

## 社區型 methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌感染

---

羅文聰 王志堅 朱夢麟

三軍總醫院 小兒部

### 前言

在美國地區，金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)是造成院內感染的主要致病菌之一[1]，雖然社區型金黃色葡萄球菌的感染相當常見，但近年來的研究報告紛紛指出由社區型 methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌(methicillin-resistant *S. aureus*, MR-SA)所導致之各種感染有漸漸增加的趨勢[2,3]。根據本院小兒科近幾年來實際的臨床病例發現確有此種現象產生，而此種社區型 MRSA 菌株甚至會在兒童族群當中造成一些罕見部位的感染，例如：咽部旁膿瘍(parapharyngeal abscess)及多發性膿肌炎(pyomyositis)等，因此為文針對於社區型 MRSA 感染的情況作一探討；然而由於目前社區型 MRSA 在各個不同地區及族群中真正的盛行率仍不得而知，因此截至目前為止 MRSA 在社區中所引起的影響力究竟有多大仍舊是個待解的謎。

### 歷史回顧

在抗生素發明之前的年代裡，侵襲性葡萄球菌感染的致死率將近百分之九十；但自盤尼西林於西元 1940 年代正式使用以來，致死率便明顯逐年下降[4]。然而好景不常，隨著盤尼西林的日漸頻繁使用，很快地便於住院病人當中分離出對盤尼西林產生抗藥性的菌株，而且此一趨勢有逐漸往社區性感染蔓延之傾向[4]。此種抗藥性產生的原因在於葡萄球菌所產生的  $\beta$ -lactamase 將盤尼西林當中的  $\beta$ -lactam 環狀結構水解後所導致，而其亦會以相同模式影響 ampicillin、ticarcillin 及 mezlocillin 等抗生素的效果，進一步產生對這些藥物的抗藥性[4]。根據統計，近十年來對盤尼西林具抗藥性的金黃色葡萄球菌之盛行率已高於百分之九十[4]。

西元 1959 年，一種名為 methicillin 的半合成盤尼西林正式啓用，而此抗生素特殊之處便在於其對於  $\beta$ -lactamase 所造成的水解作用較有抵抗性；但同樣不幸的，對 methicillin 產生抗藥性的菌株亦很快出現，並且加以命名為 MRSA[4]。MRSA 對於其他  $\beta$ -lactam 類的抗生素幾乎皆產生抗藥性，而其抗藥性產生的原因在於其合成一特殊的盤尼西林結合蛋白 (penicillin-binding protein, PBP)，稱之為 PBP2'或是 2a[4]。PBP2'是一個具有 78-kDa 的蛋白質，而且此一結構可使金黃色葡萄球菌對於所有的  $\beta$ -lactam 類抗生素之親合力(affinity)降低，PBP2a'的製造主要是由名為 *mecA* 的基因所負責，在所有證實為 MRSA 菌株的染色體中皆可發現此段基因的存在[4]。

### 流行病學調查

1970 年代末期，MRSA 的高盛行率開始引起關切，並同時發現若 MRSA 於某醫療機構初次分離出來後其持續出現的比例高達 67.5%；進入 1990 年代之後，雖然 MRSA 高盛行率的地區仍侷限於大型醫療機構，但不可諱言的，幾乎所有的醫療機構

都曾經報導過 MRSA 菌株的出現[5]。截至目前為止的研究報告指出造成 MRSA 移生及感染的危險因子包括有以下幾點：(1)經常暴露於醫療照護的環境之下，(2)曾放置中央靜脈導管或接受過氣切手術，(3)長期住院，(4)感染前曾有住院之病史，(5)病人曾接受過外科手術的次數，以及(6)最近六十天內曾接受抗生素治療等[5]。

回顧以往的歷史，MRSA 一向被視為是院內感染的致病菌；但當美國本土首例的社區型 MRSA 感染於西元 1980 年被發現之後[6]，上述的說法便不得被持以保留的態度，而且這樣的觀點於西元 1993 年受到更強烈的質疑，原因在於學者 Berman 等人於該年發現一位六十五歲因 MRSA 感染而造成心內膜炎的女性病例，該名婦人及家屬於其發病前皆未曾有過任何暴露於醫療照護機構的過去史[7]。二年後，學者 Pate 等人亦曾描述過一名因感染 MRSA 而罹患骨髓炎的六歲病童，同樣地，該名病童亦無任何獲得或移生 MRSA 的危險因子[8]。此後一系列以各醫療機構為基礎所進行之研究證實 MRSA 的傳染流行病學的確有所改變，諸如學者 Moreno 等人發現社區型 MRSA 感染的機會及頻率有往上竄升的趨勢[9]；而 Yale-New Haven Hospital 曾報導該院所統計社區型 MRSA 的病人中有 22%並無相關的危險因子存在[10]；芝加哥大學兒童醫院的回溯性研究亦指出社區型 MRSA 感染在沒有合併任何危險因子的兒童族群之發生率在 1988 至 1990 年是每十萬住院人次中出現 10 次；但在 1993 至 1995 年卻暴增至每十萬住院人次中出現 259 次。以上研究調查結果指出 MRSA 確實在社區健康且無任何感染危險因子的個體間以目前未知的方式持續流行散播著[3]。

反觀在臺灣本土統計資料方面，有關於院內感染的 methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌菌株所分離出來的比例和國外的研究結果相似，亦呈現出逐年增加的現象，其中包括台北榮民總醫院[11]、台大醫院[12]、以及三軍總醫院等醫學中心。至於在本土社區型 MRSA 流行病學的調查部份則尚未有正式的報告數據，在 1996 年基隆長庚醫院所提出的一篇關於 Methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌感染之特異誘因與預後」的文章中曾經概略的提及該院社區型 MRSA 的盛行率大約為 9% (5/55)[13]；本院內科部感染暨熱帶醫學科亦曾統計由 1994 年一月至 1999 年七月共計有 86 例社區型金黃色葡萄球菌菌血症住院病人，當中屬於 MRSA 感染者佔 26%(22/86)，而這些病例合併有先天性及瓣膜性心臟病、早期出現急性呼吸衰竭、放置各式導管和造成死亡率的比例皆較高[14]。其他全國性廣泛的調查資料至今則仍付之闕如，有待未來更為大型甚至於跨院性的進一步研究及統計。

院內感染的 MRSA 菌株對於其它種類的抗生素，諸如：quinolones、aminoglycosides、erythromycin、clindamycin 及 trimethoprim-sulfamethoxazole 也多產生抗藥性；而相較之下，社區型 MRSA 菌株之抗藥性則較限定於 methicillin，對於其他種類抗生素之抗藥性則較為少見[5]。有鑑於臨床上 clindamycin 是社區型 MRSA 感染治療上一個相當重要的替代藥物，因此上述芝加哥大學兒童醫院的回溯性研究中亦特別針對 clindamycin 對院內感染的 MRSA 菌株以及社區型 MRSA 菌株兩者的抗生素敏感性進行詳盡的評估，結果發現 76%院內感染的 MRSA 菌株具有抗藥性；而社區型 MRSA 菌株抗藥性的比例卻只有 24%[3]。

## 未來之展望

目前仍有醫學中心未曾有過因社區型 MRSA 造成感染的病人，對於這些醫療機構若日後面臨疑似此種菌株造成感染的病人時建議仍可先選擇以半合成的  $\beta$ -lactam 類的抗生素，如：oxacillin 或 nafcillin 作為治療時的首選藥物；但若是社區型 MRSA 菌株盛行率較高的醫療機構，則半合成  $\beta$ -lactam 類的抗生素不建議使用於重症感染的病人[5]。另外 clindamycin 對於社區型

MRSA 菌株仍是適當的替代用藥，因為目前大多數此類菌株對於 clindamycin 的感受性仍佳[5]。

隨著社區型 MRSA 盛行率在各不同地區的持續上升，如今我們逐漸意識到這些「新」衍生出的社區型 MRSA 菌株已不可能被侷限於某些特定的地區，並且此類菌株如同院內感染的 MRSA 菌株一樣在未來產生多種抗藥性的機會亦是預期的，因此部份抗藥性強的區域和醫療機構早已使用 vancomycin 作為其經驗性治療選擇用藥；但根據對 vancomycin 產生抗藥性之金黃色葡萄球菌相繼於日本及美國被分離出來的事實予以推斷，在不久的將來，以 vancomycin 治療的策略終將面臨失敗的一天 [15,16]。而也正因如此，相關前瞻性針對門診及住院病人其 MRSA 感染流行病學的研究以及重新衡量現今有關金黃色葡萄球菌經驗性抗生素治療的適當性與否都將是目前迫切需要探究及待解的問題。

## 參考文獻

- 1.Emori TG, Gaynes RP: An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev 1993;6:428-42.
- 2.Centers for Disease Control and Prevention: Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus-Minnesota and North Dakota, 1997-1999. JAMA 1999; 282: 1123-5.
- 3.Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, et al: Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in children with no identified predisposing risk. JAMA 1998; 279: 593-8.
- 4.Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, et al:Antimicrobial resistance in staphylococci. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical relevance. Infect Dis Clin North Am 1997; 11:813-49.
- 5.Daum RS: Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 745-6.
- 6.Centers for Disease Control: Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections-Michigan. MMWR 1981; 30: 185-7.
- 7.Berman DS, Schaefer S, Simberkoff MS, et al:Staphylococcus aureus colonization in intravenous drug abusers, dialysis patients, and diabetics. J Infect Dis 1987; 155: 829-31.
- 8.Pate KR, Nolan RL, Bannerman TL, et al: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the community. Lancet 1995; 346: 978.
- 9.Moreno F, Crisp C, Jorgensen JH, et al: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus as a community organism. Clin Infect Dis 1995; 21:1308-12.

10. Layton MC, Hierholzer WJ Jr, Patterson JE: The evolving epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 12-7.
11. 陳孟娟：院內抗藥性菌種感染之防護措施。感控雜誌 1999;9:98-107。
12. Chen ML, Chang SC, Pan HJ, et al: Longitudinal analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates at a teaching hospital in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1999; 98: 426-32.
13. Lee SC, Wang CH, Lee N, et al: Infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: distinct risk factors and prognosis. *Nosocomial Infect Control J* 1996; 6: 131-8.
14. 林永崇，葉國明，彭銘業等：社區感染 Methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌菌血症：危險因素、臨床特徵及結果。中華民國感染症醫學會第五屆第二次會員大會暨學術討論會手冊 2001:40。
15. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 135-6.
16. Centers for Disease Control and Prevention: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin-United States, 1997. *MMWR* 1997; 46:813-5.