

院內細菌性肺炎的診斷及治療

劉建衛

高雄長庚紀念醫院 感染科

前言

肺炎是常見的院內感染，而且特別會發生在氣管插管的病人。約每四個氣管插管的病人中，會有一人得到院內感染肺炎 [1]；院內感染肺炎的病人中約三分之一會因此而死亡 [2]，若及早投予適當的抗生素治療可決定其預後 [4-6]。臨床上院內感染肺炎的診斷和致病原的判斷並不容易，尤以後者為然。因為肺炎病患血液細菌培養陽性的機會並不大，而經呼吸道採驗易受移生細菌污染而導致判斷困難。因此，不同的感染科或胸腔科醫師對於同一個院內感染肺炎個案中致病原的研判，往往會有不同的看法，故在現行全民健保審查制度下，臨床醫師常會面對投予治療院內感染肺炎的抗生素的刪除給付是否合理而感到困惑。本文回顧文獻，就這些問題從各個角度去探討。

臨床診斷

肺炎臨床診斷常見的條件：如病人發燒、咳嗽、膿痰等臨床症狀；白血球升高，胸部 X 光片有新增或持續肺浸潤，或者加上呼吸道分泌物革蘭氏染色呈陽性，或加上有噬菌現象 [7]。上述診斷條件雖包括 X 光攝影及鏡檢，但因臨床上容易且普遍應用，為方便討論，本文將其概括入

臨床診斷的條件。對於氣管插管接受機械呼吸器輔助的病人，如用以上的依據診斷肺炎常會有偽陽性 (false-positive) 及偽陰性 (false-negative) 的結果。Andrews 等以切片檢查 (biopsy) 作為肺炎的診斷標準 (gold standard) 發現成人呼吸窘迫症候群的病人中有 29 % 的機會誤診為肺炎 [8]。Wunderink 等以屍檢 (necropsy) 作為肺炎診斷標準，發現肺炎病人中最多只有 68 % 機會有 X 光片肺浸潤的跡象 [9]。Torres 等發現 X 光片肺浸潤是最好的診斷指標，其敏感度 (sensitivity) 為 70 %，而特異度 (specificity) 為 71 % [10]。

臨床診斷院內感染肺炎會有偽陰性，主要是以攜帶式 X 光片偵測呼吸器輔助的病人中，早期瀰漫性支氣管肺炎 (diffuse bronchopneumonia) 的敏感度相當低 [11]。偽陽性的發生是因為 X 光片不易鑑別肺炎與其他肺組織的變化，例如肺泡出血、肺組織纖維化、肺擴張不全等 [12]。

呼吸道分泌物檢驗輔助診斷

臨床診斷院內感染肺炎既不易，血液細菌培養陽性的機會又不大，因此臨床醫師常須同時藉呼吸道分泌物鏡檢和培養細菌，以綜合判斷院內感染肺炎；同時，也

希望因此判斷致病原。從氣管內抽取分泌物的細菌定性培養，並無太大的參考價值，因為其敏感度雖高，但特異度卻因易受呼吸道移生細菌污染而降低。

對於插管以呼吸器輔助的病人從氣管內抽取分泌物，如以細菌定量培養，並訂其閾值為 10^5 - 10^6 CFU/mL 毫升，加上臨床的變化有助於這類病人院內感染肺炎的診治。其敏感度及特異度都介於 60-90 % 之間 [14-17]。

以侵入性的呼吸道分泌物採檢方法，如經保護性支氣管鏡刷取 (protected specimen brush, PSB) 或支氣管肺泡沖洗 (bronchoalveolar lavage, BAL)，當然有更高的診斷價值。Cook 等在 1991 年綜合整理並統計共 18 篇發表過的論文後，發現插管並以呼吸器輔助的病人中，以經保護性支氣管鏡刷取檢體培養細菌作為診斷院內感染肺炎，其敏感度及特異度分別為 90 % 及 94 % [18]。但在另一些以病人死後隨即進行肺切片檢查，根據組織學的變化及細菌染色作為院內感染肺炎診斷標準的研究中，指出在插管並以呼吸器輔助的病人中，以經保護性支氣管鏡刷取檢體的價值並不理想 [19, 20]，其偽陰性介於 30-40 % 間。可能解釋包括：(1) 各個研究組採檢的技術並未標準化 [12]；(2) 採檢部位的代表性不足，某些報告指出用呼吸器病人的院內感染肺炎是多發性的變化 (multifocal process) [21,22]，故肺葉分節採檢 (segmental sampling) 之檢體可能不具代表性；(3) 採檢前病人曾用過抗生素，使局部細菌減少 [19]；(4) 院內感染肺炎

早期採檢，故檢體培養出的菌量在臨界值範圍內 [23]。至於支氣管鏡肺泡沖洗原始的構造是用來診斷及追蹤免疫功能不全患者的肺間質疾病，但後來發現也可用於診斷細菌性肺炎。從 1988 迄今共有 24 篇發表過的論文，報告以支氣管鏡肺泡沖洗採檢診斷使用呼吸器病人的院內感染肺炎 [12]。從一些可分析敏感度及特異度的論文中，看到敏感度從 22 % 到 100 % 不等，其平均值 ± 標準差是 69 ± 22 %，特異度為 88 ± 14 % [12]。各篇報告間所以有如此的差異，可能原因包括檢體細菌培養閾值的訂定、對照組病人的選取、實驗組病人之前有否被投予抗生素、肺炎的診斷標準不同等 [12]。

此外，經胸壁穿刺採檢 (transthoracic needle aspiration) 也是一種避免採到移生細菌污染檢體的方法。由於此法易導致氣胸，故較少被採用。大部分報告中，經胸壁穿刺採檢的對象都是社區感染肺炎患者。Dorca 等曾報告以此法對院內感染肺炎患者採檢 [24]，其報告中約半數病患於採檢前曾被投予抗生素。Dorca 等指出其敏感度是 61 %，特異度是 100 %。病人先前曾用過抗生素，為避免併發氣胸而用超細 (ultrathin, 25 gauges) 針經胸壁穿刺採檢，所以檢體量過少等原因都會影響到此法的敏感度。特別要強調，對以呼吸器輔助的病人採用此經胸壁穿刺採檢導致併發症的機會大增，故為禁忌。

如何診斷院內感染肺炎和治療病人

院內感染肺炎，尤其是使用呼吸器之

院內感染肺炎患者，死亡率極高。如前所述，及早投予適當的抗生素會影響其預後。因此，當臨床上有懷疑病人發生院內感染肺炎時，應馬上投以抗生素治療。但致病原難測，又應如何投予抗生素呢？雖然每家醫院院內感染的細菌生態各異，因此無法擬出一套放諸四海皆準的預測致病原方法。美國胸腔醫學會（American Thoracic Society）還是於1996年公佈一套經驗性治療院內感染肺炎的指引[25]，希望透過這些指引，使大部份院內感染肺炎患者能及早接受適當的抗生素治療。

上述指引係根據下列的情況歸類：(1)肺炎程度：病情屬於輕微、中度或嚴重院內感染肺炎；(2)危險因素：有無來自病人本身，或治療上的因素使患者傾向易受某些特異致病原的感染；(3)發病時間：住院早期（五天內）或晚期（五天以上）感染的肺炎。

嚴重院內感染肺炎是指下列情況之一：(1)病情需要住入加護病房；(2)呼吸衰

竭，需用呼吸器，或者需用35%以上的氧濃度呼吸才能使患者動脈中氧氣飽和度保持在90%以上；(3)X光片顯示肺炎迅速惡化，多肺葉肺炎（multilobar pneumonia）或肺浸潤處開洞；(4)嚴重敗血症併血壓降低或終端器官（end organ）功能障礙，如休克（收縮壓低於90mmHg或舒張壓低於60mmHg），需用升壓藥物超過四小時以上，尿量減少（每小時小於20毫升，或四小時內小於80毫升）或急性腎衰竭需接受血液透析。

院內感染肺炎的病人不論其被歸屬為何類，某些細菌都是常見的致病原，如革蘭氏陰性腸內桿菌、金黃色葡萄球菌等，而流感嗜血桿菌及肺炎鏈球菌則在住院早期仍有可能導致院內肺炎。這些細菌被稱為核心細菌（core organisms），而對核心細菌有療效的抗生素，則稱之為核心抗生素（core antibiotics）。基本上治療院內感染肺炎就要針對這些核心細菌投予核心抗生素（表一）。如病情輕微至中

表一 第一類：無危險因素，輕到中度院內感染肺炎患者，任何時間內發病；或嚴重院內感染肺炎住院早期發病患者適用之治療原則

核心致病原	核心抗生素
腸內革蘭氏陰性細菌（綠膿桿菌除外）	Cephalosporin（second generation. or fourth generation）或 β -lactam / β -lactamase inhibitor
腸內桿菌（ <i>Enterobacter</i> spp.）	
大腸桿菌（ <i>Escherichia coli</i> ）	
克雷伯氏桿菌（ <i>Klebsiella</i> spp.）	如對penicillin過敏患者：fluoroquinolone
奇異變形桿菌（ <i>Proteus</i> spp.）	或clindamycin + aztreonam
黏質沙雷氏菌（ <i>Serratia marcescens</i> ）	
流感嗜血桿菌（ <i>Haemophilus influenzae</i> ）	
Methicillin 敏感性葡萄球菌（MSSA）	
肺炎鏈球菌（ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ）	

度的患者尚其他的危險因素，則致病原除核心細菌外，還要考慮其他細菌同時感染，因此除投予核心抗生素外，還需加上有效治療其他感染細菌的抗生素（表二）。如果住院早期發生肺炎同時帶有危險因素且為嚴重院內感染的病人，或並無危險因素而晚期發作者，致病原除核心細菌外還

要考慮綠膿桿菌、靜止菌屬（*Acinetobacter* spp.）及 methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA），因此經驗性投予的抗生素也有不同的考慮（表三）。

簡言之，美國胸腔醫學會建議依一定的流程，來治療院內感染肺炎的病患，即按臨床病情輕重分類，再視有否危險因素

表二 第二類：輕到中度院內感染肺炎患者，並有危險因素，住院任何時間內發病患者適用之治療原則

核心致病原加上	核心抗生素外加
厭氧菌（目睹病人嗆到，不久前曾接受胸腹手術）	Clindamycin 或 β -lactam / β -lactamase inhibitor
金黃色葡萄球菌（昏迷、頭部創傷、糖尿病、腎衰竭）	+ / - Vancomycin（直至排除 MRSA 感染）
退伍軍人桿菌（服大量皮質類固醇）	Erythromycin + / - rifampin
（長期住在加護病房，先前用過抗生素，接受皮質類固醇治療，肺結構疾病）	比照嚴重院內感染肺炎感染治療（表三）

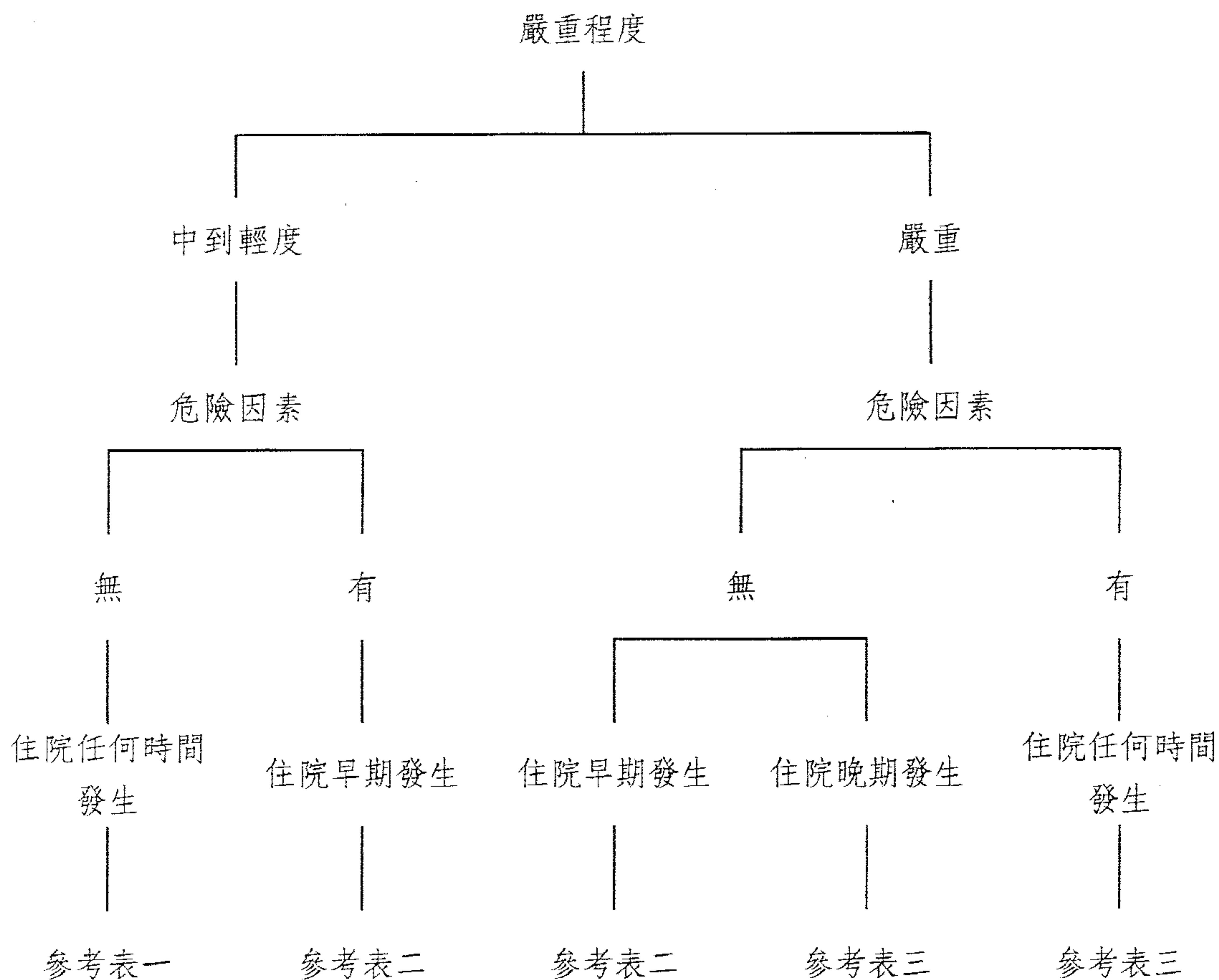
表三 第三類：嚴重院內感染肺炎病患，住院早期發病且同時有危險因素，或晚期發生適用之治療原則

核心致病原加上	Aminoglycoside 或 ciprofloxacin 加上
綠膿桿菌（ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ）	anti-pseudomonas penicillin
靜止桿菌（ <i>Acinetobacter</i> spp.）	β -lactam / β -lactamase inhibitor Ceftazidime or cefoperazone Fourth-generation cephalosporin （cefepime） Imipenem, meropenem Aztreonam
考慮 MRSA	+ / - Vancomycin

及發病時間的早晚，個別參考表一、二或表三的指導原則，經驗性投予抗生素（圖一）。

至於應該用單一種抗生素（monotherapy）或多種抗生素合用（combination therapy）呢？後者的目的不外是：(1)廣效性治療，的確某些情況下院內感染肺炎是由於多種細菌感染（polymicrobial infection）；有時候

使用單一種廣效抗生素（例如 β -lactam / β -lactamase inhibitor）就達到效果；(2)相乘效果（synergism），如果肺炎併發綠膿桿菌菌血症， β -lactam 與 aminoglycoside 合用會有相乘的效果 [25,26]，無發生菌血症患者則無定論；(3)預防某些感染菌株從敏感變成抗藥性，例如綠膿桿菌、靜止桿菌等。大部分報告指出，院內感染肺炎投以單一種抗生素與



圖一 院內感染肺炎病患治療流程圖

多種抗生素合用，其療效差不多，但這些報告中的病患都非綠膿桿菌引起之肺炎 [27]。

經驗性投予抗生素後，便要密切觀察評估治療的效果。若給予抗生素後 72 小時，臨床病情無進展，甚至轉壞，便需考慮侵入性的檢查及採檢。這個時候該做何種檢查，目前並無共識。Torres 及 El-Ebiary [12] 認為對於無插管且未輔以呼吸器的病人，應作氣管鏡檢查並以經保護性支氣管鏡刷取或支氣管肺泡沖洗採檢，作鏡檢和細菌培養以作為調整抗生素的依據。對於插管併用呼吸器輔助的病人，他們在經驗性投予抗生素前，宜先從氣管內抽取呼吸道分泌物作細菌定量培養。如培養的結果大於閾值 10^5 CFU / mL，則可據以調整抗生素。如果培養為陰性且重新診斷非為肺炎，則停止投予抗生素。經這些程序處理後，若臨床變化仍不理想，則作氣管鏡檢查並以經保護性支氣管鏡刷取或支氣管肺泡沖洗採檢作為進一步調整抗生素的依據。Torrez 及 El-Ebiary 的作法不失為實際可行，但是否為最佳的作法，還有待評估。當然，防範於未然是最好的策略，不過如何預防院內感染則不在本文的討論範圍內。

參考文獻

1. Chevret S, Hemmer M, Carlet J, et al: Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units. *Intensive Care Med* 1993;19:256-64.
2. Leu HS, Kaiser DL, Mori M, et al: Hospital acquired pneumonia: attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol* 1989;135:426-32.
3. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, et al: Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996;20:866-9.
4. Niederrman MS: An approach to empiric therapy of nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am* 1994;78:1123-41.
5. Celis R, Torres A, Gatell J, et al: Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988;93:318-24.
6. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS: Impact of BAL data in the therapy and outcome of ventilator associated pneumonia. *Chest* 1997;111:678-85.
7. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al: CDC definition of nosocomial pneumonia, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
8. Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD: Diagnosis of nosocomial pneumonia in acute diffuse lung injury. *Chest* 1981;80:254-8.
9. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, et al: The radiologic diagnosis of biopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992;101:458-63.
10. Fabregas N, Hernandez C, Torres A, et al: Values of clinical parameters on the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: comparison with the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: comparison with the postmortem histopathologic results. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:A652.
11. Rouby JJ: Histology and microbiology of ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Infect* 1996;11:54-60.
12. Torres A, El-Ebiary M: Diagnostic approaches and hospital-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 1997;18:149-61.
13. Lambert RS, Vereen LE, Geperge RB: Comparison of tracheal aspirates and protected brush catheter specimens for identifying pathogenic bacteria in mechanically ventilated patients. *Am J Med Sci* 1989;297:377-82.
14. Marquette CH, Georges H, Wallet, et al: Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia: comparison with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:138-44.
15. El-Ebiary M, Torres A, Gonzalez J, et al: Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148:1552-7.
16. Papazian L, Thomas P, Garbe L, et al: Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated. *Am J Crit Care Med* 1995;152:1982-91.

17. Albert S, Kirchner J, Thomas H, et al: Role of quantitative cultures and microscopic examinations of endotracheal aspirate in the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. *J Hosp Infect* 1997;37:25-37.
18. Cook D, Fitzgerald JM, Guyatt GH, et al: Evaluation of the protected brush catheter and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *J Intensive Care Med* 1991;6:196-205.
19. Torres A, Y El-Ebiary M, Padro L, et al: Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:324-31.
20. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, et al: Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:231-40.
21. Rouby JJ, Martin de Lassale EM, Poete P, et al: Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. *Am J Respir Dis* 1992;146:1095-66.
22. Fabregas N, Torres A, El-Ebiary M, et al: Histopathologic and microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996;84:760-71.
23. Dreyfuss D, Mier L, Le Bourdelles K, et al: Clinical significance of borderline quantitative protected brush specimen culture results. *Am J Respir Dis* 1993; 147: 941-51.
24. Dorca J, Manresa F, Esteban LL, et al: Efficacy, safety, and therapeutic relevance of transthoracic aspiration with ultrathin needle in nonventilated nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1491-6.
25. Campbell GD, Niederman MS, Broughton WA, et al: Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnostic, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and the preventive strategies: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1711-25.
26. Hilf M, Yu VL, Zuravleff JJ, et al: Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcomes correlation in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989;87:540-6.
27. LaForce FM: Systemic antimicrobial therapy of nosocomial pneumonia: monotherapy versus combination therapy. *Eur J Clin Microbial Infect Dis* 1989;8:61-8.