

## 多重抗藥性 *Acinetobacter baumannii* 的盛行及對臨床醫師的挑戰

多重抗藥性 *Acinetobacter baumannii* 的盛行及對臨床醫師的挑戰

邱靜誼<sup>1</sup> 張藏能<sup>1,2</sup> 黃建賢<sup>1,2</sup>

新光吳火獅紀念醫院 <sup>1</sup>感染管制小組 <sup>2</sup>感染科

### 前言

多重抗藥性 *Acinetobacter baumannii* multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*; MDR-Ab)，是目前院內感染致病菌之中，最難以控制及治療的革蘭氏陰性菌之一，並已經在世界各地被提出來討論。根據美國在西元 1992-1997 的院內感染統計中，*Acinetobacter* spp. 造成血流感染(bloodstream infections; BSIs)比例佔 2%、呼吸器相關性肺炎(ventilator-associated pneumonia; VAP)比例佔 6%[1]；而歐洲，在西元 1997-1999 年的報告，*Acinetobacter* spp. 為院內血流感染菌株中排名第九位；另外在拉丁美洲的統計，血流感染源為 *Acinetobacter* 佔所有菌株的 5.3%[2,3]。

*Acinetobacter* spp. 可以造成肺炎、腦膜炎、泌尿道感染、腹膜炎、皮膚及軟組織感染甚至是全身性的血流感染，而且發生在 BSIs 之粗死亡率更是偏高(52%)，而造成肺炎的死亡率亦高達 23-73%[4,5]；臨床上分離出 MDR-Ab 之菌株常造成抗生素治療上的限制，故發展新的抗生素治療並對傳統的治療藥物(如 polymyxins, sulbactam)重新評估[6]，是當前最重要的課題。

### 微生物學

*Acinetobacter* spp. 是一種廣泛存在於土壤及水中的革蘭氏陰性菌，它偶而也會在人類的皮膚黏膜及分泌物的培養中發現，在 1954 年 Brisou 及 Prevot 將 *Acinetobacter* 分類為 *A. calcoaceticus* 及 *A. lwoffii*；根據最新文獻中，*Acinetobacter* 已被分離出十九個不同菌株，但是只有七個菌株被命名(*A. calcoaceticus*、*A. lwoffii*、*A. baumannii*、*A. haemolyticus*、*A. junii*、*A. johnsonii*、*A. radioresistens*) [7]；*Acinetobacter* 通常與人類共生存在，但在重症病患體內分離出的 *Acinetobacter*，常扮演一個伺機性感染(opportunistic infection)的病原菌，並且造成敗血症。*A. baumannii* 經常與院內感染群突發相關，而其他的 *Acinetobacter* spp. 則較少造成院內感染[8]。

### 流行病學

在醫院環境中，呼吸器潮濕設備、工作人員的手、床墊、枕頭及其他設備中，可以分離出 *Acinetobacter* spp. [8]；文獻指出，在乾燥物體表面的 *A. lwoffii* 可以存活七天以上，而 *A. baumannii* 可以存活二十五天以上，*A. calcoaceticus* 在塑膠表面可以存活十三天以上；相較於其他的革蘭氏陰性菌如：大腸桿菌，只能在乾燥表面存活二十四小時，而綠膿桿菌則小於二十四小時；另外金黃色葡萄球菌在塑膠表面可以存活七天[6]。*A. baumannii* 長時間存活的特性是導致院內的群聚感染的重要原因之一。

在工作人員手部培養中，31%帶有革蘭氏陰性菌，包括 *Enterobacter* spp. (16.5%)及 *Acinetobacter* spp. (7.5%)，兩者皆是最常見的病原菌。另外，三分之一的工作人員(包括護理人員、呼吸治療師)，手部有 *A. cal-coaceticus*

暫時性的移生菌，但是喉部、陰道及直腸移生現象卻很少[6]。專業醫護人員皮膚上及環境表面的移生菌是可能常造成病患之間 *Acinetobacter* spp. 傳播的原因之一。

## 危險因子

*Acinetobacter* 除了在重症及免疫功能不足的病患身上致病造成伺機性感染，它通常是低毒性的病原體、院內感染多於社區感染；在世界各地熱帶區域的雨季、溫熱的月份，已經被報告有較多的社區感染肺炎與 *Acinetobacter* spp. 相關[9]。

感染 *Acinetobacter* 的危險因子包括：重症病患而且住院期間曾經經歷感染或敗血症、長時間使用人工呼吸器、先前 *Acinetobacter* 的移生現象、加護病房住院天數的延長；而先前使用過的抗生素與 *Acinetobacter* 導致的感染或移生現象有很大的相關性，因此，加強臨床醫師小心使用抗生素的觀念是刻不容緩的[10]。

## 紐約醫院(皇后區)的 MDR-Ab 群突發事件及處置

在 1988 年紐約醫院所分離出來的 *Acinetobacter* spp.，並未發現對 ceftazidime、imipenem 及 aminoglycosides 有抗藥性。從 1989 年開始，為治療 *Acinetobacter* spp. 感染而無限制使用 ceftazidime，不幸的篩選出 ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKp)，故醫院開始限制 ceftazidime 的使用計畫，結果在 1989-1992 年間 CRKp 的盛行率下降了 20%[11]。

在這段期間內亦同時減少及限制 imipenem 的使用，但不幸的在 1991 年，外科加護病房出現了對 ceftazidime 及 imipenem 抗藥性 *A. baumannii* 的院內感染群突發，分離出 imipenem 抗藥性 *A. baumannii* 總共五十九個病患，其中十八位被證實感染，而大於 50% 的 *A. baumannii* 由呼吸道被分離出來。為確立加護病房內 *A. baumannii* 的傳遞來源，將環境及工作人員的手部採集檢體，以標準技術作細菌培養及藥物敏感性試驗。報告中只對 polymyxins 及 sulbactam 完全有效，且部分菌株是 imipenem 抗藥性 *A. baumannii*，而呼吸治療師手部檢體與喉頭鏡葉上所分離出來 *A. baumannii* 為同一菌株，故該醫院開始施行以下感染管制措施以控制群突發事件，並且成功消滅 imipenem 抗藥性 *A. baumannii* 長達五年以上。感染管制措施重點如以下幾點：

1. 每天查閱細菌培養菌株之抗生素敏感試驗。
2. 選擇出 cefepime 或 carbapenem 抗藥性 *A. baumannii*。
3. 查核病患各項紀錄調查，是否有院內感染或是局部細菌移生的情形。
4. 強調並宣導接觸隔離，以預防菌種的傳播。
5. 感染管制護理人員介入受影響的單位做必要的調查，並發現及統整問題。
6. 加強使用可以立即取得之酒精性洗手液。
7. 要求工作人員正確洗手及更換手套，並定期做手部細菌培養。
8. 使用 polymyxin B 沖洗傷口，消滅 *A. baumannii* 移生菌落。
9. 吸入型 polymyxin B 製劑，治療肺部 *A. baumannii* 的感染或用來消滅移生菌。
10. 持續監測工作人員、環境及設備是否遭 *A. baumannii* 染污。
11. 指導家屬正確執行居家環境消毒。
12. 視需要將 *A. baumannii* 感染及細菌移生的病患置於獨立單位或環境。

13. 盡可能讓護理人員分組照顧受感染者。
14. 以分子流行病學的方式去鑑定培養出來的 *Acinetobacter* spp.。
15. 及時告知相關工作人員所有鑑定報告、監視結果及感染率。
16. 感染管制人員隨時提供家屬、病患、相關醫護人員諮詢的管道[11]

## 動物研究模式

在一個動物研究中，觀察用以 colistin、sulbactam、imipenem、rifampin、tobramycin 治療小鼠感染 *A. baumannii* 的肺炎，發現最能夠減少小鼠肺中細菌量的藥物是 sulbactam 及 imipenem；而 colistin 雖然在藥物敏感性試驗是有效的(MIC0.5  $\mu$ g/mL)，但卻在動物肺中之滅菌效果是最差的( $p<0.01$ )[12]。

另一個以小鼠動物研究在探討合併使用  $\beta$ -lactams、 $\beta$ -lactamaseinhibitors 及 rifampin 治療 *A. baumannii* 之肺炎，並以下列兩個不同的菌株來探討：

1.具有 cephalosporinase 的 *A.baumannii*：其藥物敏感性試驗對 imipenem(MIC0.5  $\mu$ g/mL)、ticarcillin (MIC 32  $\mu$ g/mL)、sulbactam(MIC0.5  $\mu$ g/mL)等抗生素有效，而對 aminoglycosides 及 fluoroquinolones 則有抗藥性情形。在這個模式中，單獨使用 imipenem、sulbactam 都能達到殺菌效力對抗此菌株；而合併使用 imipenem/rifampin 或 imipenem/ $\beta$ -lactamaseinhibitor，都能達到殺菌的效力。藥物的合併使用與單獨使用在殺菌效力上比較並無差別，與對照組相較之下都能有意義的延長存活率( $p<0.001$ )，但在使用  $\beta$ -lactamase inhibitor 組別中有最高的存活率。

2.在 MDR-Ab 菌株中有不一樣的結果呈現：在藥物敏感性試驗中 imipenem 為 MIC8  $\mu$ g/mL，對大部份抗生素都產生抗藥性而 rifampin(MIC4  $\mu$ g/mL)除外；實驗結果在單獨使用 imipenem 或 rifampin 與合併使用下列藥物 imipenem/rifampin、rifampin/sulbactam、imipenem/sulbactam、ticarcillin/sulbactam 及 rifampin/ticarcillin/clavulanate/sulbactam，與對照組相比較之下在小鼠的肺組織中都能有非常好的殺菌效力 ( $p<0.05$ )；另外值得注意的是，合併治療可以有意義的提高存活率( $p<0.01$ )；單獨使用 rifampin 比起單獨使用 imipenem 能有更高的存活率( $p=0.01$ )[13]。

另外一個實驗中討論：治療小鼠因感染 *A. baumannii* 導致肺炎，以單獨使用 levofloxacin 與合併使用 imipenem 或 amikacin 的治療方式，其中對 levofloxacin 之 MIC 各為 0.06、4  $\mu$ g/mL 兩菌株，且都對 imipenem、amikacin 具感受性，其單獨治療與合併治療結果與對照組相較之下，皆能降低小鼠肺中的細菌數，而且合併治療的方式並沒有比單獨治療來的好[14]。

在動物研究模式中探討感染 *A. baumannii* 肺炎的文獻中，colistin 在動物肺中的滅菌效果相對較差，這樣的結論與案例一對照組臨床研究結果是相衝突的；另外討論到以合併  $\beta$ -lactams、 $\beta$ -lactamaseinhibitors、rifampin 用藥方式，研究結果異於臨床上所預期能夠達到更好的殺菌力，但卻能得到提高存活率的優點，於臨床上仍有相當重要的參考意義。

## 臨床治療

*A. baumannii* 在臨床上可以造成病患各部位的院內感染，尤其在 MDR-Ab 持續增加的情況下，重新評估傳統抗生素的治療效果並且積極研發新藥，是目前當務之急。最近有兩個傳統的抗生素被拿出來討論：colistin 及 sulbactam。在近年文獻上用來治療 *A. baumannii* 的總整理如表一[15,16,17,18,19]。

### Colistin

Colistin 又名 polymyxin E，是 1950 年日本人小山田由 *Bacillus polymyxavar. colistinus* 菌所分離得到，它屬於鎖環狀多肽月太抗生素(亦是 polymyxins 類抗生素)，含有 colistinA、colistin B 二種成分組成，主要作用在破壞細菌細胞膜的通透性，對革蘭氏陰性菌引起之疾病有效，其毒性比 polymyxin B 低，二者均屬於廣效性抗生素，具有殺菌作用，但在對抗多重抗藥性菌株上，許多文獻建議使用 colistin 而非 polymyxin B；細菌對 colistin 不易產生抗藥性而與 polymyxin B 之間會產生交叉抗藥性；polymyxins 在腸胃道吸收效果不佳，colistimethate sodium 是一個可以使用在腸道外的藥物，而 colistin sulfate 只能用在局部或口服治療[6]。

Colistin 可以分佈到肝臟、腎臟、肌肉、心臟及肺部，並且在藥物停止後蓄積在組織內仍會緩慢釋放，但其無法通過血腦障壁(在非發炎性腦膜)。Colistin 由腎臟代謝，故在腎臟功能不良病患需減量。腎功能正常病患給藥劑量為 2.5-5.5mg/kg/day，分 2-4 次給予；主要的副作用為腎毒性及神經毒性。其神經毒性為可回復性的，包括運動失調、口腔周圍皮膚感覺異常、暈眩、視覺異常、意識混亂、血管伸縮不穩定現象及神經肌肉阻斷所造成的呼吸衰竭。為了避免這些副作用，許多學者已經開始探討使用其他替代的給藥方式，如吸入製劑及腦室內給藥。其中吸入型 colistin 已經被報告，用來減少多重抗藥性革蘭氏陰性菌在囊胞性纖維症的病患上；而腦室內投予 colistimethatesodium 亦成功的被使用在 carbapenem-resistant *A. baumannii* 引致的腦室炎[16]。

### Sulbactam

是一種  $\beta$ -lactamase inhibitor，也是另一種用來治療 MDR-Ab 的藥物，若與  $\beta$ -lactams 合用，其作用機轉為保護  $\beta$ -lactams 避免被細菌產生的水解酶分解。目前有三種  $\beta$ -lactamase inhibitors 可以使用，包括 tazobactam、clavulanate、sulbactam；sulbactam 能有效對抗 *Neisseria gonorrhoeae*、*Neisseria meningitidis*、*Pseudomonas cepacia* 及 *Acinetobacter spp.*，然而在對抗 *Acinetobacter spp.* 的情況下，sulbactam 治療效果優於其他兩者，作用機制與 penicillin-binding protein 的結合有關。在美國 sulbactam 只能與 ampicillin 以 2:1(ampicillin:sulbactam)的比例給予，病患每 6 小時使用一次，它在身體各部位廣泛的分佈，但是在血腦障壁的通透性不佳，但是在發炎性腦膜其藥物濃度會增加；其主要由尿液中排出，半衰期為一小時[17,19]。

### Tetracyclines

最近 tetracyclines 開始被拿出來討論用來治療 MDR-Ab；有文獻指出，在 MDR-Ab 中只有 minocycline 藥敏試驗有效者，能有效的治療 *Acinetobacter* 所引起之呼吸器相關性肺炎[18]。另外，有一個新藥：Tigecycline，為 Minocycline 的衍生物，在體外試驗中能夠達到很好的抑菌效果，是一種廣效性抗生素，亦能夠對具 Imipenem 抗藥性之 *A. baumannii* 菌株，目前已經進行到第三階段臨床試驗[20]，治療具 Imipenem 抗藥性 *A. baumannii* 指日可待。

### 結語

在世界各地受 MDR-Ab 感染的病患越來越多，在治療上，臨床醫師亦難以克服如此的窘境；然而，限制廣效性抗生素的過度使用，是預防並控制抗藥性菌株的院內感染群突發事件較積極的方式。在小鼠動物研究模式中，可以幫助我們探究治療 *Acinetobacter* 的抗生素選擇，但隨機性之案例-對照組臨床研究仍然不足夠。

在非對照組回溯性研究、案例報告中，表示 ampicillin/sulbactam, colistin, 及可能有效的 tetracyclines 都被建議用在 MDR-Ab 的感染，並使用 colistin 來治療人類院內感染肺炎，在臨床研究與動物研究模式中，其結論是相衝突的；雖然 colistin 是臨床上用來治療 *A. baumannii* 感染(如菌血症、腦膜炎、肺炎等等)的有效治療選擇用藥，但它的副作用如腎毒性及神經毒性，會造成臨床醫師在使用上的限制。

顯然地，並沒有一個很好的方式用來治療 MDR-Ab 感染，因為病原體經常由環境中被散播出來，故醫護人員能夠正確執行感染管制措施加上限制廣效性抗生素的過度使用，是預防院內菌株傳播及院內感染群突發最重要的方式。

**表一 治療 *A. baumannii* 臨床文獻的總整理**

文獻	研究方式	病患	感染部位	治療藥物	劑量	治療結果
Jimenez-Mejias 等人 (2002)	個案報告	1(55歲女性)	中樞神經感染	colistin	5毫克/公斤/天，靜脈注射共15天	腦脊液內：在投藥第4天已呈無菌狀態，第10天白血球消失
Jimenez-Mejias 等人 (2002)	個案報告	1(14歲男性)	中樞神經感染	colistin	5毫克/公斤/天，靜脈注射，分4次給予共30天	腦脊液內在投藥第5天已呈無菌狀態
Garnacho-Montero 等人 (2003)	前瞻性，非隨機性	35 (14-imipenem, 21-colistin)	呼吸器相關性肺炎	基本上以藥敏試驗來選擇，且 imipen-em 為第一選擇	imipenem 2-3克/天，靜脈注射 colistin 2.5毫克/公斤/天，靜脈注射，分3次給予	臨床治癒率：imipenem 57%(8) colistin 57%(12) 微生物學上治癒：imipenem 50%(2) colistin 66.7%(6) 呼吸器相關性肺炎死亡率：imipenem 35.7%(5)、colistin 38%(8) 無統計上意義
Levin 等人 (2003)	前瞻性，非隨機性	40位 MDR-Ab 感染病患	原發性血流感染 13, 肺炎 12, 尿路感染 6, 腹膜炎 3, 手術外科部位感染 3, 腦膜炎 2, 鼻竇炎 1	ampicillin/sulbactam	平均使用 6克/3克 靜脈注射，共 14天	臨床醫師評估下有 67.5%(27) 成功治癒，其中原發性血流感染 46%(6)，肺炎 75%(9)，尿路感染 100%(6)，腹膜炎 100%(3)，手術外科部位感染 67%(2)，鼻竇炎 100%(1)，腦膜炎 0
Smolyak-ov 等人 (2003)	回溯性分析	94 (MDR-Ab 51, 非 MDR-Ab 43)	血流感染	ampicillin/sulbactam 或標準照護	無	65% MDR-Ab 病患使用 ampicillin/sulbactam, 86% 非 MDR-Ab 病患之治療以藥敏試驗為標準。在使用 ampicillin/sulbactam 於重症病患中有減少粗死亡率 (p=0.02; OR 7.64)
Wood 等人 (2003)	連續嚴密觀察	7個創傷重症病患	呼吸器相關性肺炎	Doxycycline 或 Minocycline	100毫克，靜脈注射，每12小時使用，平均使用 13.5天	5個病患額外另加抗生素治療；6個病患成功治癒

## 參考文獻

1. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al: Nosocomial infections in medical intensive care unit in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med 1999;27:887-92.

2. Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, et al: Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 and 1998. *Clin Infect Dis* 2000;30:454-60.
3. Gales AC, Jones RN, Foreard KR, et al: Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance program (1997-1999). *Clin Infect Dis* 2001;32:104-13.
4. Beck-Sague CM, Jarvis WR, Brook JH, et al: Epidemic bacteremia due to *Acinetobacter baumannii* in five intensive care units. *Am J Epidemiol* 1990;132:723-33.
5. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al: Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species: assessment by quantitative culture of sample obtained by a protected specimen brush. *Clin Infect Dis* 1996;23:538-42.
6. Jain R, Danziger LH: Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: an emerging challenge to clinical practice. *Ann Pharmacother* 2004;38:1449-59.
7. Bouvet PJM, Grimont PAD: Taxonomy of the genus *Acinetobacter* with the recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov., *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov., *Acinetobacter johnsonii* sp. nov., and *Acinetobacter junii* sp. nov. and embedded descriptions of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*. *Int J Syst Bacteriol* 1986;36:228-40.
8. Bergogne-Berezin E, Towner KJ: *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:148-65.
9. Chen MZ, Hsueh PR, Lee LN, et al: Severe community-acquired pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Chest* 2001;120:1072-7.
10. Lee SO, Kim NJ, Choi SH, et al: Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:224-8.
11. Urban C, Maurer SS, Rahal JJ: Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 2003;36:1268-74.
12. Montero A, Ariza J, Corbella X, et al: Efficacy of colistin versus beta-lactams, aminoglycosides, and rifampin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1946-52.
13. Wolff M, Joly-Guillou ML, Farinotti R, et al: In vivo efficacies of combinations of beta-lactams, beta-lactamase inhibitors, and rifampin against *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1406-11.

14. Joly-Guillou MI, Wolff M, Farinotti R, et al: In vivo activity of levofloxacin alone or in combination with imipenem or amikacin in a mouse model of *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:827-30.
15. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez Jimenez FJ, et al: Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003;36:1111-8.
16. Jimenez-Mejias ME, Becerril B, Marquez-Rivas FJ, et al: Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with intravenous colistin sulfomethate sodium. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:970-1.
17. Levin AS, Levy CE, Manrique AE, et al: Severe nosocomial infection with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *Int J Anticub Agents* 2003;21:58-62.
18. Wood GC, Hanes SD, Boucher BA, et al: Tetracyclines for treating multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2003;29:2072-9.
19. Smolyakov R, Borer A, Riesenber K, et al: Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. *J Hosp Infect* 2003;54:32-8.
20. Pachon-Ibanez ME, Jimenez-Mejias ME, Pichardo C, et al: Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4479-81.