

Fusidic acid眼藥膏治療 新生兒methicillin抗藥性 金黃色葡萄球菌結膜炎之評估

邱南昌^{1,2} 姜秀子² 莊意芬³ 黃富源^{1,2}

¹ 馬偕紀念醫院小兒科 ² 感染管制委員會 ³ 省立桃園醫院感染管制委員會

本研究乃評估 fusidic acid 眼藥膏應用於新生兒 methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 結膜炎患者之治療效果。研究對象為 1997 年一月至十二月在本院出生或住院之新生兒眼部膿樣分泌物經細菌培養證實為 MRSA 者。病童皆予以隔離，並做(1)鼻腔、(2)腋下及腹股溝皮膚皺褶處、(3)臍部和(4)保溫箱壁之細菌培養。Fusidic acid 眼藥膏為一天點兩次，治療三天後再做眼部細菌培養，若未再分離出細菌則治療七天後停藥；若仍有 MRSA 者繼續 fusidic acid 眼藥膏治療，每隔七天做一次眼部細菌培養，直到 MRSA 消失或是症狀惡化而更改為其他藥物治療，或是出院而眼部分泌物消失。其他部位長出 MRSA 者亦給予處理。有 26 位新生兒之眼部培養出 MRSA。分離出之 MRSA 做 fusidic acid 敏感試驗，敏感率為 96.3%。17 位病童在住院期間成功的自結膜處消除了 MRSA，成功率為 65.4%。21 位病童 (80.8%) 自鼻腔、13 位病童 (50.0%) 自皮膚皺褶處、11 位病童 (42.3%) 自臍部、4 位病童 (15.4%) 自保溫箱壁分離出 MRSA。成功組由其他部位分離出 MRSA 的比例較失敗組低。MRSA 雖對 Fusidic acid 具高敏感性，但若病人身上其他部位或密切接觸之環境同時有 MRSA 存在，則可能導致院內結膜感染之治療失敗。(感控雜誌 1999;9:1-8)

關鍵字： fusidic acid、methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌、結膜炎。

民國87年10月20日受理
民國87年12月14日修正
民國87年12月30日接受刊載
聯絡人：邱南昌

聯絡地址：台北市中山北路二段92號
馬偕紀念醫院小兒科
聯絡電話：(02)25433535

前 言

眼部感染約佔兒科院內感染的 5%，其中以結膜炎最為常見 [1,2]。新生兒是院內感染結膜炎最好發的年齡群 [3]。新生兒院內感染結膜炎的好發率為每千名活產新生兒中有三至九位 [4,5]。造成院內急性結膜炎常見的菌種包括葡萄球菌、肺炎球菌、化膿性鏈球菌、流行性感嗜血桿菌和砂眼披衣菌等 [2,3,6]。methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 是最常見的院內感染菌種之一，它時常造成新生兒院內感染之群突發。許多新生兒葡萄球菌結膜炎就是由 MRSA 所造成，然而大部分的眼用抗生素藥劑對 MRSA 卻無效。

實驗室中 fusidic acid 具廣效的抗革蘭氏陽性菌作用，對金黃色葡萄球菌有良好之抗菌力，即使是 MRSA 也同樣有效 [7]。Fusidic acid 眼藥膏 (Fucithalmic[®]) 已證實可安全使用在新生兒結膜炎 [8]。我們嚐試以 fusidic acid 眼藥膏應用於新生兒 MRSA 結膜炎之患者，評估其治療和預防院內感染的效果。

材料與方法

自 1997 年一月至十二月，凡是在本院出生或住院之新生兒若有眼部膿樣分泌物且經細菌培養證實為 MRSA 感染者即列入研究對象。

分離出來之 MRSA 菌株做 fusidic acid disk 敏感試驗，若抑菌範圍直徑小

於 14 毫米認定為無效 (resistant)，若抑菌範圍直徑大於 22 毫米認定為有效 (sensitive)，抑菌範圍直徑介於兩者之間則認定為部分無效 (intermediate resistant)[9]。

我們通知家長並爭取得到家長的同意後給予 fusidic acid 眼藥膏治療。眼藥膏的使用方法為一天兩次，點雙眼，先點分泌物較少側再點分泌物較多側。病童皆予以隔離，並做(1)鼻腔、(2)腋下及腹股溝皮膚皺褶處、(3)臍部和(4)保溫箱壁之細菌培養。

Fusidic acid 眼藥膏治療三天後再做眼部細菌培養，若未再分離出細菌則治療七天後停藥；若仍有 MRSA 者繼續 fusidic acid 眼藥膏治療，每隔七天做一次眼部細菌培養，直到 MRSA 消失，或是症狀惡化而更改為其他藥物治療。治療未滿七天或已超過一週但 MRSA 仍未消失但病童已可出院，則讓家長帶 fusidic acid 眼藥膏回家繼續點藥至治療滿七天或症狀消失，再由門診追蹤決定是否需要繼續治療。若追蹤之眼部細菌培養，除了 MRSA 外還同時長出其他細菌，視菌種需要可再加上其他抗生素眼藥一起治療。接受 fusidic acid 眼藥膏治療之病童，於用藥之隔日、第三天、第五天、第七天和之後每七天皆觀察病患眼部症狀改善情形及有無不良反應並記錄之。

若病童之鼻腔培養出 MRSA，也使用 fusidic acid 眼藥膏塗抹。若皮膚皺褶處或臍部培養出 MRSA，則以 hexachlorophene (PhisoHex[®]) 洗澡。若保溫箱壁培養出 MRSA，則更換保溫

箱。眼部持續有 MRSA 之病童也每七天繼續做鼻腔、皮膚皺褶處、臍部和保溫箱壁的細菌培養。身體其他部位若懷疑有細菌感染，隨時做必須的細菌培養。

收集病童資料後，依照追蹤之眼部細菌培養，住院期間 MRSA 消失者或住院未滿七天但第二次眼部細菌培養 MRSA 已消失且不再有分泌物者歸為成功組，住院期間 MRSA 持續存在者或住院未滿七天且第二次眼部細菌培養 MRSA 持續存在者歸為失敗組。原已治療成功但在住院期間又再出現眼部膿樣分泌物者，若再培養出 MRSA 則稱之為復發，也歸於失敗組。以費歇準確檢定 (Fisher exact test) 及 Mann-Whitney-Wilcoxon 檢定比較成功組和失敗組，分析兩者差異之項目。

結 果

在此調查期間共有 26 位新生兒之眼

部培養出 MRSA。有 112 件檢體培養出 MRSA，包括 44 件檢體乃由眼部分泌物培養出。有 107 株分離出之 MRSA 做了實驗室抗生素敏感試驗，其中僅 4 株為 fusidic acid 無效，敏感率為 96.3%。有 43 株眼部分離出之 MRSA 做了 fusidic acid 敏感試驗，其中 2 株為無效，敏感率為 95.3%。

有 17 位病童在住院期間成功的自結膜處消除了 MRSA，成功率為 65.4%。其餘 9 例病童歸之於失敗組，皆住院超過七天，其中包括一例為 MRSA 消失後七天再復發。失敗組在門診追蹤時發現結膜炎都改善，眼部之分泌物皆消失；當中有 3 例門診再做的眼部細菌培養已無 MRSA，其餘 6 例則症狀消失但並未再做細菌培養。

比較成功組和失敗組其性別、出生體重、住院病房、眼部感染時已住院之天數等項目皆無明顯差異存在（表一）。追蹤

表一 成功組和失敗組基本資料之比較

		成功組	(17名)	失敗組	(9名)	p 值
性別	男	9	52.9 %	6	66.7 %	0.402
	女	8	47.1 %	3	33.3 %	0.402
出生體重	≤ 1,000 公克	4	23.5 %	1	11.1 %	0.420
	1,001 ~ 1,500 公克	4	23.5 %	3	33.3 %	0.841
	1,501 ~ 2,500 公克	6	35.3 %	3	33.3 %	0.635
	≥ 2500 公克	3	17.6 %	2	22.2 %	0.792
病房	加護病房	7	41.2 %	6	66.7 %	0.205
	一般病房	10	58.8 %	3	33.3 %	0.205
感染 MRSA	範圍 (天)	10 ~ 66		4 ~ 22		
結膜炎時已						
住院之天數	平均 (天)	23.6		13.9		0.241

期間有 6 位成功組病童眼部分泌物培養出其他菌種，佔 35.3%；失敗組則有 2 位眼部分泌物培養出其他菌種，佔 22.2%。其他菌種包括 methicillin 有效之金黃色葡萄球菌、coagulase 陰性葡萄球菌、腸球菌、*Corynebacter* spp.、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Acinetobacter* spp. 等。

這些新生兒 MRSA 結膜炎之患者有相當高的比例身上其他部位或密切接觸之環境中同時有 MRSA 存在。有 21 位病童 (80.8%) 也自鼻腔分離出 MRSA，13 位病童 (50.0%) 自皮膚皺褶處分離出 MRSA，11 位病童 (42.3%) 自臍部分離出 MRSA，4 位病童 (15.4%) 自保溫箱壁分離出 MRSA。比較成功組和失敗組由其他部位分離出 MRSA 的比例，雖然成功組之比例都較低，但各項之 p 值皆大於 0.05，不過其中鼻腔和臍部之 p 值較小，分別為 0.09 和 0.08(表二)。

討 論

Fusidic acid 是一種具類固醇結構但無 glucocorticoid 效果的抗生素 [10]。此藥干擾 translocase 而抑制蛋白質的生成 [11]，主要能抑制革蘭氏陽性菌，例如金黃色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、*Clostridium* spp. 和 corynebacteria 等。對鏈球菌僅有中度抑菌效果，革蘭氏陰性菌則通常無效。Fusidic acid 的最大臨床應用乃是用來對抗葡萄球菌，尤其是 MRSA。Fusidic acid 的另一特性在於抗藥性的產生比例相當低，丹麥和英國在使用此藥二十年後抗藥性的比例仍維持在僅百分之一至二 [12,13]。

Fusidic acid 眼藥膏點眼後可在眼部保持有效濃度達十二小時以上，所以可一天使用兩次 [14]。此眼藥膏用來治療角膜炎及結膜炎有不錯的效果，尤其是葡萄球菌感染時 [15-17]。Fusidic acid 會干擾介白質 (interleukins) 的產生和 T 細胞的活化，若以口服或靜脈投予在眼部也有良好的通透性，故可用來治療眼內炎 [18-20]。Fusidic acid 應用於表皮感染時，有和 mupirocin 類似的效果 [21]。

表二 成功組和失敗組眼部以外其他部位分離出 MRSA 之比較

	總計 (26名)	成功組 (17名)	失敗組 (9名)	p 值
鼻腔	21 80.8 %	12 70.6 %	9 100.0 %	0.094
皮膚皺褶處	13 50.0 %	7 41.2 %	6 66.7 %	0.205
臍部	11 42.3 %	5 20.4 %	6 66.7 %	0.079
保溫箱壁	4 15.4 %	2 11.8 %	2 22.2 %	0.431
兩部位或以上	17 63.4 %	9 52.9 %	8 88.8 %	0.098
眼部以外皆無	3 11.5 %	3 17.6 %	0 0.0 %	0.262

在本研究中所培養出的 MRSA，依據敏感試驗大於 95% 以上 fusidic acid 為有效，但以 fusidic acid 眼藥膏治療之結膜炎病患卻只有近三分之二歸之於成功組。檢討兩者有這麼大差異的原因，最主要應是這些住院的新生兒除了眼部以外身體其他部位或密切接觸的環境裡也存在著 MRSA，即使眼部暫時去除了原先存在的 MRSA 也很容易再度被污染。比較成功組和失敗組可發現前者同時在鼻腔、皮膚皺褶處、臍部和保溫箱壁分離出 MRSA 之比例皆低於後者。雖然其差異尚不足以達到統計上的差異，如果病例數增加就較有可能會顯示出統計上的意義。儘管我們已經採取各種辦法來去除這些眼部以外地方的 MRSA，但顯然成效仍然未盡理想。

針對身體各部位存在之 MRSA，hexachlorophene 對新生兒可能有神經毒性故不建議常規使用於洗浴，但可用於已有 MRSA 之病童 [22]，其他藥物如 chlorhexidine 用於洗浴之安全性及有效性仍待評估。以 mupirocin 藥膏塗抹鼻腔是否會比以 fusidic acid 塗抹有明顯之療效仍有爭議，但即使用 mupirocin 也可能未能根除帶菌狀況，或許有時需考慮加上口服或注射之抗生素幫忙 [23]。新生兒之保溫箱也可能是細菌的污染源。平時每日給新生兒洗澡時，應同時以清水及 75% 酒精擦拭保溫箱內部。若更換保溫箱時，換下來保溫箱需將零件卸下，以清水清洗後，再以 75% 酒精噴拭消毒；保溫箱箱壁則以 0.01 ~ 0.05% 之漂白水擦拭。也有可能因部分病患治療的時間

尚不夠久即出院，以致於 fusidic acid 眼藥膏治療之效果尚未符合成功組之定義，因而將失敗的比例提高。歸於失敗組的出院病童在門診追蹤時發現結膜炎都能改善且最後皆消失，或許是因為已離開醫院這個高傳染危險區之故。

結 論

Fusidic acid 對分離出來的絕大部分 MRSA 株在敏感試驗時有效。但 fusidic acid 眼藥膏對於住院新生兒 MRSA 結膜炎之治療能否成功，可能則需視能否將同時存在於身體其他部位或密切接觸環境之 MRSA 也去除。早期發現 MRSA 在身體各部位的感染或移生，將病患予以隔離，醫護人員嚴格遵守接觸病人前後洗手之規定，是消除 MRSA 結膜炎重要的措施。

參考文獻

1. Ford-Jones EL, Mindorff CM, Langley JM, et al: Epidemiologic study of 4,684 hospital-acquired infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 668-75.
2. Syed NA, Hyndiuk RA: Infectious conjunctivitis. *Infect Dis Clin North Am* 1992; 6: 789-805.
3. Baum JL: Current concepts in ophthalmology. Ocular infections. *N Engl J Med* 1978; 299: 28-31.
4. Stenson S, Newman R, Fedukowicz H: Conjunctivitis in the newborn: observations on incidence, cause, and prophylaxis. *Am J Ophthalmol* 1981; 13: 329-34.
5. Armstrong JH, Zacarias F, Rein MF: Ophthalmia neonatorum: a chart review. *Pediatrics* 1976; 57: 884-92.
6. de Toledo AR, Chandler JW: Conjunctivitis of the newborn. *Infect Dis Clin North Am* 1992; 6: 807-13.
7. Verbist L: The antimicrobial activity of fusidic acid. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25, Suppl B: 1-5.
8. Holt DE, Babu NM, de Louvois J: Topical antibiotics in newborn conjunctivitis. *J Hosp Infect* 1991; 17: 321-2.

9. Toma E, Barriault D: Antimicrobial activity of fusidic acid and disk diffusion susceptibility testing criteria for gram-positive cocci. *Am Soc Microbiol* 1995; 33: 1712-5.
10. von Daehne W, Godtfredsen Wo, Rasmussen PR: Structure-activity relationships in fusidic acid-type antibiotics. *Adv Appl Microbiol* 1979; 25: 95-146.
11. Tanaka N, Kinoshita T, Masukawa H: Mechanism of protein synthesis inhibition by fusidic acid and related antibiotics. *Biochem Biophys Res Commun* 1968; 30: 278-83.
12. Faber M, Rosdahl TV: Susceptibility to fusidic acid among Danish *Staphylococcus aureus* strains and fusidic acid consumption. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 Suppl B: 7-14.
13. Shanson DC: Clinical relevance of resistance to fusidic acid in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 Suppl B: 15-21.
14. Hansen S: Intraocular penetration of fusidic acid with topical fucithalamic. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1985; 10: 329-31.
15. Hvidberg J: Fusidic acid in acute conjunctivitis. Single-blind, randomized comparison of fusidic acid and chloramphenicol viscous eye drops. *Acta Ophthalmol* 1987; 65: 43-7.
16. van Bijsterveld OP, el Batawi Y, Sobhi FS, et al: Fusidic acid in infections of the external eye. *Infection* 1987; 15: 16-9.
17. Tabbara KF, Antonios S, Alvarez H: Effects of fusidic acid on staphylococcal keratitis. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 136-9.
18. Bendtzen K, Vesti-Nielsen N, Petersen J, et al: Treatment of chronic endogenous uveitis with fusidic acid. *Lancet* 1991; 337: 552-3.
19. O'Brien CJ, Kyle GM: Metastatic *Staphylococcus aureus* endophthalmitis: a case report. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 189-91.
20. Kanski JJ: Treatment of late endophthalmitis associated with filtering blebs. *Arch Ophthalmol* 1974; 91: 339-43.
21. Morley PA, Munot LD: A comparison of sodium fusidate ointment and mupirocin ointment in superficial skin sepsis. *Curr Med Res Opin* 1988; 11: 142-8.
22. Johnson JD, Malachowski NC, Vosti KL, et al: A sequential study of various modes of skin and umbilical care and the incidence of staphylococcal colonization and infection in the neonate. *Pediatrics* 1976; 58: 354-61.
23. Pujol M, Pena C, Pallares R, et al: Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med* 1996; 100: 509-16.

Fusidic Acid Eyeointment in Treatment of Nosocomial Neonatal Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Conjunctivitis

Nan - Chang Chiu^{1,2}, Hsiu - Tzy Chiang²,
Yih - Fen Chuang², Fu - Yuan Huang^{1,2}

¹Department of Pediatrics, ²Infectious Control Committee, Mackay Memorial Hospital, Taipei.

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is one of the most common and troublesome pathogens in neonatal care units. MRSA is resistant to many topical antibiotic preparations for ophthalmic usage. Fusidic acid interferes with the translocation of mRNA to ribosomes and can be employed to treat *Staphylococcus aureus* infections. This study was to investigate the efficiency of fusidic acid eye-ointment in treating neonates with nosocomial MRSA conjunctivitis. From January to December 1997, hospitalized neonates with MRSA conjunctivitis were included into this study. Swabs from nasal cavities, axillary and inguinal skin folds, umbilicus, and incubator wall were sent for culture. Fusidic acid eye-ointment was applied, then ophthalmic and other site cultures repeated three days later. When MRSA was isolated again, these cultures were repeated seven days after the topical application and the therapy continued, otherwise discontinued. When other pathogens were isolated from the eye discharge other appropriate topical ophthalmic antibiotics were applied. Fusidic acid eye-ointment were given till no MRSA was isolated from the eye discharge. Twenty-six neonates had MRSA isolated from eye discharges. Total of 112 specimens yielded MRSA including 44 from the eye discharge. In vitro susceptibility of fusidic acid for MRSA was 96.3% (103/107). MRSA was eradicated from eyes in 17 patients (65.4%). Twenty-one patients (80.8%) also had MRSA isolated from nose, 13 (50.0%) from skin folds, 11 (42.3%) from umbilicus, and 4 (15.4%) from incubator. Patients in whom conjunctival MRSA was successfully eradi-

cated had lower concomitant extra-ophthalmic MRSA colonization than those who failed to have the MRSA eradicated, i. e. in nose (70.6% vs 100.0%), skin folds (41.2% vs 66.7%), umbilicus (29.4% vs 66.7%), and incubator (11.8% vs 22.2%). Fusidic acid is effective against MRSA in vitro. However, fusidic acid eye-ointment may not eradicate ophthalmic MRSA. Extra-ophthalmic MRSA colonization or environmental contamination plays an important role for the failure of eradication.(Nosocom Infect Control J 1999;9:1-8)

Key words: fusidic acid, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, conjunctivitis