSA。MRSA並且也開始擴散到社區。對於MRSA，vancomycin仍是極有用的抗生素，但隨MRSA大量增加，vancomycin被大量使用。由於1980年代起，外科領域從事的體內植入物手術，例如人工關節、心瓣膜、節律器等，大量增加，隨之而來為methicillin抗藥性表皮葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*, MRSE) 感染增加，用於預防及治療的vancomycin用量也大為增加。在vancomycin大量使用的環境壓力下，常見致病菌出現vancomycin抗藥性只是早晚的問題而已。1980年代末，vancomycin抗藥性coagulase-negative staphylococci (VRCNS) 被報告，而vancomycin-resistant enterococci (VRE) 亦陸續增加，到1990代末已成為美國許多醫院的治療難題。VRE近年亦已傳入我國，至目前已有數例報告。VRE抗藥性基因有VanA、VanB、VanC三系統。具有VanA抗藥基因的VRE能合成不受vancomycin抑制的peptidoglycan。這些

菌株peptidoglycan成份由原來的D-alanyl-D-alanine 改變為D-alanine-D-lactate。有整組相關的基因 (*VanS*, *VanR*, *VanH*, *VanX* .) 使細菌能以改變成份的peptidoglycan precursor合成細胞壁。這整個vancomycin抗藥性機轉精微巧妙，顯然並非由隨機突變而來，VRE很可能是藉plasmid，由*Amycolatopsis orientalis* (vancomycin的合成者)等本就不受vancomycin抑制的species處獲得這些genes。令人憂慮的是，plasmid同樣可以把這組基因由VRE再傳給MRSA。*VanB*抗藥性機轉和*VanA*相似，而*VanC*之抗藥性則較弱。目前已知Hiramatsu此次報告之VRSA菌株不含*VanA VanB*基因。無論詳細機轉為何，抗藥性細菌的擴散速度，往往超乎我們的預期。因此，在禍患初起時，迅速的感染管制措施是非常重要的。

VRSA：挑戰與對策

避免一切非必要的vancomycin使用，是延緩VRSA出現的根本方法。vancomycin原則上不應作為外科例行預防性抗生素使用，不應作為pseudomembranous colitis之第一線治療藥物，不應用於局部灌洗，更不應用於畜牧業飼料添加物。當然，如果能研發出全新的抗菌藥物，抗藥性的危機可以立即緩解。然而，目前並無短期內能上市的新種類藥物。一些新的glycopeptides類藥物，由於作用機轉類似vancomycin，即使在某些菌株的測試中表現尚可，恐也非長久之策。對於非 β -lactam，非glycopeptides類antistaphylococcal agents之研發，仍需政府、學界及業界持

續之努力。

另一方面，我們也必須承認，過去60年由於倚賴便宜有效的抗菌藥物，對於需較高人力、行政成本的隔離措施，醫界一直未能給予應有的注重。由於醫院業務量大增，許多無菌操作之執行，亦因心態及實務上之各種問題，而出現瑕疵。但面對無藥可治的VRSA，若無法痛下決心做好無菌及隔離措施，將來付出之代價，可能無法計算。

如果感染管制做得徹底，使VRSA無法由一個病人傳至其他病人，則這位病人雖不幸死於VRSA，但火化後VRSA即消滅，不會危害到別人。至於帶菌者和因照顧VRSA而被移生的醫護人員，我們目前有mupirocin及其他外用消毒劑可以消除移生狀態。這樣的防治策略必須平時就建立好，第一例VRSA一出現立即予以圍堵，如此才會收效。等到出現VRSA群突發時，已錯失良機了。

防止金黃色葡萄球菌傳播的策略

金黃色葡萄球菌傳播的方式以接觸傳播為主，經由身體直接接觸或以物品媒介，從帶菌者(carrier)傳給其他宿主。醫護人員的雙手，是常見造成群突發的媒介。金黃色葡萄球菌亦可能經由飛沫傳播，在呼吸道分泌物帶菌的情形下，咳嗽飛沫可污染半徑一公尺的範圍。

金黃色葡萄球菌不能長期在健康的皮膚上移生，僅能暫時性地附著，可能係生態位置已為表皮葡萄球菌占據及其他微環境(microenvironment)因素之故。被污染的雙手，以消毒劑清洗後，即可除去金黃

色葡萄球菌。但金黃色葡萄球菌能長期在鼻孔、病變的皮膚（如因皮膚炎或其他皮膚疾病）及傷口上移生。由於人們常會不自覺的接觸這些部位，所以上述部位一旦被金黃色葡萄球菌移生，此人就可能身上各部位不定時的也帶有金黃色葡萄球菌，成為名符其實的帶菌散播者。部分健康成年人即可能是帶菌者，但下列四群病患的帶菌比例別特高：(1)接受胰島素注射之糖尿病患者(2)接受血液透析的病患(3)靜脈注射毒癮者(4)HIV陽性患者。可能和他們皮膚上經常會有傷口有關。

要言之，防堵金黃色葡萄球菌傳播之策略如下：

1. 對帶菌者之隔離。醫護人員接觸患者後立即消毒雙手，為基本動作。呼吸道分泌物帶菌的情形，應考慮採行呼吸道隔離措施。
2. 清除帶菌狀態。局部殺菌劑清洗皮膚，及以mupirocin塗抹帶菌的鼻孔，是有力的工具。皮膚科疾病及傷口應設法治癒之。
3. 實驗室檢體應嚴密處理，防止細菌外洩。

針對VRSA的具體院內感染管制措施

依國內一般教學醫院制度下各單位人員之權責，謹將VRSA一旦出現時應採取之防治措施建議如下。各醫療院所可依實際情況，作必要之調整。要言之，現在就應建立應變規範，使人員熟習。若等到VRSA群突發出現，則燎原之火已不可遏制矣！

直接照顧VRSA感染病患的住院醫師及主

治醫師

1. 帶有VRSA的病患，不論係帶菌狀態或已發生VRSA感染，應給予嚴格的接觸隔離，安排單人病房，並謝絕訪客。
2. 診查病人時應戴口罩、手套、頭套、穿隔離衣。嚴格實施看病後洗手。不要用自己的聽診器診查病人。而應使用該病室專用之聽診器。
3. 向家屬說明VRSA的危害性，勿讓家屬幫忙照顧病人，而由護士作全責護理(total care)。
4. 不要帶實習醫師和學生看VRSA病人。除非緊急狀況，非專責照護的醫護人員，不要幫忙做靜脈注射及其他護理工作。
5. 不要讓病人離開隔離室去照CXR或CT，以免VRSA擴散。若做EKG或照portable CXR，機器離開該病室後需立即消毒。
6. 對VRSA帶菌病患，應使用局部殺菌劑及mupirocin予以清除其帶菌狀態。
7. 有VRSA感染之死亡病患，應安排火化。

負責工作分配及病房管理的總醫師

1. 不要讓患有皮膚病、糖尿病、尿毒症的住院醫師或主治醫師照顧VRSA病患。
2. VRSA病患出院後，室內須作環境培養。在證實沒有VRSA污染之前，先不要急著進新病人。
3. 若住院醫師有VRSA移生，應暫停照顧病人而接受mupirocin治療。
4. 該病房單位若有臨床上未受感染之病人要求或必需轉至其他病房單位，應安排住進單人房，當作VRSA帶菌病患照顧，直到培養證實為陰性為止。

負責直接照顧VRSA病患的主護護士

1. 負責全責護理，包括抽血、靜脈注射等。執勤時需戴口罩、手套、頭套、穿隔離衣，透明塑膠面罩。抽痰時戴護目鏡。下班後應以消毒劑洗手及沐浴。
2. 檢體須用標明“Biohazard”袋包兩層，專人直接送達檢驗單位，絕不可使用氣送或以輸送箱送，以免打翻檢體造成細菌外洩。
3. 污染之床單被服、隔離衣等須以Biohazard袋包兩層，不可與其他病人的物品一起送洗。

病房護理長

1. 派沒有皮膚疾病、糖尿病、尿毒症的護士一對一照顧VRSA病患，不可兼照顧其他病人。
2. 病人須有專屬血壓計、聽診器、體溫計。病歷外表須標明“VRSA”。
3. 若護士有VRSA移生，應暫停照顧病人，接受治療。
4. 督導工友在VRSA病人出院後確實實施環境消毒及物品之去污、消毒滅菌。

檢驗醫學部

1. 疑有VRSA之檢體，應bypass檢體受理處，直接送交專人在biological safety cabinet進行培養。此cabinet應具有防止細菌外洩之設計，並備有消毒劑，且在處理此檢體時，應有兩位醫檢師，一位專責在cabinet內操作，一位負責遞送物品，以免造成細菌外洩。上述biological safety cabinet平時即應建立，以備不時之需。
2. 檢驗完畢之器械、耗材，不可隨意丟棄，須確實滅菌。

供應室

1. 被VRSA污染之被服應考慮燒毀。污染之器械應確實滅菌。
2. 應準備透明塑膠面罩，護目鏡等醫材供第一線醫護人員及在實驗室操作之醫檢師自我防護。

感染科醫師及感染管制護士

1. 指導VRSA感染之治療及VRSA帶菌狀態之清除。
2. 督導第一線醫護人員確實遵守隔離及消毒之規定。
3. 每兩週為全病房人員作nasal swab培養直到VRSA病人出院為止。一旦發現有VRSA移生的帶菌者即協助清除。病人出院後應採取適當之環境培養，偵測VRSA是否擴散。

醫院感染管制委員會

1. 督導各單位做好VRSA應變準備。
2. 若某病房或ICU發生VRSA院內傳播，有醫護人員發生移生，應考慮停收新病人，甚至關閉病房。

結 論

VRSA威脅迫在眉睫。誠然，上述隔離感管措施設想週到，但也必然會帶來一些作業上的不便，及短期內不符合成本效益的問題。健保給付也可能會有問題。在此呼籲政府和社會，必須要有遠大的目光，應儘速規定將VRSA列為需報告的傳染病，建立通報系統，確立其防治費用由國家支付，而非醫院自行吸收。

為避免VRSA提早到來，臨床醫師應避免一切非必要之vancomycin使用。畜牧業也應絕對避免將glycopeptides類抗生素

加入飼料的作法，以延緩動物身上 **vancomycin** 抗藥性的出現。最後，政府應獎勵藥廠研究發展嶄新的抗葡萄球菌藥物。以便一旦 **VRSA** 出現時，還有其他可供選擇的藥物得以使用。

參考文獻

1. Anonymous: Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin—Japan 1996. MMWR 1997; 46:624-6.
2. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al: Methicillin-resistant *staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 1997 (in press)
3. Anonymous: Interim guidelines for prevention and control of staphylococcal infection associated with reduced susceptibility to vancomycin. MMWR 1997; 46:626-35.
4. Noble WC, Virani Z, Cree RG: Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiol Lett 1992; 72:195-8.
5. Edmon MB, Wanzal RP, Pasculle AW, Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Perspectives on measures needed for control. Ann Intern Med 1996; 124: 329-34.
6. Walch CT, Fischar SL, Park IS, Prahalad M, Wu Z: Bacterial resistance to vancomycin: five genes and one missing hydrogen bond tell the story. Chem Biol 1996; 3:12-8.
7. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC): Recommendation for preventing the spread of vancomycin resistance. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16: 105-13.