鮑氏不動桿菌的生存之道

陳星宇[1]　程雲詳[2]　孫俊仁[2]

[1]臺北市立聯合醫院仁愛院區　檢驗科
[2]國防醫學院　預防醫學研究所

鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*) 是醫療照護相關感染的重要致病菌。它會造成伺機性感染，而且對碳青黴烯類、老虎黴素和多粘菌素抗生素的感受性持續下降，而使其成為全球公共衛生體系的嚴重威脅。在 2017 年世界衛生組織 (WHO) 將此菌列為優先一級病原體 (top-priority pathogens)，急需新型抗生素與替代藥物的開發需求。鮑氏不動桿菌可以在乾燥環境下長時間存活，並且對清潔劑、殺菌劑與抗生素有很強的耐受性。此菌利用菌體表面的莢膜多醣體保留水分而能在乾燥環境中存活，並且利用生物膜結構穩固附著醫療設施管路而不容易被清除。當環境毒物與抗生素進入菌體內時，鮑氏不動桿菌就會活化幫浦機制排出這些有害物質。過去十年的基因體研究逐步發現與揭示了這些調控機制，並且確認這些機制對於鮑氏不動桿菌在醫療機構環境中成長茁壯與抗生素抗藥性扮演重要角色。對鮑氏不動桿菌調控機制的近一步瞭解，將幫助我們制定新的感控防治策略，以因應這難纏的威脅。因此，在這篇綜論，我們將探討鮑曼不動桿菌在惡劣的環境中的生存之道。（**感控雜誌 2022:32:190-198**）

關鍵詞： 鮑氏不動桿菌、抗藥性、生物膜、幫浦

鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*) 是一種革蘭氏陰性細菌，廣泛分佈於土壤和水中，該菌早期被認為是存在於環境的細菌，並且可以從正常人體的皮膚和黏膜上被分離出來。然而，在 1980 年以後，醫院環

民國 111 年 3 月 1 日受理
民國 111 年 4 月 21 日接受刊載

通訊作者：孫俊仁
通訊地址：新北市三峽區大埔路172號
連絡電話：(02) 8177-7038轉19817

DOI: 10.6526/ICJ.202206_32(3).0005

境中使用侵入性設備造成鮑氏不動桿菌感染的頻率增加，才使這環境細菌被認為是伺機性感染的病原體[1]。真正讓鮑氏不動桿菌聲名遠播的關鍵其實是在 2001 年美國九一一襲擊事件之後。美國派遣部隊發動了「反恐戰爭」，即為阿富汗戰爭和伊拉克戰爭。在戰爭期間，美國發現作戰受傷的士兵在住院期間併發鮑氏不動桿菌血流感染的比例增加[2]。鮑氏不動桿菌在後續分析發現對許多抗生素具有抗藥性 (多重抗藥性 multi-drug resistance, MDR)。這些多重抗藥性鮑氏不動桿菌使得感染的士兵難以治癒，並且在醫院與部隊引起群聚感染。感管調查發現在野戰醫院的院內 20% 病患身上皆可分離到 MDR 的鮑氏不動桿菌，而且基因型別是不同的。這結果意味著此菌在這些地區長期存在，並且具有基因多樣性。MDR 的鮑氏不動桿菌於創傷後造成的感染在美國本土並不常見，但是在亞洲地區因環境與衛生條件的差異而成為創傷後感染的重要來源。美軍軍醫體系注意到了此菌的危害並擬定相關感控防治策略[3,4]。自此之後，鮑氏不動桿菌持續被重視，並且有個外號稱為伊拉克細菌 (Iraqibacter)。

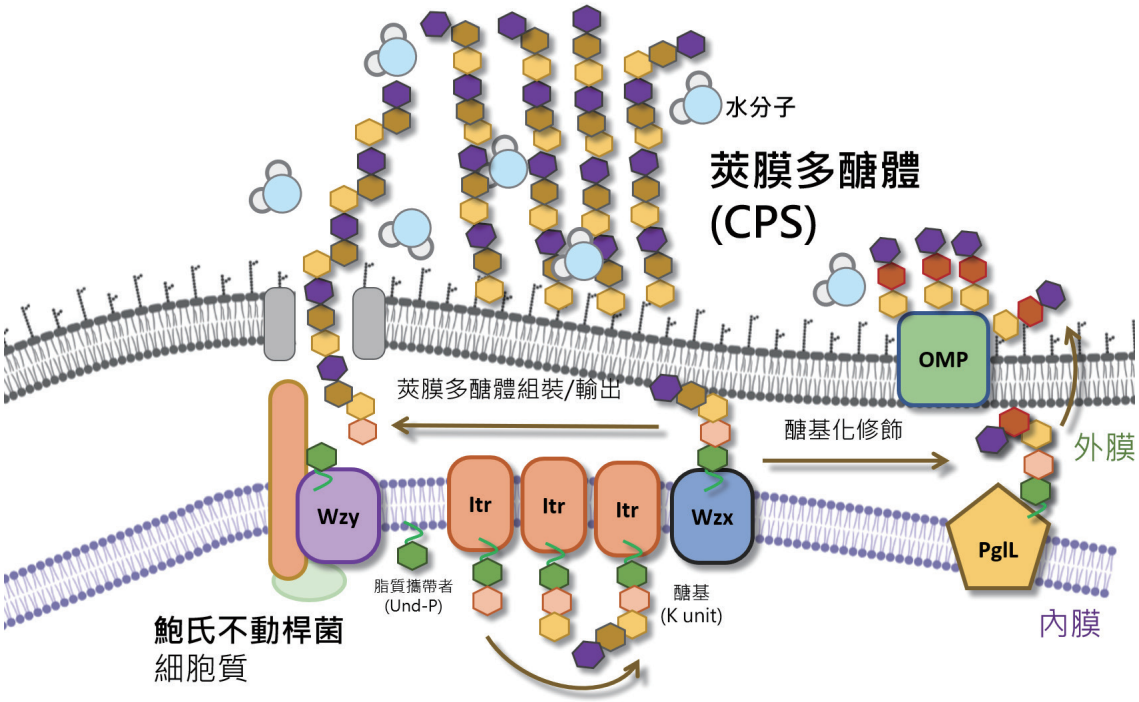
在台灣，鮑氏不動桿菌引起的醫療照顧相關感染 (healthcare–associated infections, HAIs) 的菌種排名都是名列前茅。在歐美國家，鮑氏不動桿菌造成醫療照顧相關感染的比例為 2%。然而在亞洲與中東地區約為 4% [5,6]。最近發表在「刺胳針」(The Lancet) 的大規模研究，分析了全球 204 個國家共 4.71 億人的就診記錄顯示，2019 年全球有 495 萬人因細菌的抗藥性而死亡。這數字超過了全球每年死於瘧疾或愛滋病的人數，顯示抗藥性細菌的可怕。在這個研究指出鮑氏不動桿菌造成死亡的排名是所有菌種的第五名[7]。抗藥性細菌造成的感染症會增加治療困難、延長住院時間、耗費醫療資源、造成龐大的經濟負擔。2017 年時，世界衛生組織 (WHO) 發表了對抗生素出現廣泛抗藥性的十二種抗藥性細菌名單，按危險程度分三級。其中，針對碳青黴烯 (carbapenem) 抗性鮑氏不動桿菌就被列為第一級危險，為最迫切需要開發新抗生素的致病菌[8]。

醫療照護機構內長期臥床病人與體力衰弱病人，經常使用呼吸器、導管置入與免疫功能不全等因素造成容易被鮑氏不動桿菌感染[9]。感染多為呼吸器相關肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) 及中心導管相關血流感染 (central line-associated bloodstream infection, CLABSI)。這些常發生感染的位置意味著當人體表皮屏障發生破損，讓醫療環境中的鮑氏不動桿菌有機可乘。研究學者發現此菌在乾燥物體表面可以存活數週，甚至高達 1 個月。在醫療照護機構中，許多設施與設備表面都曾經發現鮑氏不動桿菌汙染，包含抽吸痰液的相關設備、床欄、床頭

櫃、呼吸器、水槽、枕頭與床墊、包紮繃帶和手推車等[8-10]。醫療照護人員的手在病人的環境中經常碰觸到這些物品，因此，若是沒有遵守標準防護措施跟洗手的相關規範，接觸病人的手就會成為傳播的媒介。研究學者利用全基因體學分析 (whole-genome sequencing, WGS) 發現鮑氏不動桿菌是環境適應大師，可以在醫院的環境存活且不易被清除[8]。讓鮑氏不動桿菌在醫療照顧相關感染症領域具有優勢與三個特殊能力有關，分別是莢膜多醣體 (capsular polysaccharide, CPS) 的保濕功能、生物膜 (biofilm) 盤踞醫療器材表面及能排出毒物的幫浦系統 (efflux pump)，分別說明如下：

莢膜多醣體 (capsular polysaccharide) 的保濕功能

鮑氏不動桿菌可以在乾燥的環境長時間存活，靠的是菌體外一圈高分子量的 CPS [11]。CPS 可以與水分子結合，具有鎖水保濕的功能。因此，鮑氏不動桿菌表面就像持續敷著面膜，隨時保有充足的水分以適應乾旱的環境。CPS 結構是由多個寡醣亞基 (oligosaccharide subunits, K units) 緊密組成 (圖一)。CPS 結構的合成過程是像組裝積木一樣將 K 單元組裝成鍊狀結構，過程中需要一連串酵素與蛋白協助組裝與運輸。這群合成 CPS 所需的酵素或蛋白的基因稱為 K 基因簇 (K locus)，包含編碼起始轉移酶 (itr)、糖基轉移酶 (gtr)、組裝/輸出



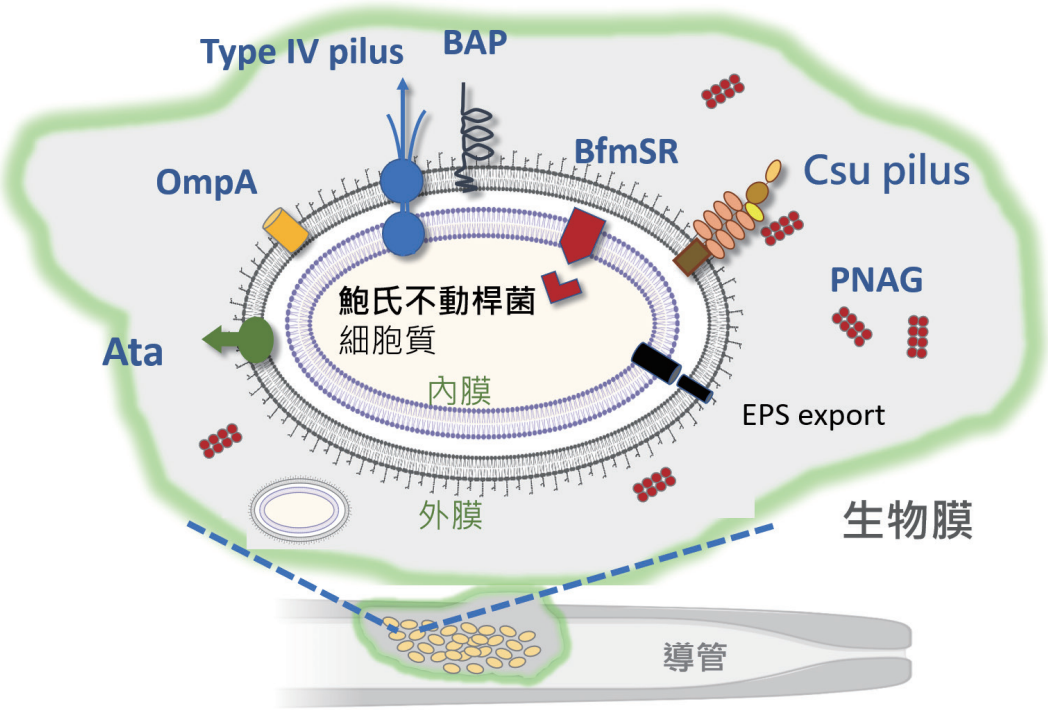
圖一　莢膜多醣體的合成與保濕能力

蛋白 (wzx/wzy) 和修飾酵素 (atr/ptr) 等，最終傳送至外膜而形成緊實的 CPS 外表。其中部分鍊狀半成品還會分流經過蛋白質醣基化修飾 (protein glycosylation)。臨床鮑氏不動桿菌的 K 基因簇具有多樣性，因此可以組裝出具有特異性的 CPS。迄今為止，科學家使用核磁共振光譜 (NMR) 驗證該菌具有超過 40 種不同的 K 單元結構[12]。CPS 除了扮演保濕鎖水的功能外，也與鮑氏不動桿菌的活性有關。研究發現 CPS 被剔除的的鮑氏不動桿菌活性會降低 2.5 倍[13]。此外，這突變株被發現對溶菌酶與清潔劑較為敏感[8]。CPS 厚度的增加也可以保護鮑氏不動桿菌對消毒劑和氨基糖苷類抗生素 (aminoglycoside) 的抗性[14,15]。然而，研究也發現低濃度的氯黴素 (chloramphenicol) 或紅黴素 (erythromycin) 會刺激莢膜多醣體的增生，並且會增加其對血清的抵抗能力[16]。

生物膜 (biofilm) 的盤踞物體表面

以往關於鮑氏不動桿菌群突發的研究報告指出除了可以感染個體的皮膚表面，在環境也可以發現鮑氏不動桿菌汙染的蹤跡[9,10]。研究發現可以在床沿、床單、枕頭、電腦鍵盤、門把及各項醫療器材與物體表面分離到鮑氏不動桿菌[17]。細菌附著於物體表面並且引起疾病與細菌的運動性有直接關係的。以綠膿桿菌為例，他的鞭毛 (flagellum) 如同螺旋槳一樣，可以旋轉推動細菌向前移動，在感染群突發過程扮演關鍵的角色。鮑氏不動桿菌雖然沒有鞭毛結構，但是具有在液體與固體表面上擴散的能力。這能力是藉由第四型菌毛 (type IV pili) 的反復伸展與收縮將細菌主體往前拉動，被稱為抽動型運動 (twitching motility) [18,19]。抽動型運動與鮑氏不動桿菌致病力無關，而是與菌體附著固定於物體表面並形成生物膜有關。臨床研究指出血液分離株比痰液分離株在物體表面的抽動型運動更強烈[20]。研究也發現人類血清刺激下，鮑氏不動桿菌會表現第四型菌毛與增加形成生物膜相關基因的表現量。

鮑氏不動桿菌形成生物膜分為三個主要階段，分別為 (1) 附著，菌體到達表面並粘附在表面上生長。(2) 成熟，細菌生長到足夠量便開始產生胞外多醣連結彼此並堆疊成多層簇狀結構。(3) 脫離，生物膜成熟後會脫落，以浮游狀態移往他處再行附著。鮑氏不動桿菌的生物膜構造組成為多醣和蛋白質的細胞外聚合物 (extracellular polymeric substance, EPS) 與聚-β-1,6-N-乙　氨基葡萄糖 (poly-β-1,6-N-acetylglucosamine, PNAG) (圖二)。細菌從附著於醫療器材管路表面到成長分化成熟需要數個重要毒力因子協助，包含 Ata 蛋白幫助侵襲和粘附。膜蛋白 A (outer membrane protein A) 及生物膜相關蛋白 (biofilm-associated protein, Bap)



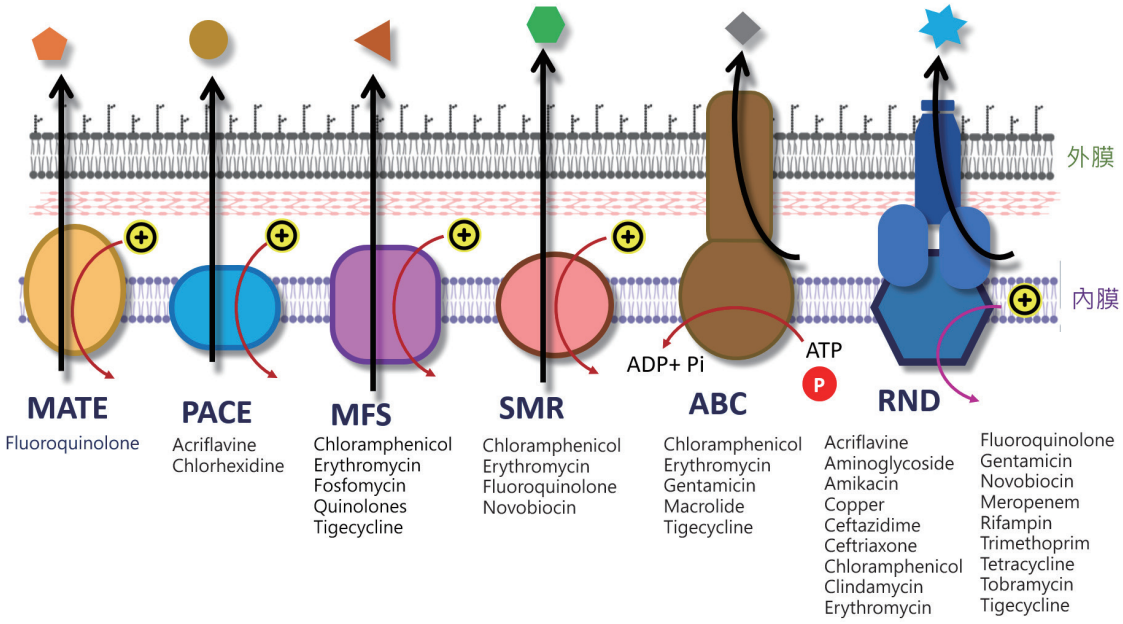
圖二　生物膜形成所需的基因調控模型

參與協助第四型菌毛幫助生物膜內的細菌間連結緊密。最後是 BfmS/R 雙分子調控系統 (Two component systems) 調控相關基因與菌毛調節結構 (chaperone-usher type pilus, Csu pilus) 幫助增加第四型菌毛的附著力量[18]。臨床鮑氏不動桿菌株在醫療器材的生物膜形成率為 70~90%，高於其他物種 (5~24%) [19,21]。而且會產生生物膜的鮑氏不動桿菌多半來自加護病房的住院患者[19]。鮑氏不動桿菌的生物膜結構猶如海綿般把細菌包裹在其中，可以抵抗宿主免疫系統、抗生素和清潔劑的侵襲。另外鮑氏不動桿菌株形成生物膜可以增加對氨基糖苷類 (aminoglycoside)、碳青黴烯類 (carbapenem) 與磺胺類 (sulphonamide) 的抗藥性，甚至比浮游狀態高出 1,000 倍[19]。

排除各種毒素的幫浦系統 (efflux pump)

醫院環境充斥著對細菌生存有害的物質，例如各式各樣的藥品殘留、清潔劑與抗生素等等。鮑氏不動桿菌為了能在這複雜的環境生存而必須產生對抗的機制[22]。這些機制可分成三大類：第一類為利用產生

的水解酵素使有毒物質或抗生素失去活性。第二類是讓毒物作用的標靶發生突變，讓毒物對標靶的親和力下降。第三類是透過內生性的幫浦機制活化以減少有毒物質在細菌體內的濃度[23]。鮑氏不動桿菌的外膜通透性並不好，這讓有毒物質的吸收速度顯著較其他細菌低。除此之外，鮑氏不動桿菌還表現了大量且多元的幫浦系統 (efflux pumps)。幫浦系統是位於細菌質膜內的抽水馬達，他的功能是能辨識進入細菌體內的有害物質，並在它們達到作用濃度之前排出體外。幫浦系統對於排出物質具有專一性，能排出一種或數種對菌體有毒的物質。幫浦系統的基因存在於臨床鮑氏不動桿菌體內，並且通常是操縱子 (operon) 的一部分，其表達在轉錄水平上受到調節。調節蛋白或啟動子的突變可能導致這些幫浦系統的過度表達。然而，越來越多的證據顯示鮑氏不動桿菌的幫浦系統不只排除抗生素，還參與細菌生理平衡的角色[24]。包含從細菌體內的營養平衡到減輕滲透壓、也能將毒素或重金屬排出細菌體外。甚至與宿主感染過程、生物膜的產生有關。迄今為止，鮑氏不動桿菌已經被發現有六種不同類別的幫浦系統與有毒物質及抗生素的排除有關 (圖三)。這六類幫浦系統分別為主要促進子超家族 (Major facilitator superfamily, MFS)、小型多重抗藥家族 (small multidrug resistance family, SMR)、ATP 轉運蛋白家族 (ATP-binding cassette family, ABC)、多重藥物和有毒化合物排出家族 (multidrug and toxic compound extrusion family, MATE)、蛋白質抗菌複合物流出



圖三　鮑氏不動桿菌的幫浦系統

家族 (proteobacterial antimicrobial compound efflux family, PACE)、抗藥結節分化家族 (Resistance-nodulation-division family, RND)。幫浦系統的運作可以區分使用兩種不同的能源類型，分別為 ATP 的水解和質子 (proton) 形成的化學梯度。ATP 轉運蛋白家族是藉由 ATP 作為能量驅動幫浦排除藥物。其餘則是藉由質子化學梯度有關。目前研究發現臨床鮑氏不動桿菌平均有 61 種不同的 MFS 轉運蛋白、4 個 SMR 外排泵、94 個不同 ABC 轉運蛋白、3 個 MATE 家族外排泵與 14 個 RND 幫浦家族。然而，這些幫浦系統的功能在目前仍有許多未知功能需要持續探索發現，這也為未來的治療模式開發提供了不一樣的思維。

鮑氏不動桿菌在 10 年來是台灣醫療照護相關感染的前十名。它為了生存，除了產生多重抗藥性外，對環境的強悍適應性更是造成相關感染症的關鍵。因此，鮑氏不動桿菌適應環境的各種機制的研究對於開發針對這種病原體的治療策略極為重要。此外，增進對這些機制的了解和實施完善的感染管制措施則是有效成功控制鮑氏不動桿菌傳播與群突發不可或缺的一環。

參考文獻

1. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, et al: Acinetobacter baumannii: an emerging opportunistic pathogen. Virulence 2012;3:243-50.
2. Scott P, Deye G, Srinivasan A, et al: An outbreak of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. Clin Infect Dis 2007;44:1577-84.
3. Davis KA, Moran KA, McAllister CK, et al: Multidrug-resistant Acinetobacter extremity infections in soldiers. Emerg Infect Dis 2005;11:1218-24.
4. Zapor MJ, Moran KA: Infectious diseases during wartime. Curr Opin Infect Dis 2005;18:395-9.
5. Lob SH, Hoban DJ, Sahm DF, et al: Regional differences and trends in antimicrobial susceptibility of Acinetobacter baumannii. Int J Antimicrob Agents 2016;47:317-23.
6. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al: Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. N Engl J Med 2014;370:1198-208.
7. Antimicrobial Resistance C: Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022;399:629-55.
8. Geisinger E, Huo W, Hernandez-Bird J, et al: Acinetobacter baumannii: envelope determinants that control drug resistance, virulence, and surface variability. Annu Rev Microbiol 2019;73:481-506.
9. Rivera F, Reeme A, Graham MB, et al: Surveillance cultures following a regional outbreak of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. Infect Control Hosp Epidemiol 2021;162:1-7.
10. Wang SH, Sheng WH, Chang YY, et al: Healthcare-associated outbreak due to pan-drug resistant Acinetobacter baumannii in a surgical intensive care unit. J Hosp Infect 2003;53:97-102.
11. Singh JK, Adams FG, Brown MH: Diversity and function of capsular polysaccharide in Acinetobacter baumannii. Front Microbiol 2018;9:3301.
12. Shashkov AS, Liu B, Kenyon JJ, et al: Structures of the K35 and K15 capsular polysaccharides of Acinetobacter baumannii LUH5535 and LUH5554 containing amino and diamino uronic acids. Carbohydr Res 2017;448:28-34.
13. Tipton KA, Chin CY, Farokhyfar M, et al: Role

of capsule in resistance to disinfectants, host antimicrobials, and desiccation in Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother 2018:62.

14. Chin CY, Tipton KA, Farokhyfar M, et al: A high-frequency phenotypic switch links bacterial virulence and environmental survival in Acinetobacter baumannii. Nat Microbiol 2018;3:563-9.
15. Tipton KA, Dimitrova D, Rather PN: Phase-variable control of multiple phenotypes in Acinetobacter baumannii Strain AB5075. J Bacteriol 2015;197:2593-9.
16. Geisinger E, Isberg RR: Antibiotic modulation of capsular exopolysaccharide and virulence in Acinetobacter baumannii. PLoS Pathog 2015;11:e1004691.
17. Shamsizadeh Z, Nikaeen M, Nasr Esfahani B, et al: Detection of antibiotic resistant Acinetobacter baumannii in various hospital environments: potential sources for transmission of Acinetobacter infections. Environ Health Prev Med 2017;22:44.
18. Pompilio A, Scribano D, Sarshar M, et al: Gram-negative bacteria holding together in a biofilm: the Acinetobacter baumannii Way. Microorganisms 2021:9.
19. Asaad AM, Ansari S, Ajlan SE, et al: Epidemiology of biofilm producing Acinetobacter baumannii nosocomial isolates from a tertiary care hospital in Egypt: a cross-sectional study. Infect Drug Resist 2021;14:709-17.
20. Boone RL, Whitehead B, Avery TM, et al: Analysis of virulence phenotypes and antibiotic resistance in clinical strains of Acinetobacter baumannii isolated in Nashville, Tennessee. BMC Microbiol 2021;21:21.
21. Zeighami H, Valadkhani F, Shapouri R, et al: Virulence characteristics of multidrug resistant biofilm forming Acinetobacter baumannii isolated from intensive care unit patients. BMC Infect Dis 2019;19:629.
22. Fernandez L, Hancock RE: Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance. Clin Microbiol Rev 2012;25:661-81.
23. Colclough AL, Alav I, Whittle EE, et al: RND efflux pumps in Gram-negative bacteria; regulation, structure and role in antibiotic resistance. Future Microbiol 2020;15:143-57.
24. Sharma A, Gupta VK, Pathania R: Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: from bench to bedside, Indian. J Med Res 2019;149:129-45.

Fitness of *Acinetobacter baumannii*

Hsing-Yu Chen[1], Yun-Hsiang Cheng[2], Jun-Ren Sun[2]

[1]Department of Medical Techniques, Taipei City Hospital Ren-Ai Branch,
[2]Institute of Preventive Medicine, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

Acinetobacter baumannii is a major cause of healthcare-associated infections. It causes opportunistic infections with reduced susceptibility to carbapenems, tigecyclines, and polymyxins. In 2017, the World Health Organization (WHO) listed *A. baumannii* as a key pathogen and stated the urgent need to develop new antibiotics and alternative medicines accordingly. *A. baumannii* can survive on dry environmental surfaces for a long time and is highly resistant to cleaning agents and antibiotics. Capsular polysaccharides on their surface can retain water and help it survive in dry environments. The biofilm structure firmly attaches bacteria to surfaces in medical facilities. When environmental toxins and antibiotics enter this bacteria, the efflux pump activates and expels harmful substances. Within the past decade, many genomic studies have confirmed that these regulatory mechanisms play important roles in the survival of *A. baumannii* in healthcare settings. An in-depth understanding of the molecular mechanisms of this pathogen will aid in developing new infection control strategies to combat this intractable threat. Therefore, in this review article, we explore how *A. baumannii* survives in harsh environments.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, resistance, biofilm, efflux pump