

楊采菱

國家衛生研究院 臨床研究組

抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌[methicillin (或 oxacillin) resistant *Staphylococcus aureus*, 簡稱 MRSA 或 ORSA] 為近年來國際間最被注意的一種多重抗藥致病細菌[1]。不同的金黃色葡萄球菌株可製造不同毒素，引起皮膚、傷口、骨髓炎、肺炎及菌血症等各種感染。早期在 1940 年代，葡萄球菌之感染用 penicillin 即可治療，但此藥上市四年後即有對 penicillin 具抗藥性菌之報告。1960 年研發出 methicillin(甲氧苯青黴素，一種半合成青黴素之  $\beta$ -lactam 類抗生素)，且在同一年就發現了對 methicillin 有抗藥性之菌。1990 年代起金黃色葡萄球菌中對 methicillin 有抗藥性之比例開始上升，近幾年來更急速增加，尤其是自住院病人分離出之菌，國內情況亦是如此[2]。

醫療機構抗生素(如：fluoroquinolones)用藥增加是造成醫院 MRSA 增加原因之一[3]，MRSA 已是許多國家最常引起院內感染之革蘭氏陽性菌。由國家衛生研究院臨床研究組進行之「全國微生物抗藥性監測計畫(Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance; TSAR)」的數據顯示[4,5]，金黃色葡萄球菌為國內醫學中心及區域醫院病人最常見第二高之致病細菌，僅次於大腸桿菌。由這些醫院病人分離出的 MRSA 菌株，佔金黃色葡萄球菌的比率，在一般病房為 58%，在門診病人為 42%，在加護病房則高過 70%。而造成院內感染常見的金黃色葡萄球菌中亦有 70%以上是 MRSA。

MRSA 之產生是經金黃色葡萄球菌獲得一移動性的基因片段(mobile genetic element)，稱為 staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec)，而對 methicillin 產生抗性[6]。SCCmec 包含 mec 基因複合體(mec gene complex)和 ccr 基因複合體(ccr gene complex)。mec gene complex 跟 methicillin 抗藥性有關，ccr gene complex 跟 SCCmec 基因片段之移動性有關，這兩個 gene complex 又各有不同型。SCCmec 主型間的差異性主要在於其不同型 mec gene complex 與 ccr gene complex 之組合[7]，到目前為止有六種主型之 SCCmec (SCCmec types I to VI)及多種亞型(subtypes)被認定。近年來 MRSA 之分子流行病學研究除了 SCCmec 的分型，亦包含以脈衝電泳法(Pulsed-Field Gel Electrophoresis; PFGE)來探討此菌之去氧核糖核酸基因型(pulsotype)的相關性[8]，及以多位基因序列分析法(Multi Locus Sequence Typing; MLST)定序 MRSA 的 7 個內部基因，用以分辨其序列型別(Sequence type; ST)[9]。MLST 之 ST 及 SCCmec 型組合相同之菌，如：ST5;SCCmec type II 或 ST239;SCCmec type III，大部份各屬於其特定之 pulsotype 菌群，表示這些以 ST 及 SCCmec 組合之基因型的基因體大多類似。

由於 mec 基因所轉譯之蛋白質對  $\beta$ -lactam 類抗生素的親和性降低，導致 MRSA 對  $\beta$ -lactam 類抗生素幾乎全具抗性，包含所有青黴素類及頭孢子素類抗生素。而且 MRSA 菌對不同非  $\beta$ -lactam 類之抗生素亦具抗藥性，國內之 MRSA 亦是如此，從第二期至第四期 TSAR (2000 年-2004 年)的一千多 MRSA 菌株中，對非  $\beta$ -lactam 類抗生素 ciprofloxacin、erythromycin、gentamicin、tetracycline 及 trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT)具抗藥性之比率各佔 60%、89%、97%、72%、81%及 54%。近年來日本、美國及其他國家亦已發現了對用於治療嚴重 MRSA 感染病患的後線抗生素 vancomycin 已出現有具抗藥性之

金黃色葡萄球菌(vancomycin intermediate 或 resistant *S. aureus*，簡稱 VISA 或 VRSA)[10-11]，故 MRSA 是全球重視的多重抗藥菌。

1990 年代時，MRSA 在不同國家醫療機構引起住院病人院內感染之個案逐年增加，近年來許多國家也發現社區感染之個案遽增[12]，且有群突發案例發生，如美式足球隊員、監獄犯人等群體感染之事件[13-14]。但近年來醫院感染及社區感染個案之區分、定義、及其危險因子(risk factors)，包含病人與醫療機構接觸史等逐漸模糊，故原 hospital-acquired 及 community-acquired 簡稱 H-MRSA 及 C-MRSA 已被 hospital-onset 及 community-onset 或 hospital-associated 及 community-associated 所取代。

H-MRSA 及 C-MRSA 之表現型及基因型有許多相異之處。到目前為止，許多其他國家之 H-MRSA 多具 SCCmec types II 或 III，而 C-MRSA 則大多具 SCC mec type IV。C-MRSA 對上述之非  $\beta$ -lactam 類抗生素，尤其是 ciprofloxacin 及 SXT，較無抗藥性。另 C-MRSA 跟 H-MRSA 明顯不同之處是其毒素因子，過去以嚴緊定義判斷出之 C-MRSA 都帶有 PVL(Panton-Valentine leukocidin)毒素。PVL 是一種能破壞白血球之毒素，而被具有此 PVL 毒素 MRSA 感染之病狀，可從局部皮膚感染至嚴重疾病包含壞死性肺炎(necrotizing pneumonia)，甚至死亡[12]。我們從第二期與第三期 TSAR (2000 及 2002 年)MRSA 所做的研究，則發現國內 MRSA 主要之菌群為 ST239:SCCmec type III 及國外少見之 ST59:SCCmec type V，而這些 ST59:SCCmec type V 之菌種幾乎全具 PVL 毒素因子[15]。國內近年來報告 C-MRSA 個案亦多為具 PVL 毒性因子感染的孩童[16,17]。

鑒於 MRSA 在醫療界之重要性，國衛院與疾病管制局於 2006 年 12 月 13 日合辦一場 International MRSA Symposium，邀請了日本及國內感染症專家學者演講。國際知名研究 MRSA 的教授 Dr. Keiichi Hiramatsu，報告了 MRSA 在國際上醫院內外之感染現況，報告中 Dr. Hiramatsu 提到他們對自己醫學院學生及醫院看護人員所分離出具 methicillin 抗藥性凝固西每陰性葡萄球菌(methicillin resistant coagulase negative staphylococci; MRC-NS)的調查，發現大多具 type IV SCCmec。因 type IV SCCmec 是國際上 C-MRSA 的特性之一，Dr. Hiramatsu 認為這些 MRC-NS 可能是將其 SCCmec 傳給其他 methicillin 無抗藥性葡萄球菌的來源之一。另一位 Dr. Ken Kikuchi 也報告了日本之 MRSA 感染現況，包括有一 H-MRSA 菌種在多家日本醫院新生兒照護病房引起 neonatal toxic shock syndrome-like exanthematous disease 之菌種特性，他指出雖此 H-MRSA 菌種之基因型 (ST5:SCCmec type II)與美國之 H-MRSA 類似，但日本之菌種則多一致病因子(pathogenicity island)。Dr. Kikuchi 也報告了日本一家醫院發生具 C-MRSA 特性之菌所引起的新生兒群突發案例。

台大感染科張上淳主任及林口長庚醫院小兒感染科黃玉成主任各對國內成人及小孩社區 MRSA 感染現況之研究進行演講。張上淳主任指出國內之社區 MRSA 感染不止小孩個案有增加情形，在成人也有這樣的趨勢，雖然這些成人 C-MRSA 個案大多為皮膚及軟組織感染，但也有些是較嚴重的症狀，而且一些具 C-MRSA 特性之菌(ST59:SCCmec type IV 及 V)也在住院病人個案中分離出。黃玉成主任則指出引起國內小孩社區感染之主要 MRSA 菌種亦是 ST59：SCCmec type VT (SCCmec type V 之亞型)、且具 PVL 毒素因子，並大多對 clindamycin 及 erythromycin 具抗藥性，以分子流行病學分析亦發現這些 C-MRSA 菌株已擴散至醫院內。筆者則報告了從第一至四期 TSAR 計畫(1998-2004)之 MRSA 所做的表現型及基因型研究結果，亦發現住院病人之 MRSA 菌株雖然仍主要為 ST239:SCCmec type III，但此菌種佔住院病人 MRSA 之比率有減少情形。相對的，其他 MRSA 菌種(ST5:SCCmec type II 及 ST59:SCCmec type V)則有增加趨勢。這些不同基因型之 MRSA 對非~90 刀-lactam 抗生素之抗藥性亦明顯不同，舉例來說，ST239:SCCmec type III 之菌百分之百對 ciprofloxacin

有抗藥性，而 ST59:SCCmec typeV 之菌對 ciprofloxacin 則都無抗藥性。這些不同基因型 MRSA 之檢體來源分佈亦有差異。

因 MRSA 可移生(colonize)於人體不同部位，包含鼻腔內及皮膚上，MRSA 帶菌者(carrier)是造成此菌傳播之主要途徑。在醫院中，醫療工作人員亦可能因照顧帶此菌者或被此菌感染之病人，經由接觸或醫療器具將 MRSA 傳給其他病人，故醫院會對分離出 MRSA 之住院病人實施隔離與接觸防護(contact precaution)等感染控制措施[18,19]。此研討會中台大感染科王振泰醫師針對疾病管制局之「多重抗藥菌主動監測及隔離措施」研究計畫初步結果進行報告，強調國內住院病人 MRSA 之高帶菌率，故醫護人員是防止與控制 MRSA 在醫院內傳播之主要環結。

總結，此研討會指出 MRSA 在國內醫院及社區都是常見多重抗藥菌，且其流行病學亦在改變，此現象已有一些文獻報導[15-17,20,21]，包含過去認為是具 C-MRSA 特性之菌群已可從住院病人(包含院感病患)分離出。而為何某 MRSA 菌群在增加，如何增加，其主要帶菌者、環境因素、傳播途徑及國內 MRSA 菌基因型之特性等，都值得更進一步探討。此研討會計有 200 多位國內感染科醫師專家及研究學者、感控護理人員及工作人員參加，提高國內相關醫療人員對 MRSA 流行病學及抗藥性之瞭解，希望可做為治療方式及用藥選擇之參考，亦可利於制定感控與公共衛生防治上更嚴警措施之參考根據。

## 參考文獻

- 1.Chambers HF: The changing epidemiology of Staphylococcus aureus? Emerg Infect Dis 2001; 7:178-82.
- 2.Chang SC, Sun CC, Yang LS, et al: Increasing nosocomial infections of methicillin-resistant Staphylococcus aureus at a teaching hospital in Taiwan. Int J Antimicrob Agents 1997;8:109-14.
- 3.Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P, et al: Fluoroquinolone use and methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. Clin Infect Dis 2006;42:778-84.

4.何曼德, McDonald

LC, 楊采菱等: 1998 年台灣地區之抗生素抗藥監測。感  
控雜誌 2000;10:277-93。

5.McDonald LC, Lauderdale TL, Shiau YR, et al:

The status of  
antimicrobial

resistance in Taiwan among Gram-positive pathogens: the Taiwan Surveillance  
of Antimicrobial Resistance

(TSAR) Program, 2000. Int J Antimicrob Agents  
2004;23:362-70.

6.Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, et al: The

emergence and  
evolution of

methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol  
2001;9:486-93.

7.SCCmec Home page. <http://www.staphylococcus.net>.

8.McDougal LK, Steward CD, Killgore GE, et al:

Pulsed-field

gel electrophoresis

typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates  
from the United

States: establishing a national

database. J Clin Microbiol 2003;41:5113-20.

9.Enright MC, Day NP, Davies CE, et al: Multilocus sequence typing

for

characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones  
of

*Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2000;38:1008-15.

10.Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a

new model of antibiotic resistance. Lancet Infect Dis 2001;1:147-55.

11.Chang S, Sievert DM, Hageman JC, et al: Infection with

vancomycin-resistant

*Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance

gene. *N Engl J Med*  
2003;348:1342-7.

12. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003;9:978-84.

13. Kazakova SV, Hageman JC, Matava M, et al:  
A clone of  
methicillin-resistant  
*Staphylococcus aureus* among professional football players. *N Engl J Med*  
2005;352:468-75.

14. Aiello AE, Lowy FD, Wright LN, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among US prisoners and military personnel: review and recommendations for future studies. *Lancet Infect Dis* 2006;6:335-41.

15. Chen FJ, Lauderdale TL, Huang IW, et al:  
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1760-3.

16. Wang CC, Lo WT, Chu ML, et al: Epidemiological typing of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from children in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2004;39:481-7.

17. Chen CJ, Huang YC, Chiu CH, et al: Clinical features and genotyping analysis of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Taiwanese children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:40-5.

18. 陳麗婷，秦登峰，謝士明等：抗藥性金黃色葡萄球菌感染管制措施之探討。  
感控雜誌 2002;10:308-14。

19. Garner JS and the Hospital Infection Control

Practices

Advisory Committee:

Guideline for

Isolation Precautions in Hospitals Part II. Recommendations for Isolation

Precautions in Hospitals. Centers for Disease Control: 2005.

[http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl\\_isolation\\_ptII.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_isolation_ptII.html).

20. Huang YC, Su LH, Wu TL, et al: Changing

molecular

epidemiology of

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates from a

teaching

hospital in Northern Taiwan. *J Clin Microbiol* 2006;44:2268-70.

21. Wang JT, Fanc CT, Chen YC, et al: Staphylococcal cassette

chromosome *mec* in

MRSA,

Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2007;13:494-7.