



## 常見抗藥性金黃色葡萄球菌所致皮膚感染症

邱偉嘉<sup>1</sup> 蘇世斌<sup>2</sup> 黃建元<sup>2</sup>



### 前言

基層醫療常見的皮膚疾病包括：膿痂疹(impetigo)、癰(furuncle)、癰(carbuncle)、單純膿瘍(simple abscess)、丹毒(erysipelas)和蜂窩性組織炎(cellulitis)等。細菌感染革蘭氏陽性菌以葡萄球菌(*Staphylococcus*)和鏈球菌(*Streptococci*)為常見，革蘭氏陰性菌則為綠膿桿菌。通常輕度到中度的皮膚疾病在基層門診治療，即可得到相當好的效果。

### 病因學

膿痂疹是小孩最常見的皮膚感染症，為皮表非毛囊的膿胞。一般可以分為水泡性膿痂疹及結痂性膿痂疹，主要由金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)及乙型出血性鏈球菌( $\beta$ -hemolytic *Streptococci*)感染。而癰、癰、單純膿瘍可以由單一或多重菌種感染所造成，其中金黃色葡萄球菌占一半以上，其他尚包括鏈球菌、綠膿桿菌等。丹毒及蜂窩性組織炎主要是由嗜氧性

革蘭氏陽性球菌(aerobic Gram-positive cocci)感染，其中以金黃色葡萄球菌和鏈球菌為主。丹毒為病灶界線明顯的淺層皮膚感染症，主要感染菌株為甲型鏈球菌(group A *Streptococci*)。蜂窩性組織炎屬於真皮以下及皮下組織的發炎感染，主要感染菌株為甲型鏈球菌及金黃色葡萄球菌。

在正常的環境下，葡萄球菌及鏈球菌在人類皮膚及黏膜廣泛存在，一般不會致病。但在體內防禦功能被破壞及致病菌數量增加的情況下，可能導致發病。尤其糖尿病、營養不良、免疫能力缺陷、長期使用皮質類固醇、外傷、濕疹等，都是導致皮膚感染的因素。近十幾年前，由於抗生素的濫用，開始有金黃色葡萄球菌抗藥性的問題。其中最受矚目的為抗藥性金黃色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)。MRSA可以抵抗所有的青黴素，首次發現於1961年的英國，現今已廣泛散播於全球，在醫院中更被稱為「超級細菌」。MRSA傳統上被認為是來自醫院內感染(Hospital-acquired MRSA, HA-MRSA)。近年來許多國家發現一種醫院外的MRSA菌株，被稱為社區感染的MRSA(Community-associated MRSA, CA-MRSA)。CA-

1 財團法人奇美醫院 家庭醫學科

2 附設台南科學園區診所

關鍵字: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA



MRSA感染是指病患近期內並未暴露於醫療照護(包括：住院、外科手術、放置中央靜脈導管、接受氣切手術、侵入性醫療裝置、血液透析等)而感染CA-MRSA。

### 流行病學

近幾年美國境內，CA-MRSA已普遍存在於一般皮膚及軟組織的感染，且比例有逐漸增加的趨勢，進而改變抗生素的使用選擇。美國急診醫學會，在2008年3月發表一篇針對1993-2005年因皮膚感染症來急診就醫的病患分析，收集皮膚及軟組織感染病例加以分析，包括：蜂窩性組織炎、膿瘍、膿痂疹、汗腺炎、毛囊炎、感染性乳腺炎、非化膿性乳腺炎(nonpurulent mastitis)、胸部膿瘍(breast abscess)、指頭膿炎(felon)、癰和癰。但排除甲床炎(onychial)、牙部膿瘍(dental abscess)、Bartholin's 腺膿瘍、藏毛膿瘍(pilonidal abscess)等四種金黃色葡萄球菌感染的比例非常低之疾病。其中1993年約有120萬皮膚及軟組織感染症案例，約占急診病患人數的1.35%；至2005年則增加到340萬個案例，約占急診病患人數的2.98%。1993-2001年期間，CA-MRSA在皮膚及軟組織感染中所占比例皆小於10%。但2002至2005年，則有快速增加的趨勢，2005年CA-MRSA則已增加至38%。

另一研究指出1995至2001年期間在美國金黃色葡萄球菌感染病患中，HA-MRSA感染的比例有逐年增加趨勢。由1995年的22%增加到2001年的57

%。2005年另有一大型研究針對94,360個侵略性MRSA感染的病患，顯示有27%是由院內感染所引起、58%是一年內有接受住院治療但在社區發病，屬於HA-MRSA infections with community-onset，另14%是由社區感染所引起。

抗生素使用選擇因CA-MRSA所占比例增加而有很大的改變。在1993年，抗生素使用比例如下：Cephalosporins 65%, Macrolides 17%, Penicillins 15%。至2005年之比例則變化為：Cephalosporins 49%, Trimethoprim-Sulfamethoxazole 19%, Clindamycin 16%, Penicillins 15%, Quinolones 7.2%。

### 傳染途徑

MRSA之傳染途徑主要是經由直接接觸，包括：

- (1)舊病患直接傳染給新住院病患。
- (2)經由照顧MRSA病患的醫護人員間接感染：MRSA經由醫護人員的雙手是主要傳播途徑之一。
- (3)經由空氣飛沫傳染：主要接觸一些長期使用鼻管的病患。
- (4)環境污染：調查發現葡萄球菌在紡織品和塑膠製品至少可以存活一天以上，包括在100%棉纖維4-21天，100%厚棉布2-27天，用來製作工作人員的實驗衣和制服、病人使用的布單類之50%棉和40%聚脂纖維混合物(cotton-polyester blends)材質約1-28天，而作為床圍簾材料的100%聚



脂纖及100%聚丙烯塑膠則分別可存活1-56天及22-90天。

### 危險因子

院內感染MRSA和社區感染MRSA的族群及危險因子並不完全相同。院內感染MRSA病患以免疫力較差及年齡較大居多；相反的，社區感染MRSA病患以健康的年輕族群為主。

社區感染MRSA的危險因子包括：接觸或照顧MRSA的病患、高MRSA傳染的地區、復發性皮膚病、擁擠的居住環境（軍隊、庇護所等）、監獄、運動員及球隊、對Beta-lactam antibiotics反應很差的皮膚及軟組織感染症、長期或經常使用抗生素、藥物濫用、年齡小於兩歲的兒童、男同性戀、體毛修剪。

院內感染MRSA的危險因子包括：近期及長期住院、長期護理機構、抗生素的使用、外科手術、放置中央靜脈導管、接受氣切手術、侵入性醫療裝置、血液透析等。

依據院內感染MRSA和社區感染MRSA分別列表(表一)，其中較主要因子如下：

- (1) 抗生素濫用：是目前院內感染MRSA最頭痛的問題，尤其是Cephalosporin, Fluoroquinolone的使用和MRSA的感染有很強的相關性。在一個病例對照性研究結果指出，使用抗生素數目愈多，造成MRSA感染的機會愈高。使用1種抗生素的勝算比(odds ratios)為1.57、使用2-3種抗生素的勝算比為

2.46、使用大於4種抗生素的勝算比則為6.24。而使用過Fluoroquinolone的勝算比為3.37。

- (2) 愛滋病的盛行：由2000至2003年，愛滋病患者感染MRSA的比例增加六倍。在一個病例對照性研究指出，有愛滋病的勝算比為3.3。尤其在一些已經造成免疫能力低下的病患：CD4 count <50 cells/microL、血漿高 HIV RNA (>100,000 copies/ microL)、缺乏抗病毒藥物治療的病患，情況更是嚴重。
- (3) 血液透析人口增加：長期侵略性管路的置入，提高MRSA感染的機會。在一個針對5,287個洗腎病患的研究指出，約有15%的病患感染MRSA，是一般病患感染MRSA的一百多倍危險。
- (4) 長期護理機構之普及：在長期臥床病患約有15%感染金黃色葡萄球菌，其中50%為MRSA。

### 抗藥性之機轉

非抗藥性金黃色葡萄球菌(Methicillin-susceptible *S. aureus*, MSSA)具有可以與乙內醯胺酶( $\beta$ -Lactamase)類抗生素高親和力的青黴素結合蛋白(Penicillin binding protein, PBP)，即PBP1, PBP2, PBP3和PBP4，總稱為PBPs。PBPs具有羧肽酶或轉肽酶作用，主要參與細胞壁粘肽層的合成。MSSA中的PBPs和乙內醯胺酶類抗生素結合後，酶功能被抑制，使細胞壁合成



受阻，導致細菌不能抵抗外界的滲透壓力而死亡。

而Mec基因在抗藥機轉中佔有重要角色，在所有MRSA的病患均可以驗到此基因，而在MSSA的病患則不存在。MecA為mec的基因組成之一，能編碼合成一種新的青黴素結合蛋2a (PBP 2a)，PBP 2a是一個具有76kDa的蛋白質，能執行PBPs的生理功能，但與乙內醯胺酶類抗生素親和力較低。當有PBP 2a存在時，PBP 2a取代原有的PBPs發揮作用，使乙內醯胺酶類抗生素的功能被抑制，使細菌能夠正常生長，產生抗藥性。此外，mec包含了其他調控成分mecR1-mecI和beta-lactamase genes- blaI, blaRI, blaZ。MecR1-mecI具有負調節mecA轉錄的功能，使S. aureus抗藥性可以一直突變下去。

## 治療

由於MRSA的盛行率持續上升，所以Beta-lactam類抗生素對於常見皮膚感染症，不再是一種可靠的經驗性治療。因此，在一些危急的病患或MRSA盛行率高的地區，細菌培養及藥物敏感性試驗是一種很重要的工具。皮膚感染如果包含膿液，切開引流和局部清創是必要的處置，並且將取得的檢體作細菌性培養。對於小於5公分的膿瘍且無其他併發症，單獨切開引流和局部清創是可以被接受的。膿瘍較大或伴隨一些全身性的感染徵兆，切開引流合併抗生素治療是必要的。

在一些臨床上強烈懷疑感染MRSA的病患，在細菌敏感性培養未出來之前，建議使用的口服抗生素包括：Clindamycin, Trimethoprim-Sulfamethoxazole, 長效的四環黴素 Doxycycline or Minocycline。另外Linezolid也可以用於治療MRSA，但由於考慮到經濟、藥物毒性、和抗藥性，並不建議在第一線使用。通常口服藥物建議使用1-2星期，而口服藥物使用24-48小時後，要注意病人的臨床變化。

Clindamycin可有效對抗MRSA，並且可以抑制細菌毒素的產生。但在一些Clindamycin抗藥性超過10-15%的地區，應避免作為經驗療法的用藥。所以密切的偵測抗藥性是很重要的。在投予Clindamycin之前，建議先做抗藥性檢測。

Trimethoprim-sulfamethoxazole、長效的四環黴素 Doxycycline or Minocycline對抗MRSA的效果都不錯。但不建議給予無膿瘍的蜂窩性組織炎病患，此類病患主要感染菌種為甲型鏈球菌。某些研究顯示若病患診斷為嚴重度較高的皮膚感染症，一開始可以使用Beta-lactam antibiotics合併Trimethoprim-sulfamethoxazole或長效的四環黴素，主要目的Beta-lactam antibiotics針對鏈球菌感染治療、Trimethoprim-sulfamethoxazole或長效的四環黴素則對抗MRSA。

至於Fluoroquinolones則不建議使用在皮膚感染症，因為近年來在一些地區都出現很高的Fluoroquinolones抗藥性。而Rifampin單獨使用是臨床禁忌，因





表一院內感染MRSA和社區感染MRSA危險因子之比較

院內感染MRSA	社區感染MRSA
近期及長期住院 長期護理機構 抗生素的使用 外科手術 放置中央靜脈導管 接受氣切手術 侵入性醫療裝置 血液透析	接觸或照顧MRSA的病患 高MRSA傳染的地區 復發性皮膚病 擁擠的居住環境（軍隊、庇護所） 監獄 運動員及球隊 對Beta-lactam antibiotics反應很差的皮膚及軟組織感染症 長期或經常性使用抗生素 藥物濫用 年齡小於兩歲的兒童 男同性戀 體毛修剪

為很容易產生抗藥性，建議合併其他藥物使用，以提高治療效果。

在一些感染部位廣泛、合併發燒及全身性徵兆、糖尿病、免疫力低下的病患，給予適當的靜脈抗生素藥物治療是必要的。Vancomycin為首選，其他可選用藥物包括Linezolid, Daptomycin, Tigecycline 及Quinupristin-dalfopristin。在對於Vancomycin抗藥性的病患，則可以改選Linezolid, Daptomycin治療。一般靜脈藥物治療建議使用1-2星期。如果臨床效果不錯，可以轉換成口服藥物繼續治療。

## 結論

由於抗生素的濫用，造成近年來一些感染菌株的改變及抗藥性的產生。由於HA-MRSA和CA-MRSA所佔的比例逐年上升，使得基層皮膚感染症治療在用藥選擇上有重大的改變。在抗藥性菌種的威脅下，許多醫藥專家不斷致力於研發新型藥物，以對抗生命力頑強的細菌。但是只依

賴新藥的研發卻不改變浮濫使用抗生素的作法，並非長久之計。因此，規範醫療機構及社區門診抗生素之適當使用，採取適當介入措施及遵循感控措施，如醫療人員及民眾勤洗手、需要時帶口罩等行為，都是防止抗藥菌擴展的重要做法。

## 參考資料

1. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al: Methicillin-resistant *S aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med*. 2006; 355:666-74.
2. Donald M, Marlow M, Swinburn E, Wu M: Emergency department management of home intravenous antibiotic therapy for cellulitis. *Emerg Med* 2005; 22:715-7.
3. Hasty MB, Klasner A, Kness S, et al: Cutaneous community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among all skin and soft-tissue infections in two geographically distant pediatric emergency departments. *Acad Emerg Med* 2007; 14:35-40.
4. Koster JB, Kullberg BJ, Van der Meer JW, et al: Recurrent erysipelas despite antibiotic prophylaxis: an analysis from case studies. *Neth J Med* 2007; 65:89-94.