

社區型 Methicillin 抗藥性 金黃色葡萄球菌感染

林奕瑄 陳逢叡

國家衛生研究院 感染症研究組

抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌 (MRSA) 感染在世界各地形成的威脅已不容小覷，自 90 年代興起的社區型 MRSA，以其生長快速及可感染健康成人及孩童的能力，亦正逐漸受到關注。社區型 MRSA 與傳統醫院型 MRSA 帶有不同型之 SCCmec，導致兩者在臨床上抗藥性表現的差異；此外社區型 MRSA 可能帶有某些特殊毒力因子，使其感染對象及臨床感染症狀不同於醫院型 MRSA。本篇將針對社區型 MRSA 在各國及台灣之流行現況、及其基因型、抗藥性及毒力因子，做一初步的介紹。

前 言

金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 是造成人類感染的重要致病菌，可引起血液、皮膚、關節、呼吸道及軟組織等各種感染，在世界各地都是重要的健康議題 [1]；特別是其獲得抗藥性基因的能力，以及多重抗藥性菌株的出現，更形成全球性的威脅。抗藥性金黃色葡萄球菌已在全球各地引起相當比例的感染，特別是抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *S. aureus*; MRSA)，在各國的醫療機構或社區間之感染比例正逐漸增加中。目前在美國，社區型 (community-associated, CA)-MRSA 的

興起是造成此現象的主要因素；CA-MRSA 在美國迅速地蔓延、散佈，主要造成皮膚及軟組織的感染。在加拿大、亞洲、南美、澳洲、歐洲等地，也相繼出現 CA-MRSA 感染的相關報導 [2]。

根據美國 CDC 的定義，CA-MRSA 感染乃指 MRSA 感染者過去一年沒有住過院或接受手術、透析等治療，或是在門診或住院 48 小時內的培養長出 MRSA (http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mr_sa_ca.html)。在台灣，MRSA 在 1980 年代首度被報導，在 1990 年期間迅速成長，到 2000 年全台 12 間大型醫院分離出之 *S. aureus* 已有 53-83% 具有抗藥性。

過去 MRSA 主要出現在醫院內，感染的對象大多帶有危險因子如長期住院、手術後、血液透析、插管或其他留置性裝置；1990 年代起則陸續發現不具備上述危險因子的健康孩童亦發生 MRSA 感染，此類 MRSA 則被歸類為 CA-MRSA [3]。

社區型 MRSA 的特性

CA-MRSA 與過去醫院內流行之 MRSA (hospital or healthcare-associated MRSA, HA-MRSA) 除了發生感染場所上之差別外，其基因型也有差異。CA-MRSA 所帶有的 SCCmec 基因型與 HA-MRSA 不同，導致臨床上對抗生素的感受性和抗藥性之差異。其次，CA-MRSA 和 HA-MRSA 的感染在臨床上症狀也不盡相同，可能是源自毒力因子的表現差異。CA-MRSA 感染一般造成皮膚膿瘍或蜂窩性組織炎；但嚴重 CA-MRSA 感染則會引發壞死性筋膜炎 (necrotizing fasciitis) 及壞死性肺炎 (necrotizing pneumonia)，這是在 CA-MRSA 興起之前，其他 *S. aureus* 感染症狀中罕見的，因此許多研究正針對 CA-MRSA 的毒力因子進行探討 [2]。目前 CA-MRSA 亦開始在醫院內流行，以發生區域劃分的 CA 及 HA 之界限已逐漸模糊，因此現今所提之 CA-MRSA 與 HA-MRSA 主要乃以基因型做為劃分。

抗藥性基因

S. aureus 得到甲氧苯青黴素抗藥性的能力，乃源於獲得 *mecA* 基因。*mecA* 基因可編碼出青黴素結合蛋白 (Penicillin-binding protein 2a, PBP2a)，其與 β -內醯胺類 (β -lactam) 抗生素的親合性低，故對這類型的抗生素不反應。*mecA* 基因位於移動性基因片段 *Staphylococcus chromosome cassette mec* (SCCmec) 上，SCCmec 包含 *mec* 基因複合體及 *ccr* 基因複合體，*mec* 基因複合體與甲氧苯青黴素抗藥性有關，*ccr* 基因複合體則影響 SCCmec 基因片段之移動性。這兩個基因複合體各自有不同型，又 *mec* 基因複合體及 *ccr* 基因複合體之間的不同組合，導致 SCCmec 不同主型的分別。現今有八種不同主型之 SCCmec，為 SCCmec I 至 SCCmec VIII，以及多種亞型 (subtypes) 被認定。一般而言，HA-MRSA 的 SCCmec 多為 SCCmec type I、II、或 III，尚帶有抗 methicillin 之外的抗藥性基因，因而具多重抗藥性；CA-MRSA 則帶片段較小的 SCCmec type IV、V，對於非 β -內醯胺類抗生素則較不具抗性 [2]。

在台灣，CA-MRSA 感染好發於七歲以下孩童，其中大部份為 ST59：SCCmec type IV 或 VT (台灣特殊之 SCCmec type V 亞型，在日本或作 SCCmec type VII)。與國外 CA-MRSA 不同的是，即使是本身不具危險因子的孩童，其身上所分離出之 CA-MRSA，對於許多非 β -內醯胺類抗生素仍具有多重抗藥性，包括 clin-

damycin、erythromycin、及 chloramphenicol；對於 Trimethoprim-sulfamethoxazole、gentamicin、ciprofloxacin 及 fusidic acid 抗生素則較為敏感 [3]。

流行病學

自 1990 年代起，CA-MRSA 的病例開始在澳洲、美國、英國等各地陸續被報導出來；近年來流行於美國的 CA-MRSA 菌株 USA300 盛行率甚至在提升中，有漸漸取代 HA-MRSA 的趨勢 [2]；在臺灣亦有類似的消長現象，CA-MRSA 菌株 ST59 在院內的感染比率逐年增加，逐漸取代原先流行的 ST239 及 ST241 [4]。Klevens 等人在 2007 年的研究指出，感染 HA-MRSA 致死率是感染 CA-MRSA 的 10 倍，且在嚴重侵入性的 MRSA 感染病例中，85% 是 HA-MRSA 菌株造成的；而 Fridkin 等人在 2005 年的研究中，CA-MRSA 所造成的感染，77% 為皮膚或軟組織的症狀（膿瘡或蜂窩性組織炎），僅 6% 造成侵入性感染症。以上研究皆認為 HA-MRSA 的感染能力及毒性應比 CA-MRSA 為強，但這樣的說法也遭受到質疑：首先是採樣樣本的問題，HA-MRSA 感染的病例，通常具有一些危險因子如手術、洗腎、住院（或健康照護機構）史、藥物濫用、插管裝置等，這些患者本身即處於容易受到侵入性感染的環境；而 CA-MRSA 的感染病例則大部份為健康狀況較佳、不具以上危險

因子的人；此外則有少數研究報導，嚴重 CA-MRSA 感染甚至可能使原本健康的人死亡。因此 CA-MRSA 在臨床上的感染症狀也可能比 HA-MRSA 或 CA-MSSA (methicillin-susceptible *S. aureus*; MSSA) 更加惡化。再者，以美國地區的 USA300 菌株為例，其以優越的傳播能力，在美加地區迅速散播，甚至能滲透入醫院及健康照護機構，在院內引起規模不小的血液感染；相反的，典型的 HA-MRSA 菌株 USA100 及 USA200，儘管在醫療院所中非常普及，卻甚少造成社區性感染。這個現象間接暗示了 CA-MRSA 的毒性較典型的 HA-MRSA 為強。而在一些動物實驗中指出，CA-MRSA 菌株 USA300 及 USA400 的感染，毒力比 HA-MRSA 菌株 USA200 劇烈，可導致敗血症使小鼠急遽死亡。最後，*S. aureus* 成功地成為人類致病菌的其中一項能力，在於其能夠逃避嗜中性白血球的攻擊；2005 年 Voyich 等人的研究指出，CA-MRSA 代表菌株比 HA-MRSA 代表菌株更能逃脫嗜中性白血球的殺害，最終可導致嗜中性白血球的裂解；CA-MRSA 在參與嗜中性白血球裂解的過程，其效力亦比 HA-MRSA 更為迅速強烈 [5]。

毒力因子

S. aureus 本身就具有許多毒力因子，促使其移生、改變嗜中性白血球活性、抑制補體系統、躲避非專一性免疫細胞的攻擊等，而 CA-MRSA 又

具有更強的能力，躲避免疫系統攻擊和破壞嗜中性白血球細胞。其中一項原因來自於 CA-MRSA 的 SCCmec 片段較小，細胞複製時間較短因而能快速增生；此外則可能與某些毒力因子的表現有關，雖然下列這些因子被認為是主要毒力因子，然而其對 CA-MRSA 引發感染的影響力和決定性，仍有待更多研究釐清 [2,5]。

Panton-Valentine leukocidin (PVL)

PVL 包含 LukF-PV 及 LukS-PV 兩個次單元，高濃度下可在骨髓系細胞 (myeloid cells) 的細胞膜上可形成穿孔八聚體，可使細胞裂解死亡 [6]，另外在低濃度下也可誘導嗜中性白血球的 priming 反應；priming 過程促使 leukotriene B4 及 IL-8 的釋出及發炎反應。在受到 N-formylpeptide (f-MLP) 刺激後，PVL 會加強嗜中性白血球釋出活性氧化物 (reactive oxygen species)。因此 PVL 藉由活化嗜中性白血球細胞及誘發強烈的發炎反應，造成對宿主組織細胞的傷害，如嚴重的皮膚感染和壞死性肺炎。然而某些其他研究對 PVL 在 CA-MRSA 致病能力中扮演多大的重要性和影響力則持保留態度。在 Voyich 等人的動物實驗中，感染 PVL-deletion (Δ pvl) 的 USA300 及 USA400 和感染其野生型相比，在嗜中性白血球吞噬能力和殺害嗜中性白血球的能力上，並無顯著差異 [7]；隨後 Bubeck Wardenburg 等人的研究也呼應這個發現 [8]。以動物實驗的結果觀之，PVL 對 CA-

MRSA 造成嚴重感染能力之影響，應該是較少且次要的。

α -hemolysin (Hla)

Hla 是 *S. aureus* 中相當著名的溶血性毒素，可造成血球細胞如淋巴球、單核球及紅血球的穿孔裂解。Hla 在絕大多數的 *S. aureus* 臨床菌株皆可表現，並非 CA-MRSA 所特有，但 Bubeck Wardenburg 等人的研究中，Hla 對 USA300 和 USA400 的毒性有重大的影響，在動物實驗中 Hla 與肺炎的發生有關，甚至可造成患肺炎的老鼠死亡 [8]；其他研究也指出 Hla 的表現量多寡與肺部疾病與傷害的嚴重性相關。

α -type phenol-soluble modulins (PSM α s)

2007 年 Wang 等人發現 *S. aureus* 中有一類胜肽，與 *Staphylococcus epidermidis* 的 phenol-soluble modulins (PSMs) 相似。其在一些 CA-MRSA 菌株，包括 USA300 和 USA400 中的表現量，較 HA-MRSA 為高；且 PSM α s 的高表現量可增強 CA-MRSA 的毒力。PSM α s 這類胜肽可使嗜中性白血球聚集、活化，最後導致其裂解，藉此增加 *S. aureus* 的致病傷害。

Labandiera-Rey 等人在 2007 年的研究指出 PVL 可導致老鼠肺炎的發生，且 PVL 扮演重要的基因調控角色，可強化 CA-MRSA 對肺部的傷害，此外也與 CA-MRSA 之移生和傳播有關 [9]，這項研究結果與 Voyich 和 Bubeck Wardenburg 等人的報導相抵觸。2009 年 Villaruz 等人發現

Labandera-Rey 實驗使用的主要菌株之一，其 agr P2 啟動子的區域發生點突變；Villaruz 等人將該突變修復後的實驗則發現，PVL 對於致病能力和基因表現並無顯著影響，說明了 Labandera-Rey 等人的實驗結果可能是來自於 agr locus 活性的改變。前面提到的 Hla 和 PSM α s 雖並非 CA-MRSA 菌株所特有，而是普遍存在於 *S. aureus* 之間，但亦可能藉由表現量或活性的提升，加強 CA-MRSA 的致病毒力 [10]。

治療及預防

在臨床治療方面，一般較輕微的 CA-MRSA 表皮感染，可在化膿後切開引流；但對於較嚴重的感染如複雜性膿瘍、快速進展或嚴重局部感染、膿瘍直徑大於 5 公分、免疫抑制、難以引流的膿瘍腔室、敗血性靜脈炎、年齡過大或過小、先前引流失敗者，則建議在引流後輔以抗生素治療，如 doxycycline、minocycline、trimethoprim-sulphamethoxazole 等；更嚴重的 CA-MRSA 感染則需要住院，接受靜脈注射型 vancomycin 或 linezolid 治療。Vancomycin 是目前治療 MRSA 最主要的抗生素，然而對於長期持續或復發的菌血症，其療效有限；替代的抗生素如 linezolid 或 daptomycin，在臨床試驗的結果，療效與 vancomycin 相似而無優劣之分。新型藥物 telavancin、dalbavancin 及 oritavancin 為 vancomycin 之衍生物，在 in

vitro 實驗中已證實可迅速殺害 *S. aureus*；而其在活體內感染症的真正療效則待更進一步研究 [2]。

在預防 CA-MRSA 感染方面，保持個人衛生，如加強手部清潔，勿與人共用毛巾、衣物、鎮痛軟膏、潤滑劑、刮鬍刀和運動裝備等物品。若有皮膚擦傷或感染傷口，必須正確治療，並使用無菌敷料，保持傷口覆蓋並注重清潔；勿直接接觸受感染的傷口部位 [5]。

結語

1940 年代青黴素始用於臨床，隨即出現抗青黴素之 *S. aureus*；1959 年 methicillin 問世，第一株 MRSA 亦在兩年內被報導。60 年來人類使用抗生素與 *S. aureus* 之間爭戰至今仍方興未艾。*S. aureus* 極易獲得外來 DNA 以適應環境，並對抗生素產生抗藥性，這項能力使人類在治療 *S. aureus* 感染時面臨困難的挑戰。未來的研究方向需要更深入了解宿主及細菌互動及致病的詳細機制，並針對參與致病相關的分子設計藥物；一些目前功能尚不明宿主基因，可能參與宿主和細菌間的互動並扮演重要角色，富有發展潛力，亟需投入研究。近年 CA-MRSA 出現及興起，以其可感染健康人體及生長快速的能力，增加醫療院所的治療負擔，造成小兒科病患及一般孩童之健康威脅。CA-MRSA 與傳統院內流行之 MRSA 感染症狀不同，這些差異可能是源自某些獨特的未知

毒力因子，這些未知的因子亦有潛力成為未來治療之標的；而利用 high-throughput whole genome sequencing 有助於我們對於 CA-MRSA 菌株及其流行、演化過程的了解 [2]。加強感控及深入研究，將是對抗 MRSA 在社區中造成感染的要務。

參考文獻

1. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, et al: Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32.
2. Chambers HF, DeLeo FR: Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:629-41.
3. Chen CJ, Huang YC: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38:376-82.
4. Huang YH, Tseng SP, Hu JM, et al: Clonal spread of SCCmec type IV methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between community and hospital. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:717-24.
5. DeLeo FR, Chambers HF: Reemergence of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in the genomics era. *J Clin Invest* 2009;119:2464-74.
6. Jayasinghe L, Miles G, Bayley H: The leukocidin pore: evidence for an octamer with four LukF subunits and four LukS subunits alternating around a central axis. *Protein Sci* 2005;14:2550-61.
7. Voyich JM, Otto M, Mathema B, et al: Is Panton-Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? *J Infect Dis* 2006;194:1761-70.
8. Bubeck Wardenburg J, Bae T, Otto M, et al: Poring over pores: alpha-hemolysin and Panton-Valentine leukocidin in *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Nat Med* 2007;13:1405-6.
9. Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, et al: *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science* 2007;315:1130-3.
10. Kobayashi SD, DeLeo FR: An update on community-associated MRSA virulence. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:545-51.

Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Yi- Hsuan Lin, Feng- Jui Chen

Division of Infectious Diseases, National Health Research Institutes

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is responsible for serious infections throughout the world. Since the 1990s, community-associated MRSA (CA-MRSA), which was reported for the first time in the 1990s, has attracted attention worldwide because of its ability to grow fast and infect healthy people, including both adults and children. CA-MRSA possesses a distinct staphylococcal chromosomal cassette *mec* (*SCCmec*) type from hospital-associated MRSA (HA-MRSA), which may attribute to the difference between their antibiotic susceptibilities. Moreover, differences in host status and clinical outcomes between CA-MRSA and HA-MRSA may be attributed to distinct virulence factors. In this study, we have reviewed the characteristics, epidemiology, antibiotic susceptibility, and virulence factors of CA-MRSA strains worldwide and those found in Taiwan.