

社區型 MRSA 皮膚感染： 一病例報告

楊慶輝

羅東博愛醫院 內科部感染科

摘 要

金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*; *S. aureus*) 一直以來都是引起皮膚及軟組織感染的常見致病菌之一。以往認為社區型 (community-associated) 金黃色葡萄球菌所產生的感染是屬於抗藥性較低的菌種, 也就是所謂的 methicillin 有效金黃色葡萄球菌 (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; MSSA)。然而, 不僅根據國外的報告也好, 國內的情況也是一樣的, methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) 在社區的感染中占著愈來愈重要的角色。這衝擊著我們臨床上治療病人時抗生素的選擇。本文報告一名 11 歲女孩, 右下肢出現蜂窩性組織炎及皮下膿瘍, 持續高燒不退。住院後使用第一代頭孢子菌抗生素治療, 另外會診外科進行皮下膿瘍切開, 引流及擴瘡術治療。病人的病情迅速獲得改善, 但是隨後膿液細菌培養卻顯示出 MRSA。社區型 MRSA 所引起的皮膚及軟組織感染, 若為單純性皮下膿瘍, 治療上與以往並無不同, 應以切開, 引流為主, 輔以抗生素治療。但是, 當我們治療的對象是嚴重而危及生命的感染時 (例如敗血性休克), 第一線用藥應不再是以往所認為的乙內醯胺類 (β -lactam) 抗生素, 而必需考慮使用醣肽類 (glycopeptide) 或其它對 MRSA 有效的抗生素。

關鍵詞：金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*; *S. aureus*)
社區型 (Community-associated)
methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA)
醣肽類 (Glycopeptide)

前言

金黃色葡萄球菌為人類皮膚、口咽、鼻腔及腸道等處的正常菌叢, 屬於革蘭氏陽性菌。而它一直以來都是引起皮膚及軟組織感染的常

見致病菌之一, 常造成皮膚及軟組織的感染。輕者如面皰、疔瘡、毛囊炎、膿疱病, 丹毒、蜂窩性組織炎, 嚴重者可能併發筋膜炎、骨髓炎、敗血症、腦膜炎、心內膜炎, 甚至於導致生命危險。而院內感染型 (hospital-associated)

MRSA，是我們所耳熟能詳的菌種，直到現在還一直困擾著我們。最近幾年，各國社區型 (community-associated) MRSA 的病例報告持續增加，它與院內感染型MRSA 確實有著不一樣特性¹⁻³。本文報告一名11歲女孩，右下肢出現蜂窩性組織炎及皮下膿瘍，膿液細菌培養顯示出methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA)。若依已往的經驗，社區型金黃色葡萄球菌是屬於抗藥性較低的菌種，也就是所謂的methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)，所以在臨床上抗生素的選擇不外是anti-staphylococcal penicillin (oxacillin) 或第一代頭孢子菌抗生素(cefazolin)。而且，通常臨床上，當我們一提到所謂的methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌 (MRSA)時，直接的反應就是院內感染。但是，目前這個觀念已經必需作修正。臨床醫師使用抗生素治療細菌感染的態度也應有所改變。

病例報告

一位11歲健康小女孩主訴右下肢突發性的紅、腫、及痛有六天之久。病人否認外傷，蚊蟲叮咬，及接觸寵物。病人不曾住院、手術過。她最近亦不曾接近過生病的患者、也未曾出入醫療院所。剛開始病人在附近診所治療，但症狀並未改善，且進而形成一個膿包樣的腫塊，而且疼痛加劇、發高燒，因而到本院求診並住院治療。

理學檢查發現在病患右下肢小腿處有一個約3公分×4公分大小的膿腫，中央軟化呈泛黃白色。周邊的軟組織呈現紅、腫，燒灼感，邊緣不清楚且有明顯的壓痛。並未發現外傷性之傷口。體溫38.5℃。實驗室檢查發現：WBC: 13400/ul (N/L: 81/9.5)，hemoglobin: 10.0 g/dl，hematocrit: 30.3%，MCV: 73.5 fl，MCH: 24.2 pg，MCHC: 33.0g/dL，reticulocyte: 1.28%，platelet count: 315000/ul，C-reactive protein(Nephelometry): 9.72 mg/dL，ALT/AST: 8/16 U/L，BUN/Creatinine: 6/0.7 mg/dL。住院後病人接受兩套血液培養檢查，隨後開始給予靜脈注射抗生素治療(cefazolin 750mg q8h)。另外，會診外科醫師進行膿瘍的切開、引流及擴瘡術治療，並且同時做膿液的革藍氏抹片

檢查及細菌培養；而後病患接受每天兩次的換藥治療。膿液的格蘭氏抹片檢查呈現：G (+) cocci in cluster ++，neutrophil: ++。由於病人同時發現貧血的問題，故同時給予相關的檢查：serum iron: 11 ug/dL (正常值：37-170)，ferritin: 70.6 ng/ml (6.3-132.0)，TIBC: 452 ug/dL (250-450)，serum Hb electrophoresis：正常。經會診血液科醫師，考慮為缺鐵性貧血，並給於口服鐵劑治療。病人第二天即呈現退燒，而且傷口周邊組織紅、腫已大幅消退。兩套血液培養檢查都是陰性。膿液的細菌培養報告於住院第四天回來，所培養的細菌為金黃色葡萄球菌，而且菌量頗多。很意外的，我們發現它竟然對多種抗生素曾呈現抗藥性，其中包括了oxacillin。對它有感受性的抗生素分別為：vancomycin, minocycline, fucidin, gentamicin 和 teicoplanin。此時，由於病人的狀況已大獲改善，我們將抗生素改為口服fucidin 加上doxycycline 作為維持性治療。病患於住院後第六天出院，出院後囑其門診追蹤治療，但並未回診。

討論

皮膚及軟組織的感染是臨床上常會遇到的疾病，而金黃色葡萄球菌則是最主要的致病菌之一。它雖為人類皮膚、口咽、鼻腔及腸道等處的正常菌叢，若讓它有機可乘(皮膚或黏膜破損)，它仍然是可怕的致病菌。如果沒有適時給予有效的治療，其所引起的致病率和致死率都相當的高，特別是年紀大的老年人，免疫功能不全患者和小孩子。尤其嬰幼兒抵抗力弱，一旦受感染情況較難控制，嚴重者可能併發腦膜炎、敗血症或心內膜炎，導致生命危險。根據國內各大醫院的資料顯示，院內感染致病菌中，MRSA 是最主要的菌種；而且一般病房的感染率已經超過80%，加護病房的平均比例更高達90%以上⁴。這些結果反應了MRSA 的感染已成為目前臨床上一個非常嚴重且值得去關注的問題。

不僅院內金黃色葡萄球菌的感染率直線上升，這類致病菌對各種抗生素之抗藥性也有逐年增加的趨勢，尤其以methicillin 抗藥性金黃色葡

萄球菌 (MRSA) 最多。根據國家衛生研究院的報告，在台灣金黃色葡萄球菌對第一線抗生素抗藥性的比率已經達到五成到七成。這些病菌會產生所謂的細菌生物膜 (biofilm)，有助其抵抗不良環境，甚至抵滅抗生素的作用⁵，因此對醫院及病人皆造成很大的威脅。金黃色葡萄球菌 (MRSA) 造成院內群突發的事件時有所聞。醫護人員的雙手可能是造成院內群突發的最主要的媒介之一。因為，金黃色葡萄球菌傳播的方式以接觸傳染為主，常經由身體直接接觸或以周遭物品為媒介，而由帶菌者 (carrier) 傳給其他宿主。

第一株 methicillin 抗藥性金黃葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) 於西元 1961 在英國被發現⁶。往後幾年內此類抗藥菌株陸續在世界各地散佈，盛行率與日俱增，特別是院內型的感染。1997 年日本報告了全世界第一例被証實為對 vancomycin 產生抗藥性的金黃色葡萄球菌 (vancomycin intermediate-resistant *Staphylococcus aureus*; VISA) 的感染個案⁷。而萬古黴素抗藥性金黃色葡萄球菌 (vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*; VRSA) 則於 2002 年，在美國被發現⁷。所幸直到目前為止 VRSA 還沒有發生大規模的流行。但經證實，金黃色葡萄球菌的確已經可以由其它的細菌 (例如腸球菌) 轉移抗萬古黴素的基因來產生 VRSA，並將其性狀傳給其他同類細菌⁸。如此一來，萬古黴素抗藥性金黃色葡萄球菌將可能成為主要的致病菌，那也許再過幾年我們將面臨無藥可用的困境。

自 1980 年初期，社區型 MRSA 首先被提出，到了 1990 年中期開始，社區型 MRSA 所導致的各種感染的報告陸續出現且有漸增的趨勢；其中小孩子尤其容易受到感染¹。社區型 MRSA 所導致的群突發 (outbreak) 最近幾年也相繼被注意到，最常發生於可能的親密肌膚接觸中，例如球員，囚犯，軍隊及男同性戀^{9,10}。它甚至被稱為超級病菌 (superbug)，因為這種 MRSA 的新變體似乎能夠感染健康的人，而且造成漫延¹¹。在所有社區型 MRSA 所導致的各種感染中，以皮膚及軟組織的感染占大多數，幾乎超過 80%³。最近 Frazee 等在一篇有關於 MRSA 在一家醫院急診室盛行率的前瞻性研究報告指出：MRSA

在可以培養的皮膚及軟組織感染上占了 51%，而這些幾乎都是屬於社區型。另外，若病人以疔瘡 (furuncle) 的表現來求診，MRSA 為最可能的致病菌。他又指出，社區型的基因及形態學上與院內感染型也不盡相同，而且由於擁有 Panton-Valentine leukocidin 基因，致病力尤勝於後者²。在抗生素感受性試驗方面，最明顯的是社區型 MRSA 對乙內醯胺類 (β -lactam) 的抗生素 (例如 cephalexin) 完全無效，但卻對其它較多的藥物俱有感受性，例如 trimethoprim/sulfamethoxazole, clindamycin, levofloxacin 及 tetracycline。可是，這些抗生素若單獨使用，後續很容易引發抗藥性²。那到底這種社區型 (community-associated) MRSA 在一般社區的盛行率是多少呢？Salgado 等的研究報告指出，社區型 MRSA 在一般社區成員的移生率 (colonization rate) 大約是 1.3%；而且，社區型 MRSA 占了整個住院的 MRSA 約 30%³。國內有關這方面的報告並不多，只有各個醫院零星的報告，社區型 MRSA 大約在 9%-26%¹²。根據國外的研究指出，引起這種社區型 MRSA 的危險因子包括：長期使用抗生素，慢性皮膚病患者，慢性內科疾病者，曾經參與或接觸醫療行為者，手術過，接受靜脈注射過，在醫院加護病房住過，接觸帶有此種移生 MRSA 的患者，衛生環境差，以及在擁擠人群中與人皮膚接觸^{2,3}。然而，目前的證據則指出，即使沒有以上的危險因子，仍然會被此種社區型 MRSA 所感染²。因為，抗藥性金黃色葡萄球菌已經發展出新型的菌株，在醫院以外的環境感染健康民眾。這種菌株經由皮膚接觸傳染，即使皮膚上沒有傷口也有可能被傳染。感染者會出現類似昆蟲叮咬的腫痛傷口，如果沒有妥善治療，會進一步化膿惡化。就如同本例病患，她是一位 11 歲小朋友，沒有外傷、沒有蚊蟲叮咬的病史，也沒有進出醫療院所，下肢一開始呈現的紅腫，迅速的演變為膿瘍。

在治療 methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌 (MRSA) 所引起的皮膚和軟組織感染上有相當大的挑戰。雖然目前萬古黴素 (vancomycin) 或特可樸來明 (teicoplanin) 仍然可以是對付 MRSA 的第一線用藥。然而大量使用的結果將導致對此種

醣生肽類(glycopeptides) 抗藥性菌種的出現。值得慶幸的是，這幾年又有新的藥物問世：oxazolidinones (linezolid), cyclic lipopeptides (daptomycin) 及 streptogramins (quinupristin/dalfopristin)¹⁵。它們能更有效對抗引起皮膚和軟組織感染的革蘭氏陽性菌。縱使如此，雖然我們手上還握有王牌，這類新藥決不可任意的使用，應該用於明確的抗藥性菌種所引起的感染。另一方面而言，由於社區型methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌(MRSA) 明顯的增加，對於病情嚴重，可能危及生命的情況下，萬古黴素(vancomycin)或特可樸來明(teicoplanin) 應該是第一線用藥，而非以傳統的anti-staphylococcal penicillin 或第一代頭孢子菌抗生素(cefazolin) 來治療。還有一點必須要強調的，在治療這類化膿性感染時，最先該做的是適時的切開、引流及擴瘡術治療；並且將此膿液作細菌的鑑定及敏感性試驗。而不是一味的僅僅使用抗生素。如此一來，我們才能以此來做為往後調整抗生素的依據。而且，有效的切開、引流及擴瘡術治療，甚至於可以治癒病人。如同此例病患，剛開使時所使用的抗生素並不是有效的藥物(cefazolin)，但經手術後病人症狀得到幾乎完全的緩解。

以目前的科技而言，想要完全的根除methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌(MRSA) 是不可能的任務。而這種超級病菌MRSA 的新變體將會在社區裡繼續擴散，造成更多的感染並且將會對愈來愈多的抗生素產生抗藥性。臨床醫師應該對此MRSA 有更進一步的了解才能有效的治療病人。另外，我們的醫療體系更應該將重點擺在如何做好MRSA 的感染防制。有效的感染管制措施包括了將確認感染的病人予以適當的隔離，清潔環境，其中最重要的步驟還是手部有效的清潔以及避免抗生素的濫用。

參考文獻

1. Bukharie HA, Abdelhadi MS, Saeed IA, Rubaish AM, Larbi EB. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community pathogen. *Diag Microbiol Infect Dis* 2001; 40: 1-4.
2. Frazee BD, Lynn J, Charlebois ED, Lambert L, Lowery D, Perdreau-Remington F. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in emergency department skin and soft tissue infections. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 311-20.
3. Salgado C D, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 131-9.
4. 張上淳、蔡佳倫、王振泰等。台灣醫學中心與區域醫院1999-2002 年院內感染之概況。 *感染控制雜誌* 2004; 14: 1-11.
5. Weigel LM, Clewell DB, Gill SR, et al. Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. *Science* 2003; 302: 1569-71.
6. Tenover FC, Biddle JW, Lancaster MV, et al. Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 327-32.
7. Sievert DM, Boulton ML, Stoltman G, et al. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin: United States, 2002. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 565-7.
8. Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 1992; 93: 195-8.
9. Dominguez TJ. It's not a spider bite, it's a community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17: 220-6.
10. Outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections -- Los Angeles County, California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 88.
11. Dufour P, Gillet Y, Bes M, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Pantone-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 819-24.
12. 羅文聰、王志堅、朱夢麟。社區型methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌感染。 *感染控制雜誌* 2001; 11: 169-72.
13. Raghavan M, Linden PK. Newer treatment options for skin and soft tissue infections. *Drugs* 2004; 64: 1621-42.

Community-associated MRSA Skin Infection

A Case Report and Literature Review

Ching-Huei Yang

*Section of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,
Lo-Tung Poh-Ai Hospital*

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) is the common causative agent in skin and soft tissue infections (SSTIs). Usually, most cases were caused by methicillin-susceptible strains, but there are a trend in increasing methicillin-resistant *S. aureus* strains among the world. The reason for the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as a potentially invasive pathogen is still unknown, and this phenomenon can not be simply explained by the spreading of nosocomial strains into the community. A case of cellulitis with subcutaneous abscess caused by MRSA in community is reported. Treatment for subcutaneous abscess caused by community-associated MRSA is the same as by MSSA. Adequately surgical drainage and debridement is the most important step, in addition to antibiotic therapy. And β -lactam antibiotics are no longer the first choices of empirical antimicrobial therapy for the patients with complicated community-acquired SSTIs. Glycopeptides or other effective antibiotics to MRSA should be selected early for life-threatening situations and /or when resistant strains are suspected. (J Intern Med Taiwan 2005; 16: 190-194)