

南部某一醫學中心多重抗藥性 *Acinetobacter baumannii* 院內菌血

李南瑤 李欣純 劉恭宏 張科 黃紹宗 柯文謙

成大醫院 內科部 感染科

近年來多重抗藥性 *Acinetobacter baumannii* 院內感染已日益嚴重，特別是在重症或具有嚴重潛在性疾病患者。此一回溯性研究的目的是在瞭解其造成菌血症之潛在因素及相關危險因子，及評估因多重抗藥性 *A. baumannii* 所造成之院內感染菌血症之臨床預後。在回溯研究期間共有 46 位多重抗藥性 *A. baumannii* 院內感染菌血症患者，其平均年齡為 61 歲，從住院到發生菌血症期間約為 18 日。惡性腫瘤

(39.1%) 和糖尿病(37%) 為最常見之潛在性疾病。原發性菌血症(50%)、肺炎(43.5%) 及導管相關性感染(2.2%) 為常見造成菌血症之原因。頭孢子黴素(cephalosporin) 類抗生素是菌血症前最常使用之抗生素(69.6%)，菌血症前平均抗生素使用時間為 13.4 天。22 位患者於住院中死亡，粗死亡率(crude mortality) 為 47.8%。患者併有嚴重感染症($p=0.03$)、敗血性休克($p=0.002$)、急性腎衰竭($p=0.001$) 或血液凝固病變($p=0.005$) 者有較差之預後。在菌血症發生 5 天內使用適當的抗生素治療者預後較佳。多重抗藥性 *A. baumannii* 菌血症常合併有較高之死亡率。疾病嚴重性、敗血性休克、急性腎衰竭或血液凝固病變為死亡相關之危險因子，適當的抗生素治療能有效降低死亡率。(感控雜誌 2003;13:266-74)

關鍵詞：多重抗藥性(multi-drug resistant)、*Acinetobacter baumannii*、菌血症(bacteremia)

前 言

Acinetobacter baumannii 為一種革蘭氏陰性桿菌，廣泛存在於自然界中[1-2]。在過去二十年來已成為重要之新興院內感染致病菌，特別是對於免疫力抑制的病患(如重症加護單位的患者或具潛在性疾病)[3-4]。因 *A. baumannii* 所造成臨床疾病相當廣泛，如：肺炎、腦膜炎、心內膜炎、腹膜炎、皮膚及軟組織感染、泌尿道感染和菌血症已有許多文獻探討[2,5]。院內感染菌血症一直是造成死亡率之主要原因，特別是重症之患者。*A. baumannii* 菌血症感染之臨床病程變異性相當大，從短暫性菌血症(transient bacteremia) 到猛爆性敗血性休克(fulminant septic shock)，而其粗死亡率高達 52%[5]。多重抗藥性之問題一直存在此一微生物中，且有日益嚴重之趨勢。因此對於臨床之治療常造成嚴重困擾[5-6]。根據本醫學中心最近十年來針對所有住院病患調查，其結果顯示造成所有院內感染菌株中，*A. baumannii* 佔所有院內感染致病菌比率由前 5 年之 3.9% 跳升至後 5 年之 8.1%。同時有感於多重抗藥性 *A. baumannii* 菌血症亦有增加之趨勢及其嚴重性，此一回溯性研究將探討 *A. baumannii* 其造成菌血症之潛在因素及相關危險因子，及評估因多重抗藥性 *A. baumannii* 所造成之院內感染菌血症之臨床預後。

材料與方法

本研究自 1996 年 4 月至 2001 年 8 月，針對南部某一 900 床醫學中心之住院病患，調閱臨床微生物實驗室自病患血液培養檢體所分離出 *A. baumannii* 的記錄，再近一步回顧此類菌血症患者的病例記錄。舉凡兒科患者(指年紀小於 15 歲者)及相關醫療記錄不完整者，均不列入分析。患者的背景資料、潛在疾病、疾病之嚴重度、同時伴隨之菌血症、先前使用的抗生素種類、治療處方、體外抗生素藥物敏感性測驗及臨床預後等項目均予以收集。抗生素藥物敏感性測驗是以紙錠擴散法(disk-diffusion method)來測定。院內感染菌血症則依美國疾病管制中心(Centers for Disease Control and Prevention; CDC)在 1988 年對院內感染之定義[7]。多重抗藥性(multi-drug resistant)則定義為對最少 4 類不同之抗生素(包含 penicillins 類、cephalosporins 類、aminoglycosides 類及 fluoroquinolones 類抗生素)產生抗藥性而只對 carbapenems 類有感受性。菌血症發生當時的疾病嚴重度的評估則利用 Pittsburgh's bacteremic score[8]嚴重度分級系統，總分大於 4 分者，視為“嚴重疾患”(severely ill)。“急性腎衰竭”定義為：排尿量減少(少於 500 mL/天)、血清肌酸肝(creatinine)值急上升大於 2.0mg/dL、或須緊急透析治療。“血液凝固病變”定義為：血小板低下(小於 $100 \times 10^9/L$)合併 PT 及 aPTT 時間延長。“敗血症休克”定義為：菌血症所引起之低血壓(收縮壓小於 90mmHg 或低於病人日常血壓 40mmHg)。若在菌血症發生後 5 天內使用到具藥物感受性之抗生素，則視為“適當”(appropriate) 抗生素治療。統計分析則運用卡方檢定測試(Chi-square test)，若 P 值小於 0.05 則視為有統計之重要性。

結果

該醫院由 1996 年到 2001 年間計有 46 位患者發生多重抗藥性 *A.baumannii* 菌血症，這些患者皆為偶發個案。其年發生率由 1996 年佔全年院內菌血症的 0.56%，增加至 2001 年佔全年院內菌血症的 2.06% (圖一)。病人發生菌血症時之臨床基本資料列於表一。46 位患者中，主要是以男性患者為主，計有 31 位(67.4%)。年齡在 16 至 95 歲之間(平均 61 歲)；其中有 38 位個案年齡在 60 歲以上。而絕大多數的菌血症是發生於重症加護單位中(67.4%)，其中內、外加護病房所佔比例約略相等(內科加護病房 14 位 (30.4%)，外科加護病房 17 位(37%)。從住院日至發生菌血症時平均間隔時間約為 18 日(18 ± 18 日，範圍 3-79 日)。

造成菌血症之原因，以原發性菌血症(50%)、肺炎(43.5%)及導管相關性感染(4.3%)為常見造成菌血症之原因。多數患者具有一種以上之潛在性疾病，只有 6 位病患(13%)不具有慢性潛在性疾病。惡性腫瘤(39.1%)及糖尿病(37%)是最常見的潛在性疾病。在菌血症發生前 4 週內，有 42 個個案(91.3%)曾經連續使用某類抗生素 72 小時以上，其中又以 cephalosporins 類(69.6%)及 broad-spectrum penicillins 類(43.5%)最常使用，平均使用天數為 13.3 天，平均使用種類為 2.3 種抗生素(表二)。

多重抗藥性 *A. baumannii* 菌血症的臨床症候及徵象，與其他革蘭氏陰性菌敗血症並無太大差異：發燒(89%)、寒顫(47.8%)、呼吸困難(30.4%)、意識改變(50%)及低血壓(47.8%)。多數病患(39位，84.8%)於菌血症發生時合併器官衰竭，其中又以呼吸衰竭(65.2%)及休克(47.8%)所佔比例較高([表三](#))。在臨

床治療過程中，共有 36 位患者(78.3%)接受適當抗生素治療。菌血症後平均住院日為 79 天。計 22 位患者於住院中死亡，粗死亡率(crude mortality)為 47.8%，其中有 16 位患者直接死於菌血症，相關死亡之危險因子：嚴重疾患(Pittsburgh'sbacteremic score ≥ 4 ， $p=0.03$)、敗血性休克($p=0.002$)、急性腎衰竭($p=0.001$)或血液凝固病變($p=0.005$)及未接受適當(appropriate)抗生素治療者($p=0.02$)有較差之預後([表四](#))。

討 論

A. baumannii 原是自然界之常見的細菌，但近年來其造成人類感染之疾病日趨增加，已成為重要之新興院內感染致病菌，再者其本身容易存活於潮濕環境中而且不易移除[9]，並容易演變成多重抗藥性菌種[10-11]，因此一直困擾著臨床醫師，其在院內感染之角色益愈受重視。

過去已有許多文獻曾對 *A. baumannii* 所造成院內感染菌血症流行病學做過分析，因不同年代、各國家及各醫院之特性，所以其發生率略有差異，整體而言約為 0.02-1.8 人次/1,000 住院人數 [4-5,12]。但少有文獻論及多重抗藥性 *A.*

baumannii 院內感染菌血症之發生率，而較多著墨於多重抗藥性 *A. baumannii* 院內之群突發 [13]。本院資料顯示在 1996 至 2001 年間其平均年發生率為 24.8 人次/每十萬出院人數。相較而言，其發生率雖未佔有很高之比例。但其重要性卻不能忽視。主要因為其在臨床之治療相當困難，僅有少數抗微生物藥劑具有效果，特別是在菌血症發生的早期(菌種及藥物敏感性皆未知)，經驗性抗生素療法很難有適當之抗微生物治療，加上易合併多種器官衰竭及高死亡率，因此如何降低此類菌血症發生是非常重要。

對於 *A. baumannii* 所造成醫院院內群突發感染(nosocomial outbreak)，認為與呼吸治療相關設備、動、靜脈導管(intravascular access device)、病床周邊相關設備或院內醫護工作人員之雙手[14]之污染具相關性。透過此類機轉而造成菌血症。其次已往文獻指出 *A. baumannii* 造成之院內菌血症主要是發生於重症加護單位[3-5,15]，而多重抗藥性 *A. baumannii* 之院內感染亦然。主要是認為重症加護

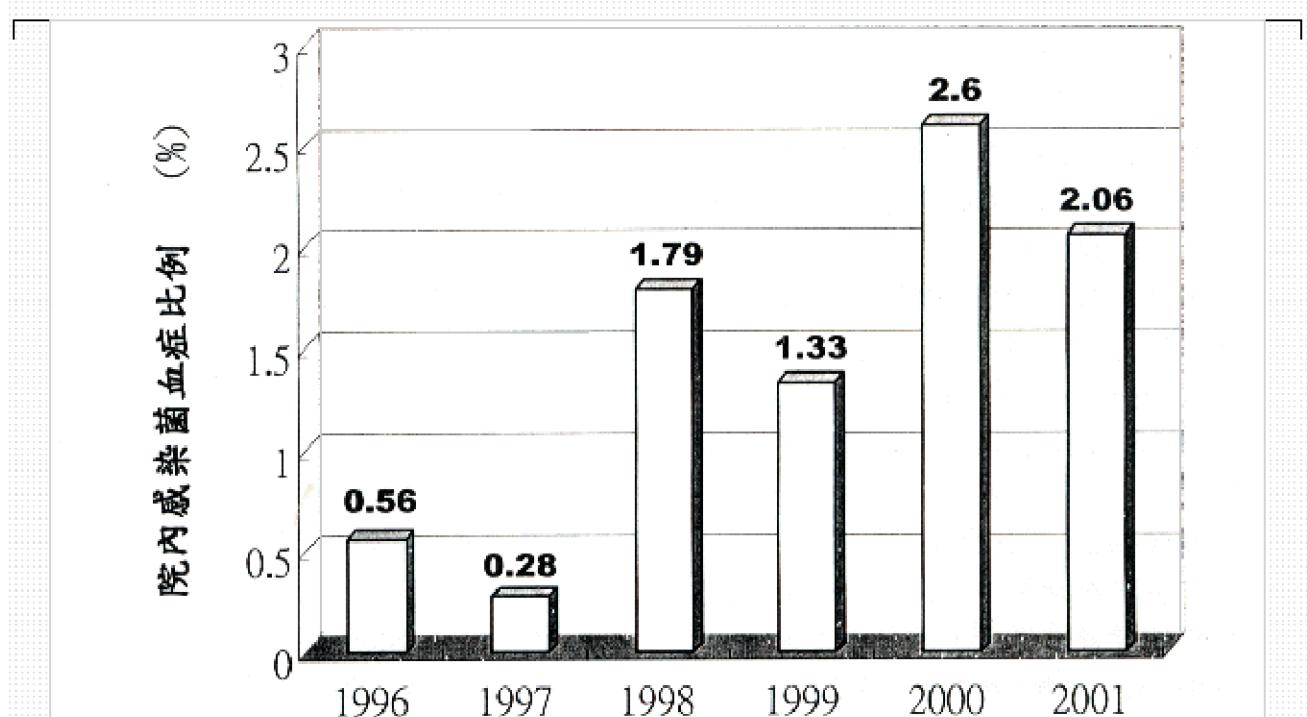
之患者常需接受許多侵入性治療，特別是臨床徵狀變化時，常因無菌技術疏忽，特別是呼吸器治療[1,16]，間接造成日後菌血症之發生[3,14]。本文中之個案將近半數於菌血症發生前 48 小時內會接受侵入性治療，因而推想侵入性治療或許扮演某種程度之關聯性。除此之外，在本篇報導之個案中絕大多數是老年人或有一種以上潛在性疾病，特別是惡性腫瘤或糖尿病。雖至目前，仍然無

文獻指出何種潛在性疾病與造成 *A. baumannii* 菌血症有直接之相關性。但大多數學者[1-3,5]皆認為年齡、免疫力抑制者為使其感染菌血症之危險因子。

A. baumannii 因其特殊之生物特性，使其對多數抗微生物藥劑皆產生抗藥性。藉由其許多抗藥性機轉(如 extended-spectrum β -lactamase、aminoglycoside-modifying enzymes、outer membrane porins change 等)而產生多重抗藥性 *A. baumannii* 菌[1-2,4,6]。而這些抗藥性機轉在抗生素使用中更易產生，特別是 cephalosporins 類之使用[4]。本文中之個案，多數在菌血症前已使用多種抗微生物藥劑(平均 2.3 種)，絕大多數屬於 cephalosporins 類抗生素。在此種抗生素壓力選擇下，易造成多重抗藥性 *A. baumannii* 菌血症。

院內菌血症感染一直是造成菌血症病人發病率及死亡率增加之主要原因。而多重抗藥性 *A. baumannii* 菌血症除易併發器官衰竭外，其菌血症後住院天數也比非多重抗藥性者長(分別為 79 天和 29 天)[5]，同時有較高之死亡率。而接受適當抗生素治療對多重或非多重[4]抗藥性 *A. baumannii* 菌血症均能降低其死亡率。而嚴重疾患、敗血性休克、急性腎衰竭或血液凝固病變等因素則可作為預後之參考。

多重抗藥性 *A. baumannii* 菌血症易造成較高之發病率及死亡率並增加住院天數，雖然 *A. baumannii* 菌所造成院內感染的原因眾多[11]，但若能加強感染管制措施及無菌操作技術，避免交叉感染之發生。另外，審慎使用抗微生物藥劑，減少抗生素選擇壓力，或許能降低多重抗藥性 *A. baumannii* 菌之產生。除此之外，在 *A. baumannii* 已成為地方性(endemic)菌種之醫院，若患有革蘭氏陰性桿菌菌血症者且伴有危險因子者，如：重症病患、有潛在性疾病或接受侵入性治療者。carbapenem 類抗微生物藥劑之治療或應列入考慮。



圖一 多重抗藥性 *Acinetobacter baumannii* 菌血症佔全院院內感染菌血症比例

表一 多重抗藥性 *Acinetobacter baumannii* 院內菌血症患者之臨床基本資料

特徵	多重抗藥性 <i>A. baumannii</i> 菌血症個案 (%), n=46
年齡，歲 (mean ± S.D.*)	61.0 ± 17.8
性別 (男性)	31(67.4)
潛在性疾病	
惡性腫瘤	18(39.1)
糖尿病	17(37.0)
心衰竭	5(10.9)
慢性阻塞性肺疾	2(4.3)
肝硬化	2(4.3)
免疫力抑制	4(8.7)
無	6(13.0)
菌血症原因	
原發性	23(50.0)
肺炎	20(43.5)
導管相關性感染	2(4.3)
泌尿道感染	1(2.2)

* S.D.: standard deviation

表二 造成多重抗藥性 *Acinetobacter baumannii* 院內菌血症相關危險因子

危險因子	多重抗藥性 <i>A. baumannii</i> 菌血症個案 (%) , n=46
菌血症發生前使用之抗微生物製劑	42(91.3)
Cephalosporin	32(69.6)
Broad-spectrum penicillin	20(43.5)
Fluoroquinolone	14(30.4)
Aminoglycoside	10(21.7)
Carbapenem	3(6.5)
菌血症發生前抗微生物製劑治療天數 (mean ± S.D.)	13.3 ± 10.4
使用抗微生物製劑之種類 (mean ± S.D.)	2.3 ± 1.3
接受侵入性治療	20(43.5)

表三 多重抗藥性 *Acinetobacter baumannii* 院內菌血症之臨床表現、治療及預後

特徵	多重抗藥性 <i>A. baumannii</i> 菌血症個案 (%), n=46
臨床表現	
發燒 (>37.8 °C)	41(89.1)
意識改變	23(50.0)
寒顫	22(47.8)
呼吸困難	14(30.4)
菌血症後合併器官衰竭	39(84.8)
呼吸衰竭	30(65.2)
肝衰竭	19(41.3)
腎衰竭	16(34.8)
血液衰竭	12(26.1)
神經器官衰竭	7(15.2)
休克	22(47.8)
適當 (appropriate) 抗生素治療	36(78.3)
菌血症後住院天數 (mean ± S.D.)	79.1 ± 50.2

表四 多重抗藥性 *Acinetobacter baumannii* 院內菌血症死亡之相關危害因子

危險因子	死亡人數 / 總病人數	百分比 (%)	P 值
年齡 (歲)			1.0
> 60	10/29	34	
≤ 60	6/17	35	
性別			0.3
男	12/29	41	
女	4/17	24	
疾病嚴重性 (Pittsburgh's bacteremia score)			0.03
≥ 4	13/26	50	
< 4	3/20	15	
敗血性休克			0.002
是	13/22	59	
否	3/24	13	
血液凝固病變			0.005
是	7/9	78	
否	9/37	24	
急性腎衰竭			0.001
是	9/12	75	
否	7/34	21	
抗微生物治療			0.02
適當 (Appropriateness)	9/36	25	
非適當 (Inappropriateness)	7/10	70	

致 謝

作者感謝成大醫院感染控制委員會醫檢師王梨容小姐、感控護理師吳怡慧、陳政惠、陳姿伶小姐在資料收集、分析之協助。

參考文獻

1.Bergogne-Berezin E, Towner KJ: Acinetobacterspp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *ClinMicrobiol Rev* 1996;9:148-65.

2.Allen DM, Hartman BJ: Acinetobacter species.In: Mandell GL, Bennett JE, and Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Disease*,Fifth edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2339-44.

3.Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, et al: Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clin Infect Dis* 2001;33:939-46.

4.Cisneros JM, Rodriguez-Bano J: Nosocomial bateremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment.*Clin Microbiol Infect* 2002;8:687-93.

5.Seifert H, Strate A, Pulverer G: Nosocomial bateremia due to *Acinetobacter baumannii*: clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine* 1995;74:340-9.

6.Seifert H, Baginski R, Schulze A, et al: Antimicrobialsusceptibility of *Acinetobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:750-3.

7.Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al: CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.

8.Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al: *Enterobacter* bateremia:clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:585-90.

9.Wendt C, Dietze B, Dietz E, et al: Survival of *Acinetobacter baumannii* on drysurfaces. J Clin Microbiol 1997;35:1394-7.

10.Scerpella EG, Wanger AR, Armitige L, et al: Nosocomial outbreak caused by a multiresistant clone of *Acinetobacter baumannii*: resultsof the case-control and molecular epidemiologic investigations. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:92-7.

11.Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, et al: Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. AnnIntern Med 1998;129:182-9.

12.Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J, et al: Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognosticfeatures. Clin Infect Dis 1996;22:1026-32.

13.Koelman JG, Parlevliet GA, Dijkshoorn L, et al: Nosocomial outbreak of multi-resistant *Acinetobacter baumannii* on a surgical ward:epidemiology and risk factors for acquisition. J Hosp Infect 1997;37:113-23.

14.Wisplinghoff H, Perbix W, Seifert H: Risk factors fornosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*: a case-control study of adult burn patients. Clin Infect Dis 1999;28:59-66.

15.Lortholary O, Fagon JY, Hoi AB, et al: Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and prognosis. ClinInfect Dis 1995;20:790-6.

16.Hartstein AI, Rashad AL, Liebler JM, et al: Multiple intensive care unit outbreak of *Acinetobacter calcoaceticus* subspecies *anitratus* respiratory infection and colonization associated with contaminated, reusable ventilator circuits and resuscitation bags. Am J Med 1988;85:624-31.

Nosocomial bloodstream infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* at a medical center in southern Taiwan

Nan-Yao Lee, Hsin-Chun Lee, Kung-Hung Liu, Ko Chang, Sau-Zon Hung, Wen-Chien Ko

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan

The upsurge of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB) was noted, particularly in critically ill patients and those with significant underlying disease. The aim of this retrospective study was

to determine the predisposing conditions, risk factors, and clinical outcome of nosocomial bacteremia caused by MDRAB isolates. Forty-six patients with nosocomial MDRAB bloodstream infection were identified.

Their mean age was 61 years. Mean duration from admission to the onset of bacteremia was 18 days.

Diabetes mellitus

(36.9%) and malignancy (39.1%) were the most common underlying diseases. Primary bacteremia (50%), pneumonia (43.5%), and catheter-related infection (2.2%) were the portals of entry. Cephalosporins were the most common exposed antimicrobial agents, and the mean duration of previous antibiotics exposure was 13.4 days. Twenty-two of 46 patients died during hospitalization. The crude mortality rate was 47.8% and attributable mortality 28.3%. Severe illness at the onset of bacteremia ($P=0.03$), presence of septic shock ($P=0.002$), acute renal failure ($P=0.001$) and coagulopathy ($P=0.005$), heralded a poor prognosis. Use of appropriate antimicrobial agents, i.e. carbapenem, within 5 days after the onset of bacteremia, was associated with a better outcome ($P=0.02$). Therefore, MDRAB bloodstream infection was associated with a high mortality. Severe illness, septic shock, acute renal failure and coagulopathy are associated with a grave outcome, and timely and appropriate antimicrobial therapy may reduce the risk of fatality. (Infect Control J 2003;13:266-74)

Key words: multidrug-resistant, *Acinetobacter baumannii*, bacteremia