

不動桿菌屬感染之流行病學、抗藥性及治療

童郁琇¹ 陳怡君² 陳銘鴻¹ 戴慶玲³ 康玉嬋³

高雄長庚醫院 ¹藥劑部藥劑科 ²內科部感染科 ³藥劑部臨床藥學科

摘要

近年來，不動桿菌屬被認為是造成醫療照護相關感染的致病菌之一，特別是常見於加護病房中，增加了病患的死亡率及社會的經濟負擔。不動桿菌屬中的 *Acinetobacter calcoaceticus*、*Acinetobacter baumannii*、*Acinetobacter nosocomialis* 以及 *Acinetobacter pittii* 因為型態相似，臨床經常稱為 *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* (ACB) complex，它們有不同的基因型，然而，過去常因為無法經由型態上或生化反應區別，直至近來越來越多研究使用分子生物技術，才能得到正確的菌種結果。在 ACB complex 當中，*A. baumannii*、*A. nosocomialis* 以及 *A. pittii* 三菌種（又稱 *A. baumannii* complex，ABC）最常自臨床檢驗分離出，感染 *A. baumannii* 和其他不動桿菌相比，最常對許多抗生素產生抗藥性，也因此造成較高死亡率。藉由本文，我們將比較這三種常見不動桿菌的流行病學、臨床特徵、臨床結果以及抗生素治療選擇。

關鍵詞：鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*)
A. baumannii complex
Acinetobacter calcoaceticus-A. baumannii complex
ACB complex
Acinetobacter nosocomialis
Acinetobacter pittii
不動桿菌屬 (*Acinetobacter spp.*)

前言

不動桿菌屬 (*Acinetobacter spp.*) 是嗜氧性革蘭氏陰性桿菌，與 *Pseudomonas aeruginosa* 以及 *Stenotrophomonas maltophilia* 同屬葡萄糖非發酵性細菌。不動桿菌的生長條件簡單，普遍存在於自然環境中，最主要的是水和土壤，在臨床多為移生菌，能從人體中分離出來，一般情況下不易引起疾病，但卻容易造成住院病患的伺機性感染，尤其是免疫力低下和重症加護病房 (intensive care unit, ICU) 病患¹。由於其不挑剔生

長環境的特性，不動桿菌也是造成院內群突發事件 (outbreak) 的菌種之一。

截至目前為止，已有 38 種不同菌種之不動桿菌被發現²，其中最具代表性的是鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*)。從台灣疾病管制署分析 2005-2014 年院內感染資料顯示³，*A. baumannii* 是醫學中心及區域醫院 ICU 中，醫療照護相關感染菌株的前三名，其中以血流感染和肺炎為最常分離出菌株的來源，造成 *A. baumannii* 在 ICU 的血流感染死亡率可高達 34%-43.3%⁴。相較過去大家對 *A. baumannii*

在臨床重要性的認識，其它不動桿菌則較少被探討，近年來，隨著一群包含及和 *A. baumannii* 外觀型態類似的菌種組成的 *Acinetobacter calcoaceticus*-*A. baumannii* complex (ACB complex) 自醫院人類檢體分離出的機率增加，才逐漸引起大家的討論。ACB complex 是由 *A. baumannii*、*A. calcoaceticus*、*A. pittii* (genospecies 3) 及 *A. nosocomialis* (genospecies 13TU) 組成，因為它們型態類似，早期無法單靠型態鑑別和自動或半自動鑑定儀準確分辨¹，所以過去的研究常誤把 ACB complex 中的菌種都歸類為 *A. baumannii*。近年來在分子生物技術精進下，如：PFGE、16S rRNA ITS gene sequencing、*rpoB* gene sequencing 及 MALDI-TOF MS 等，已能更快、更精確的分辨。*A. calcoaceticus* 主要分佈於自然環境中，較少引起嚴重疾病，因此目前臨床上的研究多以其它三種菌種為主，分成 *A. baumannii* 及 non-*baumannii* ACB complex (主要 *A. nosocomialis* 及 *A. pittii*) 兩類。*A. nosocomialis* 及 *A. pittii* 造成感染的發生率雖然沒有 *A. baumannii* 多，但有逐漸增加的趨勢^{5,6,7}。這三種菌種間及其所引起的感染症有著不同的臨床特性、流行病學、臨床結果及抗生素選擇⁵。

流行病學及臨床特性

不動桿菌感染，常發生在疾病嚴重度高的病患身上，引起的感染症主要有肺炎、皮膚軟組織感染、傷口感染、尿道感染、腦膜炎及血流感染等¹。這三種菌種的發生率也有區域上的分布，台灣^{5,7,8}和美國^{9,10}的研究顯示，ACB complex 菌血症中，以 *A. baumannii* 最為盛行，其次是 *A. nosocomialis* 及 *A. pittii*，但在香港、北歐挪威及丹麥卻是 *A. nosocomialis* 及 *A. pittii* 發生率比 *A. baumannii* 高¹⁰。*A. baumannii* 和 non-*baumannii* ACB complex 菌血症的臨床表徵不一樣，與 non-*baumannii* ACB complex 相比，*A. baumannii* 菌血症較容易發生在 ICU 病患身上，和之前曾住過 ICU、存在共病 (comorbidity)、之前使用過多種抗生素、使用呼吸器以及有肺部疾病有關聯^{9,11}。而關於 *A. nosocomialis* 與 *A. pittii* 菌血症的來源，曾有美國研究認為與導管裝置有關¹⁰，但在最近台

灣發表的研究則顯示 *A. nosocomialis* 菌血症大部分屬於原發性菌血症感染 (primary bloodstream infection)⁷。

抗藥性菌株的產生

ACB complex 之間有不同的抗生素敏感性^{12,13}，其中 *A. baumannii* 和臨床上抗生素抗藥性的產生最相關，產生的比率比 non-*baumannii* ACB complex 要高。過去大量使用抗生素已造成越來越多不動桿菌抗藥性菌株產生，迅速對各種類型抗生素產生抗藥性，如： β -lactams、aminoglycosides、quinolones 以及 tetracyclines 等，包括常做為感染 *A. baumannii* 的經驗性治療的 carbapenem 近幾年的敏感性亦逐漸下降，產生 CRAB (carbapenem-resistant *A. baumannii*)。在美國、南美洲、歐洲和亞洲，*Acinetobacter* 對 carbapenems 的抗藥性比例已超過 50%¹⁴。而台灣疾病管制署分析醫學中心加護病房 *A. baumannii* 造成醫療照護相關感染個案，carbapenems 抗生素抗藥性之比率亦由 2005 年的 25.9% 增加至 2014 年 64.9%，區域醫院同時期則由 30.2% 上升至 73.8%³，此外，因為使用 quinolones 治療期間出現抗藥性，並且造成其他藥物抗藥性增加的情形也被報導過¹⁵。

不動桿菌的抗藥機制及大致可分為三類 (1) 產生使抗生素去活化的分解酶 (如： β -lactamases [再分類為 Ambler Class A-D]、aminoglycoside-modifying enzymes)：對 β -lactams、aminoglycosides 產生抗藥性，(2) 減少或阻礙抗生素進入 (如：藥物輸出幫浦 [efflux pumps]、改變孔蛋白 [porin channel] 或其它外膜蛋白通透性)：對 β -lactams、aminoglycosides、quinolones 以及 tetracyclines 產生抗藥性，(3) 點突變，改變細菌標的 (target) 或功能，減少對抗生素親和力 (如 topoisomerase mutations)：對 quinolones 產生抗藥性。而對 carbapenems 產生抗藥性，*A. baumannii* 主要就是經由分解酶 β -lactamases (class D OXAs; oxacillinases) 使抗生素失去活性；反之，non-*baumannii* *Acinetobacter* 大部分則經由另一種 β -lactamases (class B MBLs; metallo- β -lactamases) 產生抗藥性。同時，ACB complex 也能產生生物

膜 (biofilm)，長久生存於醫療環境中，導致抗藥性機會大增^{14,16}，因此不動桿菌藉由不斷累積的抗藥基因，發展出多重抗藥性菌株 ([multidrug-resistant, MDR]：對至少三種抗生素類別產生抗藥性¹⁷) 以及廣泛抗藥性菌株 ([extremely or extensively drug resistant, XDR]：只對一種或兩種抗生素種類有敏感性¹⁷)，甚至出現為了因應治療 MDR 或 XDR，重新再使用的 colistin 也產生抗藥性的全抗藥性菌株 ([pandrug resistant, PDR]：對所有抗生素類別產生抗藥性¹⁷)。

預後因子及臨床結果

目前對於感染 ACB complex 造成死亡率的因素尚有爭議，可能的風險因子包括有菌種基因型 (genospecies)、不適當的抗生素治療、病患疾病嚴重度及抗藥性機制等⁸，其中又以菌種基因型和抗藥性或不適當的抗生素治療最常被報導。

一些研究認為相對於 non-*baumannii* ACB complex 的感染，感染 *A. baumannii* 是造成高死亡率的因素。在 Chiang¹⁸ 等人研究中，分析 103 位腫瘤病患且合併有 *A. baumannii*、*A. nosocomialis* 或 *A. pittii* 菌血症，發現 *A. baumannii* 菌血症是造成這群病患 14 天死亡的一獨立風險因子 (HR 2.990 [95% CI 1.021-8.752], $p = 0.046$)。而 Park¹¹ 等人在分析 *Acinetobacter* 菌血症感染之臨床結果時，發現 *A. baumannii* 是影響 30 天死亡率的獨立風險因子，在 Kaplan-Meier 存活曲線圖中，感染 *A. baumannii* 和 non-*baumannii* ACB complex 後的 30 天存活率為 61% vs. 84% ($p < 0.001$)，相似的結果也可在其他研究中發現^{7,19,20}。此外，Chusri²¹ 等人將從 222 位感染 ACB complex 的病患中分離培養出來的菌株再區分為 non-*baumannii* ACB complex、carbapenem-susceptible *A. baumannii* (CSAB) 及 carbapenem-intermediate or -resistant *A. baumannii* (CRAB) 三組，其中所有的 non-*baumannii* ACB complex 菌株皆為 carbapenem-susceptible，結果將感染 CRAB 的病患和感染 non-*baumannii* ACB complex 的病患做比較，不管是在醫院死亡率 (in-hospital)、14 天死亡率或 30 天死亡率，都明顯地較高且具統計學意義 (分別 $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.013$)，

若是感染 CSAB 的病患和感染 non-*baumannii* ACB complex 的病患比較，30 天死亡率亦有明顯的統計差異 ($p = 0.025$)，因此作者認為感染 non-*baumannii* ACB complex 比 CSAB 及 CRAB 有較好的預後，其中的差異除了適當抗生素給予，主要原因應與 *A. baumannii* 內生性毒性 (intrinsic virulence) 有關。

另有學者提出不適當的經驗療法才是造成死亡率的主要因素。Fitzpatrick⁹ 等人將 147 位感染 ACB complex 菌血症病患區分為 susceptible *A. baumannii*、MDR *A. baumannii* 及 non-*baumannii* ACB complex，從 Kaplan-Meier 存活曲線圖發現 susceptible *A. baumannii* 及 non-*baumannii* ACB complex 存活率比 MDR *A. baumannii* 高 ($p < 0.01$)，susceptible *A. baumannii* 及 non-*baumannii* ACB complex 存活率則沒顯著差異 ($p = 0.56$)，在風險因子的多變量分析中也顯示，抗生素治療是否適當才會影響死亡率。Fitzpatrick 等人⁹ 認為前述 Chusri²¹ 等人的研究雖然有探討 carbapenem 抗藥性的因素，但是收入的病患只有 8% 是血流感染，和大部分研究中血流感染占多數有差異，而且在 CSAB 當中只有 56% 病患接受適當的抗生素治療，以致於影響臨床結果。一些台灣的研究亦印證 Fitzpatrick 等人⁹ 的研究結果，最近一篇 Lee⁸ 等人比較 298 位 ICU 感染 imipenem-resistant ABC (IRABC) 和 imipenem-susceptible ABC (ISABC) 菌血症病患的死亡率及其風險因子，發現 imipenem-susceptible *A. baumannii* (ISAB)、imipenem-susceptible *A. pittii* 及 imipenem-susceptible *A. nosocomialis* 三組的 30 天死亡率以及 Kaplan-Meier 存活曲線圖皆無顯著差異 ($p > 0.05$)，而如果比較 ISAB 和 IRABC 的存活曲線 (75% vs. 30%, $p < 0.001$) 以及適當抗生素治療和不適當抗生素治療的存活曲線 (80% vs. 40%, $p < 0.001$) 則有明顯差異，說明死亡率是和產生 imipenem 抗藥性以及適當的抗生素治療有關而不是菌種基因型，從多階段風險因子分析 (multistage risk factor analysis) 中也看到不適當的起始治療是導致 IRABC 菌血症死亡率增加的最主要風險因子。

另外，在考慮臨床抗生素治療對於 *A.*

baumannii 死亡率的影響時，疾病嚴重程度亦為一項重要的考量，尤其在那些 APACHE II scores 較高的病患，Lee²² 等人的研究發現感染 *A. baumannii* 的病患如果疾病嚴重程度不高 (APACHE II scores ≤ 25)，抗生素治療適當與否不會顯著影響臨床結果 (APACHE II scores ≤ 15 和 $15 < \text{APACHE II scores} \leq 25$ 分別 OR 1.04 [95% CI 0.19-5.74] vs. OR 0.40 [95% CI 0.15-1.10])；反之，如果病患 APACHE II > 25 ，接受適當的抗生素治療將會明顯降低死亡率 ($25 < \text{APACHE II scores} \leq 35$ 和 APACHE II scores > 35 分別 OR 0.16 [95% CI 0.07-0.37] vs. OR 0.06 [95% CI 0.01-0.25])。

至於影響 *A. nosocomialis* 及 *A. pittii* 死亡率的風險因子及比較感染 *A. nosocomialis* 及 *A. pittii* 之間預後的差異至今仍較少被探討，最近台灣一篇 Kuo²³ 等人回顧性研究，對收集自 2000-2008 年的 266 位 *A. nosocomialis* 菌血症病患評估影響其死亡率的風險因子，結果在多變量分析中發現，APACHE II score 是唯一影響 14 天和 28 天死亡率的獨立風險因子，而不是抗生素治療適當與否或抗藥性，若進一步將不同臨床特徵病患的 14 天死亡率做次族群分析，結果也顯示較高 APACHE II scores 預後較差。相較於 *A. baumannii* 造成較高死亡率，*A. nosocomialis* 及 *A. pittii* 造成的死亡率雖然較少，但是目前對於哪一種菌種有較好臨床結果尚未有定論，過去研究普遍認為 *A. nosocomialis* 比 *A. pittii* 有較高死亡率，但在最近 Liu²⁴ 等人的回顧性研究報告中，則發現 *A. pittii* 比 *A. nosocomialis* 造成的菌血症死亡率高，但結果不具統計意義，且作者已考慮到死亡率往往受到一些干擾因子 (confounding factor) 的影響，像是病患病情嚴重度及抗生素治療的適當性，特別篩選符合相似條件的病患進行分析，包括年齡、性別、APACHE II scores 和適當的抗生素治療，這和先前研究只看粗死亡率的研究有所不同。

抗生素治療選擇

目前對於 ACB complex 的治療建議都根據回顧性觀察研究或小型、非隨機的前瞻性研究，

從過去許多研究可以觀察到，ACB complex 對抗生素的抗藥性比例在不同國家、不同醫院還是有區域上的差別^{10,25}，因此治療也必須依據不同抗生素敏感性和區域特性做藥物選擇。

在一般治療的選擇上，如果對抗生素有敏感性時，可單獨或合併使用 ceftazidime、carbapenems、sulbactam、piperacillin/tazobactam、aminoglycosides、quinolones (如：levofloxacin、ciprofloxacin) 或 cefepime，而 aminoglycosides 因為失敗率高所以通常不建議單獨治療，療程則和大部份革蘭氏陰性菌一樣，依據感染部位而有所不同^{14,15}。而目前用於治療 MDRAB 的藥物選擇主要有 sulbactam、colistin 及 tigecycline，colistin 與 tigecycline 的敏感性至今依然維持在可接受的範圍，但對 sulbactam 產生抗藥性的菌株已有增加的趨勢²⁶，在台灣就有報導將近 70% *A. baumannii* 對 ampicillin/sulbactam 產生抗藥性²⁷。受限於 MDRAB 治療藥物較少，近來一篇研究資料²⁸ 依據 CLSI 標準 (Clinical and Laboratory Standards Institute)，對 2007-2011 年間全球 5478 株 *A. baumannii* 做分析，在對幾乎所有抗生素皆產生抗藥性當中，只有 minocycline (79.1%) 和 colistin (98.8%) 的敏感性最好，minocycline 活性 (MIC_{50/90}: 1/8 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 甚至比其他 tetracyclines 類抗生素更好，包括 doxycycline (MIC_{50/90}: 2/ >8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，敏感性 59.6%) 和 tetracycline HCL (MIC_{50/90}: >8 / >8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，敏感性 30.2%)，雖然至今臨床使用上的經驗及個案數仍然不多，但過去研究已發現^{29,30}，對感染 MDRAB 的呼吸器相關肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) 病患以 minocycline 治療的反應率達 80.6%-86.0%，說明 minocycline 似乎能在現今治療 MDR *Acinetobacter* 選擇受限的情況下做為新的替代藥物，其不僅已經重新引進美國市場，也是少數 FDA 核准用於治療 *Acinetobacter* 感染的藥物。

另外許多學者也提出，在 MDRAB 體外 (*in vitro*) 或體內 (*in vivo* 動物內) 敏感性試驗，合併使用 carbapenems、polymyxins (colistin 或 polymyxin B)、rifampin、tigecycline、廣效 cephalosporins、aminoglycosides 或 sulbactam 能

夠產生協同作用，增加殺菌效果^{26,31,32,33,34}，縱使臨床上的研究限制以及結果不一致，仍有因 carbapenems、sulbactam、tigecycline 或 polymyxins 的合併治療得到不錯的臨床效益，此外，雖然目前並沒有足夠證據顯示，colistin 合併比單獨治療來的好，但是由於 colistin 單獨治療易產生異質性抗藥性 (heteroresistance)、快速產生抗藥性菌株以及相對較低治療效益，所以許多研究仍建議合併治療^{26,35}。因此對於疾病較嚴重且治療選擇受限的病患，為了讓藥物能發揮最大活性，或是避免治療期間產生抗藥性，臨床工作者可選擇合併療法治療 MDRAB²⁶。

在治療 *A. baumannii* 菌血症上，過去還未出現對 carbapenems 抗藥性時，carbapenems 常用於單獨治療或與 polymyxins、sulbactam 或 aminoglycosides 合併治療。而 sulbactam 在治療 MDRAB 菌血症中，ampicillin/sulbactam 及 carbapenem 合併比 carbapenem 單獨或和 amikacin 合併使用有較好臨床結果³⁶，不過在近來研究則認為 sulbactam 合併其它抗生素治療 MDRAB 菌血症，活性似乎有下降，其治療結果和 imipenem 或其他抗生素差不多^{26,37}，即便如此，sulbactam 仍然對一些 CRAB 有療效²⁶。除此之外，colistin 也是治療 *Acinetobacter* 菌血症感染的選擇之一，一篇回顧性分析不同 colistin 合併治療 (47.7% colistin-carbapenem, 32.2% colistin-sulbactam, 20.1% colistin-others) XDR-ABSI (*Acinetobacter* bloodstream infections) 的治療效益，結果發現三種合併療法在反應 / 治癒率、14 天存活率和細菌的清除率都比 colistin 單獨治療好，在醫院的死亡率也顯著較低³⁸，有研究指出如果在 ICU 施行對 carbapenem 的使用控管，將有助於降低 2.24 倍 MDRAB 造成的感染，所以當這三種治療效果差不多時，colistin-carbapenem 通常會保留 (carbapenem-sparing regimen) 在認為醫療支出最低和最少副作用風險情況下使用³⁸。不過，近來一篇綜合分析 (meta-analysis) 則提出，在治療對 carbapenem 產生抗藥性的革蘭氏陰性菌 (carbapenem-resistant Gram-negative bacteria, CR-GNB) 感染研究中，colistin 合併其他抗生素治療和單獨 colistin 相比，並未有較好的效益³⁹，說

明未來還需要更多大型隨機試驗來驗證 colistin 合併治療的適當性。雖然現在 colistin 發生腎毒性副作用案例已較少，臨床上如果病患年紀較大、腎功能不好或需延長治療仍要小心監測，有研究認為延長間隔給予高劑量 colistin (loading dose: 9MU, maintenance dose: 4.5 MU every 12 h) 似乎不但有較好的臨床效益且腎毒性較低⁴⁰。

對於在 ICU 患有 VAP 的病患中，sulbactam 在治療呼吸道感染和血流感染一樣，儘管沒有適當的隨機臨床試驗證實其效益，但觀察性試驗已報導其單獨或合併使用的臨床效益^{26,35}。Ampicillin/sulbactam 對於疾病較嚴重病患建議給予高劑量 (>6g/day)⁴¹，是基於 sulbactam 屬於時間依賴 (time-dependent) 活性，高劑量給予可以達到較高 T>MIC，因此過去曾有研究以高劑量 ampicillin/sulbactam (9g every 8 h) 治療感染 MDRAB 的 VAP，而且和 colistin (3MIU every 8h) 單獨治療一樣有不錯的效果以及安全性⁴²。在 colistin 治療上，2005 年 IDSA 治療 VAP 指引建議應考慮用於 carbapenem-resistant *Acinetobacter* 出現時⁴³，過去研究不論單獨和其他抗生素合併治療 VAP 都有不錯的治療反應^{26,35}。一篇研究 colistin 吸入給予，合併其他抗生素治療 MDR-GNB (62% *A. baumannii*, 20% *P. aeruginosa*, 18% *K. pneumonia*) 造成的 VAP 感染，在細菌的清除率以及治癒率都高達 83.3%，而因 MDR-GNB 導致 VAP 感染的歸因死亡率 (attributable mortality) 為 16.6%，雖然此治療反應可能和病患疾病嚴重度較輕有關，仍顯示吸入給予 colistin 似乎也是治療醫院型肺炎或 VAP 較好且安全性較高的另一種選擇⁴⁴。

Acinetobacter 造成的腦膜炎也是常見感染之一，特別是發生在神經外科手術後，且致死率超過 15%，其中 71% 是 MDR 或 XDR⁴⁵。臨床上處理 MDRAB 造成的腦膜炎 (meningitis) 或腦室炎 (ventriculitis)，除了移除引流導管或其他中樞神經系統裝置能有效改善感染外，抗生素能否穿過腦脊髓液 (CSF) 達到有效濃度也是治療的關鍵。由過去的藥動或藥效學研究中得知⁴⁵，IV 給予 ceftazidime、cefepime、aminoglycosides、tigecycline 或 sulbactam 雖然在治療上有成功的

案例，但是不多，而且在最大劑量下也不能達到最佳藥動治療濃度，ceftazidime 在建議劑量下 (2 g every 8 h)，通過腦脊髓液達到有效 MIC ≤ 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的分離菌株只有 2%，同樣的，cefepime 在建議劑量下 (2 g every 8 h)，通過腦脊髓液達到有效 MIC ≤ 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的分離菌株也只有 8%，由此認為 ceftazidime 和 cefepime 並非用於治療 *Acinetobacter* 引起腦膜炎的較佳選擇，另外，sulbactam 通過腦脊髓液的濃度變異性大且和發炎程度有關，一般劑量 (2g ampicillin/1g sulbactam every 6h) 只建議用於明顯腦膜炎確立並且依據 CLSI breakpoints 標準，MIC 需 ≤ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。由早先臨床證據和藥動參數證明，在治療 *Acinetobacter* 引起的腦膜炎時，經驗性 IV 給予 meropenem (2 g every 8 h) 單獨或合併腦室內 (intraventricular, IVT) 給予 aminoglycosides (4 mg gentamicin daily 或 30 mg amikacin daily) 是有效的治療組合，而出現 meropenem-resistant 時，IV 給予 colistin (2.5-5mg/kg/day) 或 polymyxin B (1.5-2.5mg/kg/day) 加上 IVT 或脊髓腔內 (intrathecal, ITH) 給予 aminoglycoside，另外可考慮再加上 IV 或口服 rifampicin (600mg/day)⁴⁵。Colistin 雖然 IV 給予能有效治療 MDR 或 XDRAB，不過因為 colistin 分子量較大且帶多正電荷構造，只有少量濃度穿過 CSF，雖然目前美國 FDA 並沒有核准任何抗生素用於 IVT 或 ITH 給予，但已有不少研究都證明 IVT 或 ITH 給予 colistin 能成功治癒 *Acinetobacter*。一篇系統性回顧分析 81 位病患 (71 位大人和 10 位小孩或新生兒)，以 IVT 或 ITH 給予 colistin，治療 MDR 或 XDRAB 引起的腦膜炎或腦室炎，大人平均給予劑量為 125,000IU (10mg) [20,000IU (1.6 mg)~500,000 IU (40 mg)]，小孩劑量為 2,000 IU/kg (0.16 mg/kg)~125,000 IU (10 mg)，平均治療時間為 18.5 天，結果治療成功率達 89%，且 colistin 治療導致的可逆腦膜刺激 (meningeal irritation) 副作用只有 11%⁴⁶。另一篇系統性回顧分析 64 件大人和小孩感染革蘭氏陰性菌腦膜炎案例，IV 給予和 / 或透過 IVT 或 ITH 給予 polymyxins 的治療效益，結果發現治療 *Acinetobacter* 引起的腦膜炎成功率高達 91% (10/11 件)⁴⁷。

結論

隨著不動桿菌的感染逐年增加，其中的 *A. baumannii* 更是造成許多醫療相關照護感染的一大威脅，而產生 carbapenem-resistant 和 MDR *Acinetobacter*，造成抗生素敏感性下降以及臨床治療結果的負面影響，都說明抗藥性問題仍是目前醫療人員須面對的一大挑戰。相對之下，感染 *A. nosocomialis* 和 *A. pittii* 造成的死亡率雖然低，但研究顯示 *A. nosocomialis* 造成的死亡率和 APACHE II scores 有關，說明病患如病情嚴重仍必須積極治療。因此臨床上必須要能正確和快速的分離不同菌種，並且依據當地或各醫院抗生素敏感性去選擇適當的抗生素治療，才能減少之後抗藥性菌株的產生和不必要的醫療支出，也能讓病患得到較好的醫療照護，除此之外，醫療人員之間感染管制的教育和宣導，以及做好抗生素使用管控都能降低不動桿菌感染的危險性。

參考文獻

1. Visca P, Seifert H, Towner KJ. *Acinetobacter* infection--an emerging threat to human health. *IUBMB Life* 2011; 63: 1048-54.
2. List of prokaryotic names with standing in nomenclature (LPSN). <http://www.bacterio.net/>.
3. 疾病管制署：台灣院內感染監視資訊系統 2014 年第 4 季監視報告。 <http://www.cdc.gov.tw/professional/index.aspx>.
4. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-17.
5. Lee YC, Huang YT, Tan CK, et al. *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* genospecies 13TU and 3 bacteraemia: comparison of clinical features, prognostic factors and outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1839-46.
6. Karah N, Haldorsen B, Hegstad K, et al. Species identification and molecular characterization of *Acinetobacter* spp. blood culture isolates from Norway. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 738-44.
7. Chuang YC, Sheng WH, Li SY, et al. Influence of genospecies of *Acinetobacter baumannii* complex on clinical outcomes of patients with *acinetobacter* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 352-60.
8. Lee HY, Chen CL, Wu SR, Huang CW, Chiu CH. Risk factors and outcome analysis of *acinetobacter baumannii* complex bacteremia in critical patients. *Crit Care Med* 2014; 42: 1081-8.
9. Fitzpatrick MA, Ozer E, Bolon MK, Hauser AR. Influence

- of ACB complex genospecies on clinical outcomes in a U.S. hospital with high rates of multidrug resistance. *J Infect* 2015; 70: 144-52.
10. Wisplinghoff H, Paulus T, Lugenheim M, et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis* in the United States. *J Infect* 2012; 64: 282-90.
 11. Park KH, Shin JH, Lee SY, et al. The clinical characteristics, carbapenem resistance, and outcome of *Acinetobacter* bacteremia according to genospecies. *PLoS One* 2014; 8: e65026.
 12. Ko WC, Lee NY, Su SC, et al. Oligonucleotide array-based identification of species in the *Acinetobacter calcoaceticus*-*A. baumannii* complex in isolates from blood cultures and antimicrobial susceptibility testing of the isolates. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2052-9.
 13. Lin YC, Sheng WH, Chang SC, et al. Application of a microsphere-based array for rapid identification of *Acinetobacter* spp. with distinct antimicrobial susceptibilities. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 612-7.
 14. Kim UJ, Kim HK, An JH, Cho SK, Park KH, Jang HC. Update on the epidemiology, treatment, and outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter* infections. *Chonnam Med J* 2014; 50: 37-44.
 15. Michalopoulos A, Falagas ME. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 779-88.
 16. Espinal P, Roca I, Vila J. Clinical impact and molecular basis of antimicrobial resistance in non-*baumannii* *Acinetobacter*. *Future Microbiol* 2011; 6: 495-511.
 17. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268-81.
 18. Chiang MC, Kuo SC, Chen SJ, et al. Clinical characteristics and outcomes of bacteremia due to different genomic species of *Acinetobacter baumannii* complex in patients with solid tumors. *Infection* 2012; 40: 19-26.
 19. Lee YT, Kuo SC, Yang SP, et al. Bacteremic nosocomial pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter nosocomialis*: a single or two distinct clinical entities? *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 640-5.
 20. Lee NY, Chang TC, Wu CJ, et al. Clinical manifestations, antimicrobial therapy, and prognostic factors of monomicrobial *Acinetobacter baumannii* complex bacteremia. *J Infect* 2010; 61: 219-27.
 21. Chusri S, Chongsuvivatwong V, Rivera JI, et al. Clinical outcomes of hospital-acquired infection with *Acinetobacter nosocomialis* and *Acinetobacter pittii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 4172-9.
 22. Lee YT, Kuo SC, Yang SP, et al. Impact of appropriate antimicrobial therapy on mortality associated with *Acinetobacter baumannii* bacteremia: relation to severity of infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 209-15.
 23. Kuo SC, Lee YT, Yang SP, et al. Evaluation of the effect of appropriate antimicrobial therapy on mortality associated with *Acinetobacter nosocomialis* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 634-9.
 24. Liu YM, Lee YT, Kuo SC, Chen TL, Liu CP, Liu CE. Comparison between bacteremia caused by *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis*. *J Microbiol Immunol Infect* 2015. [Epub ahead of print]
 25. Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 105-14.
 26. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 751-62.
 27. Yang SC, Chang WJ, Chang YH, et al. Prevalence of antibiotics resistance and OXA carbapenemases genes in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in central Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 601-4.
 28. Castanheira M, Mendes RE, Jones RN. Update on *Acinetobacter* species: mechanisms of antimicrobial resistance and contemporary in vitro activity of minocycline and other treatment options. *Clin Infect Dis* 2014; 59: S367-73.
 29. Wood GC, Hanes SD, Boucher BA, Croce MA, Fabian TC. Tetracyclines for treating multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2072-6.
 30. Chan JD, Graves JA, Dellit TH. Antimicrobial treatment and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Intensive Care Med* 2010; 25: 343-8.
 31. Corbella X, Ariza J, Ardanuy C, et al. Efficacy of sulbactam alone and in combination with ampicillin in nosocomial infections caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 793-802.
 32. Sopirala MM, Mangino JE, Gebreyes WA, et al. Synergy testing by Etest, microdilution checkerboard, and time-kill methods for pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4678-83.
 33. Liang W, Liu XF, Huang J, Zhu DM, Li J, Zhang J. Activities of colistin- and minocycline-based combinations against extensive drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from intensive care unit patients. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 109.
 34. Ni W, Cui J, Liang B, et al. In vitro effects of tigecycline in combination with colistin (polymyxin E) and sulbactam against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antibiot (Tokyo)* 2013; 66: 705-8.
 35. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 538-82.
 36. Kuo LC, Lai CC, Liao CH, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 196-8.
 37. Chu H, Zhao L, Wang M, Liu Y, Gui T, Zhang J. Sulbactam-based therapy for *Acinetobacter baumannii* infection: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Infect Dis* 2013; 17: 389-94.

38. Batirel A, Balkan II, Karabay O, et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 1311-22.
39. Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, et al. Combination therapy for carbapenem-resistant gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2305-9.
40. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, et al. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1720-6.
41. Adnan S, Paterson DL, Lipman J, Roberts JA. Ampicillin/sulbactam: Its potential use in treating infections in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42: 384-9.
42. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect* 2008; 56: 432-6.
43. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
44. Michalopoulos A, Fotakis D, Vartzili S, et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Respir Med* 2008; 102: 407-12.
45. Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, et al. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 245-55.
46. Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, Giamarellou H. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41: 499-508.
47. Falagas ME, Bliziotis IA, Tam VH. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 9-25.

The Epidemiology, Drug Resistance and Therapeutic Options of *Acinetobacter* Infection

Yu-Hsiu Tung¹, Yi-Chun Chen², Ming-Hong Chen³, Ching-Ling Tai⁴, and Yu-Chan Kang⁵

¹*Division of pharmacy, Department of Pharmacy,*

²*Division of Infectious diseases, Department of Internal Medicine,*

³*Division of pharmacy, Department of Pharmacy,*

Chang Gung Memorial Hospital-Kaohsiung Medical Center,

Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan

In recent years, *Acinetobacter* have been recognized as a major pathogen of healthcare-associated infections, particularly in the intensive care unit (ICU), and therefore have increased mortality and economic burden. *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter nosocomialis* and *Acinetobacter pittii* are phenotypically similar and are often reported clinically as *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* complex (ACB complex). They are genotypically distinct but can hardly be distinguished according to phenotypic or biochemical methods. It was not until recently that studies use molecule methods to identify the *Acinetobacter* species. Among the ACB complex, *A. baumannii*, *A. nosocomialis* and *A. pittii* are also known as *A. baumannii* complex (ABC), the most commonly isolated pathogens within this genus in clinical analysis. Infections caused by *A. baumannii* are associated with much higher mortality because of its frequently antimicrobial resistance compared to the other two species. This review will discuss the epidemiology, clinical characteristics and outcomes, and therapeutic options for the management of *Acinetobacter* infections. (*J Intern Med Taiwan* 2015; 26: 336-343)