

醫界新隱憂－泛抗藥性不動桿菌

陳麗婷¹ 黃崇昌² 楊婉如¹ 秦登峰^{1,2} 劉秋琴¹

財團法人為恭紀念醫院¹ 感染管制委員會² 內科部

前 言

不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*)，或稱靜止桿菌，為革蘭氏陰性球桿菌，是人類皮膚上的正常菌叢之一，近幾年卻成為院內感染的重要病原菌，而且其抗藥性更是越來越強，在國內亦陸續出現對 imipenem 具抗藥性的菌株(imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; IMRAB)，最新的研究更發現了對所有臨床抗生素產生泛抗藥性的菌株(pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii*; PDRAB)。

IMRAB 最早是英國在 1985 年由 *A. baumannii* 6B92 的菌株中發現，當初命名為 ARI-1[1]，之後更名為 OXA-23，當時並未引起廣泛的討論，但就在短短的幾年之內，英國、法國、荷蘭、比利時、紐西蘭、古巴、巴西、科威特、義大利、新加坡、香港及日本等國家就相繼傳出 IMRAB 的蹤跡，甚至造成醫院住院病人群突發事件[1-4,11,14,21]。

不動桿菌的抗藥性究竟有多嚴重呢？根據 Lopez-Hernandez 的研究，西班牙在 1995-1997 年間，有 11.6%的 *A. baumannii* 對 imipenem 具有抗藥性[10]；1999 年一份針對斯洛伐克的研究指出：IMRAB 約佔 7.4%[6]；臺大醫院 2000 年的統計則發現：在短短的 2 年間，PDRAB 的比率由 0%驟升為 6.5%[5]；在一份針對紐約布魯克林區的研究中發現：IMRAB 在所有臨床分離菌中高達 53%，PDRAB 也高居 12%，並確定了多重性抗藥性不動桿菌已經造成該地區的流行[11-12]，*A. baumannii* 的抗藥性，允然已經成為世界性的問題。

抗藥機轉

A. baumannii 曾被提及的抗藥性機轉有：細菌細胞外膜的低通透性、penicillin 結合蛋白 (penicillin-binding protein; PBP) 的改變、產生 broad-spectrum β -lactamase、aminoglycoside modified enzyme 及 carbapenem-hydrolyzing enzyme，值得一提的是除了外膜的低通透性是內因性機轉，其他的抗藥機轉可能都是因為使用抗生素而誘發的[2-3,7-8,14]，其中與 IMRAB 較有相關性的則有 PBP 改變、產生 β -lactamase 及 carbapenem-hydrolyzing enzyme。

一、細胞外膜通透性的改變

Gehrlen 等人在 1991 發現：*A. baumannii* 4852/88 菌株的細胞膜表面有 7 個分子量分別為 94、84、65、61、48、40 及 24-kD 的 PBPs，除了 24-kD 之外，進而形成 IMRAB 菌株[2]。

二、 β -lactamases

β -lactamases 的抗藥機轉則是水解 β -lactam 環，使 β -lactam 類的藥物失去活性，經研究發現， β -lactamases 係由細胞壁上 PBPs 衍生物所合成的，共分成 class A、B、C、D 等四型[9]，其中與 IMRAB 較有相關性的為 class B 及 class D，而由 class D β -lactamases 延伸出與 IMRAB 相關的有 oxacillinase 與 IMP 二種，其中 oxacillinase 又可分為 OXA-23-OXA-27 等 5 種；而 IMP 則有 IMP-1-IMP-12 等 12 種[3-4,8]，這些西每的相似性相當高，只是因為菌株及發現區域的不同而有不同的命名，如 IMP-1 與 IMP-2 的相似性達 84.9%；而 IMP-4 與 IMP-2 的相似性達 89.3%，與 IMP-1 的相似性更高達 95.6%[3]。

三、aminoglycoside modified enzyme aminoglycoside modified enzyme 的抗藥機轉主要是以西每的作用，造成 im-ipenem 的水解，降低 imipenem 的作用。

aminoglycoside modified enzyme 以 aminoglycoside acetyltransferases (AAC)、aminoglycoside nucleotidyltransferases (ANT)、aminoglycoside phosphotransferases (APH) 為主，並且衍生出

AAC(6)-Ih、AAC(3)-I、AAC(3)-II、ANT(2^{''})-I、APH(3['])-VI、rRNA 16S、AAC(6)-Ib 及 APH(3['])-I 等共 8 種[13]。

四、Carbapenem-hydrolyzing enzyme

Carbapenem-hydrolyzing enzyme 又稱為 carbapenemase，抗藥機轉與 aminoglycoside modified enzyme 相似，都是利用酉每的作用，造成 imipenem hydrolysis，降低 imipenem 的殺菌作用，研究顯示 imipenem hydrolysis 會使得對 imipenem 的最小抑菌濃度(minimum inhibitory concentrations; MIC)大於 128-256ug/mL，形成 IMRAB[8,14]。

值得深思的是：根據 NCCLS 的規範，*A. baumannii* 能以紙錠擴散法的結果決定對抗生素的感受性，但是有研究顯示，當菌株含少量的 ARI-1 時，抗生素敏感性試驗可能對 imipenem 及 penicillin 類的藥物顯示具有敏感性[17]，那麼，是否應以其他方式來進一步判斷 *A. baumannii* 的抗生素敏感性結果，則需要進一步的研究。

菌株分型及基因遺傳

目前已知的分型很多[15]，German 發現 IMRAB 與 IMSAB 的差異在於：IMRAB 細胞膜表面上的 porins 22 及 33kD 較少。菌株 13TU(sensu Tjernberg and Ursing)是常見且容易引起群突發的菌株，van Dessel 的研究發現：由 13TU 引起的群突發，即使菌株在紙錠擴散法中顯示對所有的抗生素都具有感受性，治療起來也會非常棘手。

因此，確認菌株分型是有助於決定治療方式，並遏止群突發事件的發生[16]。Windy 在 1995 年的研究報告中指出：imipenem-resistant 基因能以質體傳遞給子代，甚至傳遞給不同的菌種及菌屬 [17,24-25]，後續的研究更進一步證實已經出現具有 IMP 基因的 *Pseudomonas aeruginosa*、*Serratiamarcescens* 及 *Klebsiella pneumoniae*。

2002 年一份韓國的研究報告更指出：96%的 *A. baumannii* 具有核酸銜接酉每(integrase; IN)的基因，其中菌株 13TU 有 63%具 IN 基因[15]，這項發現很重要，因為 IN 是參與核酸銜接反應(integration reation)的主要酵素，而核酸銜接反應是菌株在表現基因產物及複製子代的重要步驟，IN 的存在意味著抗藥基因將能複製給子代，Leversstein 的研究中證實：IN 與醫院中多重抗藥性革蘭氏陰性桿菌有很強的相關性，而且此一抗藥基因不只存在醫院的病原菌中，也出現在社區裡[18]，Lopez-Hernandez 的研究也發現 8%的 IMRAB 來自於社區[10]，Vivek 的研究更證明 IMRAB 已經在紐約布魯克林造成流行，醫院中的抗藥性菌株若不能加以控制，不但會造成醫療機構中的交互傳染，更有可能造成區域性的流行，造成嚴重的後果。

危險因子

經研究證實，引發 IMRAB 的相關抗生素包括：第三代 cephalosporin[11]、fluoroquinolone[5,19]及 imipen-em[5,11,19-20,22-24]。

台大及 Villers 的研究顯示：限制 fluoroquinolone 的用量，有助於減少醫院內 IMRAB 的出現[5,19]，Villers 認為 fluoroquinolone 的用量在 IMRAB 的感染率及流行上，是個獨立危險因子。

值得討論的是：imipenem 原是治療 *A. baumannii* 的最後一線用藥，如今卻成為誘發抗藥性的重要因子，imipenem 的用藥原則，實在有重新界定的需要，如何用藥是既能達到治療效果，又不致引發抗藥性，是需要各位醫師在用藥時深思的。

治療

Lopez-Hernandez 的研究發現：在實驗室中，多數的 *A. baumannii* 顯示對 azithromycin 及 rifampin 有很高的感受性，經動物試驗也證實：rifampin 在 *A. baumannii* strain A、D 及 E 有很好的治療效果[20-21]，同樣的治療效果是否也適用在人體上，則有待進一步的研究。

感染管制措施

曾被提及的有效管制措施包括：集中照護及隔離感染或移生病患、抗生素的有效管理、環境的清潔及醫護人員加強洗手及無菌技術。

感染或移生不動桿菌的病患是主要的感染原[21]，Corbella 的研究發現：41%的加護病房病患在腸胃道有 IMRAB 的移生，其中 71%在住進加護病房的第一週即出現移生，而移生病患出現感染的機率是未出現移生病患的 5 倍，減少移生病患就能有效降低感染率[22]；環境中散佈的 *A. baumannii* 是另一個造成感染的主因，研究顯示：*A. baumannii* 可存活於無生命的物品上，包括乾燥物品，Maria 的研究更指出：環境中含抗藥基因 IMP 的菌株，將傳播給醫院中不帶此類基因的菌株[17,24-25]。

由於抗生素使用不適當，而引發菌株抗藥性的問題，已經由許多研究結果證實。因此，唯有有效管理抗生素，才是遏止抗藥性菌株出現的重要關鍵；另外，藉由醫護人員造成交互感染的事件一再發生，確實的遵從無菌技術，執行醫療過程中加強洗手，是每位醫療從業人員要緊記的。

結 論

Villari 的研究指出：*A. baumannii* 的院內感染率約為 8-12.4%，在加護病房中的比率更高達 28.4%，46.7%的下呼吸道感染病原菌是 *A. baumannii*[23]，在這樣的高感染率之下，*A. baumannii* 的抗藥性問題，更是值得重視並且提昇它的感染管制措施。

在電影[侏儸紀公園]中有一句話：生命會找到自己的出路，綜觀抗藥性菌株出現的導因，不難發現一個結論：在大量使用某一類抗生素之後，菌株就會出現抗該抗生素之抗藥基因，讓我們疲於奔命的抗藥性菌株，追根究底後卻發現，是我們自己引發出來的，抗生素的發明，原本應是人類之福，然而卻在不適當的使用後，成爲人類之禍。

抗生素的使用「過之與不及」都是錯誤的，如何讓抗生素的使用達到最大治療效果，又能兼顧抗藥性的問題，將是未來醫界要努力的重要目標。

參考文獻

1.Paton H, Miles RS, Hood j, et al: ARI-1: β -lactamases-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 1993;2:81-8.

2.Gehrlein M, Leying H,Cullmann W, et al: Imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* is due to altered penicillin-binding protein. *Chemotherapy* 1991;37:405-12.

3.Yiu-Wai C, Mariya Afzal-Shah, Elizabeth H: IMP-4, a Novel Metallo- β -Lactamases form *Nosocomial Acinetobacter spp.* Collected in Hong Kong between 1994 and 1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:710-4.

4.Mariya Afzal-Shah, Neil W, David M: Characterization of OXA-25, OXA-26, and OXA-27, molecular class D β -Lactamases associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:583-8.

5.Hsueh PR, Teng LJ, Chen WH, et al: Pandrugresistance *Acinetobacter baumannii* causing nosocomialinfection in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2002;8:827-32.

6.Koprnova J, Svetlansky I, Babela R, et al:
Prospective study of antibacterial susceptibility, risk
factors and outcome of 157 episodes
of *Acinetobacter baumannii*
bacteremia in 1999 in Slovakia. *Scand J Infect Dis* 2001;33:891-5.

7.李詩益，林金絲：Acinetobacterbaumannii 院內感染之介紹。感控雜誌 1999;9:151-5。

8.Susan B, Carlos B, Hilary-Kay Y, et
al: Limitation of *Acinetobacter baumannii* treatment by
plasmidmediated carbapenemase ARI2. *Lancet* 1998;351:186-7.

9.Irina M, Shahriar M: Kinship and diversification of bacterial
penicillin-binding proteins and β -lactamases. *Antimicrob Agents
Chemother* 1998;42:1-17.

10.Lopez-Hernandez S, Alarcon T,
Lopez-Brea M: Evolution of
antimicrobial susceptibility of
Acinetobacter baumannii clinical
isolates. *Rev Esp Quimioter* 2000;13:394-400.

11.Landman D, Quale JM, Mayorga D, et al:
Citywide clonal outbreak of multiresistance
Acinetobacter baumannii and *Pseudomonas*
aeruginosa in Brooklyn, NY: the preantibiotic
era has returned. *Arch Intern Med* 2002;162:1515-20.

12. Vivek M, David L, Guillermo S, et al: Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis* 2000;31:101-6.

13. Noppe-Leclercq I, Wallet F, Haentjens S, et al: PCR detection of aminoglycoside resistance genes: a rapid molecular typing method for *Acinetobacter baumannii*. *Res Microbiol* 1999;150:317-22.

14. German B, Gonzalo C, M. Angeles D, et al: Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of β -lactamases. *J Clin Microbiol* 2000; 38:3299-305.

15. Oh JY, Kim KS, Jeong YW, et al: Epidemiological typing and prevalence of integrons in multiresistant *Acinetobacter* strains. *APMIS* 2002; 110:247-52.

16. van Dessel H, Kamp-Hopmans TE, Fluit AC, et al: Outbreak of a susceptible strain of *Acinetobacter* species 13 (sensu Tjernberg and Ursing) in an adult neurosurgical intensive care unit. *J Hosp Infect* 2002;51:89-95.

17. Wendy S, Hilary-Kay Y, Robert H, et al: Transferable imipenem-resistance

Acinetobacter species from a clinical source. J Clin Microbiol 1995;36:585-7.

18.Leverstein-Van Hall MA, Paauw A, Box AT, et al: Presence of integron-associated resistance in the community is widespread and contributes to multidrug resistance in the hospital. J Clin Microbiol 2002;40:3038-40.

19.Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, et al: Nosocomial Acinetobacter baumannii infections: microbiological and clinical epidemiology. Ann Intern Med 1998;129:245-7.

20.Montero A, Ariza J, Corbella X, et al: Efficacy of colistin versus β -lactams, aminoglycosides, and rifampin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1946-52.

21.Xavier C, Abelardo M, Miquel P, et al: Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant Acinetobacter baumannii. J Clin Microbiol 2000;38:4086-95.

22.Corbella X, Pujol M, Ayats J, et al: Relevance of digestive tract

colonization in the epidemiology of nosocomial infection due to multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1996;23:329-34.

23.Villari P, Iacuzio L, Vozzella EA, et al: Unusual genetic heterogeneity of *Acinetobacter baumannii* isolates in a university hospital in Italy. *Am J Infect Control* 1999;27:247-53.

24.Dos I, Lambert P, Hill D, et al: Carbapenem-resistant *Acinetobacter* and role of curtains in an outbreak in intensive care units. *Hosp Infect* 2002;50:110-4.

25.Maria LR, Nicola F, Letizia B, et al: Characterization of the metallo- β -lactamase determinant of *Acinetobacter baumannii* AC-54/97 reveals the existence of blaIPM allelic variants carried by gene cassettes of different phylogeny. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1229-35.