

Methicillin抗藥性金黃色葡萄球菌對 mupirocin之抗藥性

林秀真 王志堅¹

台北醫學院附設醫院小兒科 ¹三軍總醫院感染管制委員會

前 言

在院內感染中，由金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*; *S. aureus*) 所造成的感染仍是造成高死亡率及高罹病率的重要原因之一。尤其是由methicillin抗藥性金黃色葡萄球菌(MRSA)所造成的感染更是目前院內感染控制上一個頭痛的問題。因為目前在全世界的院內感染統計上，由MRSA所造成的感染有增加的趨勢。例如：Prout[1]指出由MRSA所造成的菌血症由1987年的4.4%增加為1990年的38.6%。另外，臨床分離出來的*S. aureus*更有40%是MRSA。在三總，MRSA在臨床分離出的*S. aureus*中更高達70~80%。所以，如何防治MRSA成為一個重要的課題。

而有關鼻腔所移生 (nasal colonization) 的*S. aureus*與由*S. aureus*所造成的院內感染之間的流行病學關係，約在30年前就已經有這種觀念了。Casewell及Hill[2]指出在有*S. aureus*的鼻腔帶菌者，其外科傷口而造成菌血症中有47%至89%與鼻腔中之*S. aureus*的噬菌體分型(phage type)相同。Luzar[3]甚至指出在使用continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)病人身上，有*S. aureus*鼻腔帶菌者其感染

率比無鼻腔帶菌者高4倍。而在醫院內，由有*S. aureus*鼻腔帶菌之醫護人員再經其手部傳播，是造成院內感染的重要途徑之一。所以，若能消除*S. aureus* (尤其是MRSA)的鼻腔帶菌率，應可有效地降低*S. aureus*之院內感染。

在以往，有人嘗試使用注射或口服rifampicin，但因在治療後一個月內就會產生抗藥性。所以又有人嘗試用chlorhexidine及“Naseptin” cream (chlorhexidine hydrochloride 0.1%加上neomycin sulfate 0.5%)，但結果仍無法令人滿意。至目前為止，在降低MRSA的鼻腔帶菌率上，仍以mupirocin為最有效的方法。

Mupirocin的作用機轉及其在臨床上的應用

Mupirocin是*Pseudomonas fluorescens*之產物，它可對抗staphylococci (葡萄球菌，包括MRSA)，streptococci (鏈球菌)，及一些革蘭氏陰性細菌。它的作用機轉是可抑制細菌的isoleucyl t-RNA synthetase。但mupirocin並不適宜經由全身的(systemic)的使用，因為在全身使用時極易被代謝成不活性的monic acid。就因為它有此特性，所以很適合用在局部

的 (topical) 治療上。在早期時 mupirocin 的製劑是以 polyethylene glycol 為基底，但因其於鼻腔內易造成刺激性，所以現在改成以 white soft paraffin 及 glycerin ester 為基底作鼻腔內用劑。目前，在全世界有超過 15 個以上的國家已廣泛地使用之。

至於 mupirocin 的清除率 (eradication rate) 有多高呢？根據美國的報告 [4]，鼻腔塗抹 mupirocin (1 天 2 次，共 5 天) 後，則鼻腔帶菌率迅速減少 91%，且在使用 mupirocin 後 4 週，仍有 82% 為鼻腔不帶 *S. aureus* 者。而英國研究 [5] 在 MRSA 群突發中，用 mupirocin 治療 1,510 個病例，其清除率高達 97.1%。

因為 mupirocin 之作用機轉是獨特的，所以與其他的抗生素之間並不會產生交叉抗藥性 (cross-resistance)。而且，*S. aureus* 的抗藥性基因之自然發生率為 1×10^{-9} 。這種特性對於其在臨床的治療應用上是相當有利的，但隨著 mupirocin 之使用頻率增加，尤其是用在長期病人上，使得 MRSA 對 mupirocin 之抗藥性出現，尤其是 high-level resistance 更令人擔憂。

Mupirocin 是一種抑制性 (bacteriostatic) 的藥物，它的殺菌活性會被 pH 值及菌量 (inoculum size) 所影響。在 $\text{pH} \leq 5.5$ 的酸性皮膚上，它的最低抑菌濃度值 (MIC) 會略微降低且增加殺菌性效果 (bacteriocidal) [6]。目前市面上有二種劑型：一種是 Bactroban (在 polyethylene glycol base 中含 2% 之 mupirocin)，另一種為 Bactroban nasal，是 mupirocin calcium ointment。在實驗室中，resistance 的定義是 $\text{MIC} \geq 4 \mu\text{g/mL}$ (broth dilution 或 agar dilution)

或是在含 $5 \mu\text{g}$ 的 disk 中抑制環大於 14mm 。而 low-level resistance 是 $\text{MIC} < 100 \mu\text{g/mL}$ ，high-level resistance 是 $\text{MIC} > 500 \mu\text{g/mL}$ 。

S. aureus 對 mupirocin 抗藥性的產生與病人之前使用過 mupirocin，特別是長期使用 mupirocin (數週至數個月) 的病人身上特別容易出現 [7]。更有報告指出此種抗藥性菌種在病人停止使用 mupirocin 後在數個月後仍可在病人身上發現此菌種 [8]。

在英國 1990 年發現 7,137 株 *S. aureus* 中有 0.3% (23 株) 對 mupirocin 有抗藥性，而其中有 4 株為 high-level resistance 菌種。至於 1,083 株 coagulase-negative staphylococci 中，有 3% 為抗藥性菌株。美國在 1991 年的統計，則有 1% 的 *S. aureus* 為抗 mupirocin 菌種。

Mupirocin 之抗藥性機轉

Mupirocin 的作用機轉是在用藥後，它可經被動擴散通過細菌的細胞膜，與 isoleucyl tRNA synthetase 結合而干擾細菌的蛋白質合成。

在 high-level resistance 的 *S. aureus* 菌種中，它應有一抗藥性基因位於質體 (plasmid) 上，此基因可控制生成一變形的 isoleucyl tRNA synthetase，使 mupirocin 無法與此變形的 synthetase 結合而不能作用。而在 low-level resistance 的菌種中，則找不到此種變形的 isoleucyl tRNA-synthetase，它是經由基因的點突變 (point mutation) 或多點突變 (multiple mutation)，使得 synthetase 的結構作稍許的改變而與 mupirocin 的結合力稍微下降來產生抗藥性

[9]。控制原來的及變形的isoleucyl tRNA synthetase之基因都稱為*ile S*，一為*ile S-1*，另一為*ile S-2*，二基因之間有57%的相同性，所以Gilbert已發展出一種探針(probe)可用來偵測*ile S-2*基因的存在[10]。而在分子生物學方面，low-level resistance較穩定，但high-level resistance菌種則可將抗藥性基因由donor菌株傳送至recipient菌株，使得原來對mupirocin有感受性的*S. aureus*變成high-level resistance的*S. aureus*。Mupirocin的抗藥性基因不只存在於MRSA中，MSSA、coagulase-negative staphylococci、enterococci、甚至gram-negative的桿菌都具有，已有研究顯示此抗藥性基因可在*S. aureus*及coagulase-negative staphylococci中相互傳送，但在*S. aureus*及enterococci之間的傳送則尚未被發現。但目前發現，某些low-level resistance菌種也攜帶有*ile S-2*基因(high-level抗藥性基因)，所以，在流行病學上，它扮演的角色可能遠比想像中的重要。

有許多的研究證明mupirocin抗藥性的產生確實與mupirocin的使用增加有關。所以，在使用mupirocin前應審慎三思，不可將其當成例行用藥且避免長期使用，應可降低*S. aureus*對mupirocin抗藥性的產生。

參考文獻

1. Prout J, Peters B, Greaves W, et al: Changing patterns of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in an inner-city hospital, 1987-90. In: Proceedings of the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1991; Abstract no.26: 103.
2. Casewell MW, Hill RLR. The carrier state: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1986; 18 Suppl. A: 1-12.
3. Luzar MA, Coles GA, Faller B, et al: *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. N Engl J Med 1990; 322: 505-9.
4. Doebbeling B, Breneman D, Marsh R, et al: Multi-centre study of elimination of *Staphylococcus aureus* nasal carriage with calcium mupirocin ointment in healthy subjects. In: Proceedings of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1992, October 11-14, Anaheim. Abstract no. 1688.
5. Redhead RJ, Lamb YJ, Rowsell RB: The efficacy of calcium mupirocin in the eradication of nasal *Staphylococcus aureus* carriage. Br J Clin Pharmacol 1991; 45: 252-4.
6. Sutherland R, Boon RJ, Griffin KE, et al: Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use. Antimicrob Agents Chemother 1985; 27: 495-8.
7. Kauffman CA, Terpenning MS, He X, et al: Attempts to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a long-term care facility with the use of mupirocin ointment. Am J Med 1993; 94: 371-8.
8. Neu HC: The use of mupirocin in controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Infect Control Hosp Epidemiol 1990; 11: 11.
9. Bradley SF, Ramsey MA, Morton TM, et al: Mupirocin resistance: clinical and molecular epidemiology. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16: 354-8.
10. Gilbert J, Perry CR, Slocombe B: High-level mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*: evidence for two distinct isoleucyl-tRNA synthetases. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 32-8.