

從細菌的抗藥性談抗生素管理的重要性

林明鋒

臺灣大學醫學院附設醫院竹東分院 醫療部

隨著抗生素被廣泛使用來治療人類的細菌感染，多重抗藥性也隨之出現威脅人類的健康，這些超級病菌正使得醫療照護系統面臨空前的挑戰。我們一方面面臨人用抗生素不當使用對細菌抗藥性的巨大衝擊，一方面又遭遇到動物用抗生素過度浮濫對抗藥基因出現在食物鏈中所帶來的深遠影響。雖然抗生素使用會導致細菌抗藥性的增加，但是面對嚴重的細菌感染，及時給予抗生素卻又是治療成功與否最關鍵的因素。研究證實抗生素用量的減少能夠減緩，甚至逆轉抗藥性增加的趨勢。因此，建立一套有效的抗生素管理系統來協助臨床醫師面對此一兩難局面，實有其必要性。抗生素管理計畫係利用兩個核心策略配合八大補強策略，透過一個過程來監測及最佳化抗生素之使用，其目的在於減少抗藥性、控制醫療費用及追求病人安全。（**感控雜誌 2012:22:115-123**）

關鍵詞： 抗生素管理、抗藥性

前 言

1928年弗萊明發現青黴素，開啟了現代抗生素治療的時代。1940年代初，青黴素被廣泛使用，緊接其後的20多年是抗生素發展與運用的黃金紀元。可惜的是，雖然人類在1990年代面臨許多新興感染症的挑戰，但是抗生素的發展卻遲緩下來。時至今

日，感染症依然是人類的頭號殺手。其中細菌所引起的感染也因為抗藥性的出現與廣泛散布，變得更加嚴重。事實上，當新一類的抗生素被引進使用於臨床感染症的治療後，抗藥性的細菌往往可以在很短的時間內出現，有時甚至在某類抗生素被使用於治療人類疾病前，該類抗生素之抗藥性菌株就已經存在。

民國101年2月10日受理
民國101年4月18日接受刊載

通訊作者：林明鋒
通訊地址：新竹縣竹東鎮至善路52號
連絡電話：(03) 5943248 ext. 2033

在歐盟，每年因多重抗藥性細菌感染所引起的死亡人數約在 25,000 人，其相關費用高達 15 億歐元。在美國，抗藥性病原所引起的感染每年更花費醫療體系超過 200 億美元，額外產生 800 萬的住院日[1]。因此，世界衛生組織在 2011 年提出以對抗抗生素抗藥性為世界健康日的主題，明白揭示六項改善計畫，包括敦促各國建立全國性配套方案、強化抗藥性監測與實驗室能力、確保高品質必需藥品正常供應、規範與促進藥物之合理使用、強化感染控制與預防，以及鼓勵新診斷工具和抗生素的研發。其中設置完善的抗生素管理系統更被認為是減緩多重抗藥性的核心措施。本文的目的在於以抗生素使用與抗藥性出現的關係為基礎，探討抗生素管理在對抗細菌抗藥性問題上的必要性及其內涵。

抗生素使用對抗藥性的衝擊

過去有許多的研究證實，抗生素使用的數量、種類及適當性與抗藥性細菌的出現息息相關。1999 年，Austin 等人利用人口基因學說分析了社區內抗生素用量與抗藥性出現的關係[2]。該研究團隊描述了在一定用量的抗生素壓力下，抗藥性的出現隨時間呈現 S 狀的上升，而且抗生素用量必須超過閾值才能誘發抗藥性出現達到顯著意義的程度。1996 至 2000 年間在英國亞伯丁 (Aberdeen) 的研究證

實抗生素的使用量與抗甲氧西林金黃色葡萄球菌 (methacillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 的出現呈現高度正相關[3]。除了抗生素的用量之外，不同種類的抗生素也對抗藥性細菌的產生有不同的影響。一項 1990 年代在芬蘭的研究顯示，增加紅黴素的使用量會增加 A 群鏈球菌對紅黴素的抗藥性[4]。另外，在荷蘭也證實增加氟化奎林酮類抗生素 (fluoroquinolones) 於泌尿道感染的處方會增加大腸桿菌對諾氟沙星 (norfloxacin) 的抗藥性[5]。治療感染時廣效抗生素的使用往往比窄效抗生素更利於抗藥性菌株的出現。在新生兒加護病房中，開立廣效抗生素會使病患移生對經驗抗生素有抗藥性的菌株機率增加 18 倍[6]。許多研究指出，約有 50% 的抗生素使用被認為是不必要或不理想。據估計，急性呼吸道感染中有 68% 的病人接受抗生素治療，其中八成被認為是不必要的[7]。一項跨國性的抗生素使用分析指出，大約四分之三社區的抗生素是用於呼吸道感染，其中治療病毒所引起的呼吸道感染占 17~60% [8]。該研究追蹤同時期的呼吸道病原菌，如肺炎鏈球菌及流感嗜血桿菌，發現這些病原菌的抗藥性在過去數十年間大幅增加。此外，beta-lactam 類抗生素使用劑量不足或使用時間過長，也是具青黴素抗性之肺炎鏈球菌帶原的危險因子[9]。

如今，治療細菌性感染的處境更

加困難，MRSA、抗萬古黴素腸球菌 (vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE)、具廣效性乙醯胺酶 (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) 腸道菌 (*Enterobacteriaceae*) 及抗亞胺培南包氏不動桿菌 (imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, IRAB) 的出現，幾乎使得臨床醫師面臨無藥可醫的窘境。此類細菌的抗藥機轉主要是藉由四種方式達成，包括細胞膜孔上蛋白質 (porin proteins) 的改變、排出幫浦 (efflux pumps) 的產生、抗生素作用標的修飾、以及抗生素分解酵素 (例如 beta-lactamase) 的產生[10]。儘管細菌的抗藥機轉十分複雜，但是抗生素使用所產生的篩選壓力往往才是抗藥性出現的決定因素。近年來學者逐漸了解到抗生素的選用對個人或全人類所造成累積的生態傷害。Paterson 在 2004 年提出「間接傷害」(collateral damage) 一詞用以描述因抗生素治療所帶來不利的生態影響，亦即抗藥性細菌的篩選及多重抗藥病原的移生或感染[11]。其中第三代頭孢菌素 (cephalosporins) 及 fluoroquinolones 被認為是引起「間接傷害」的主要抗生素。然而，抗藥菌株的出現與抗生素選用的關係其實相當複雜，現分述如下：

(1) MRSA：一項整合分析收集了 1976 至 2007 年間的 76 個研究，包含 24,230 位病患。該分析發現，先前使用過抗生素病患得到 MRSA 的危險性增加 1.8 倍。就單一抗生素而言，奎

林酮類 (quinolones) 的相對危險性為 3 倍，糖肽類 (glycopeptides) 的相對危險性為 3 倍，cephalosporins 的相對危險性為 2.2 倍，其他 beta-lactams 的相對危險性為 1.9 倍。抗生素的暴露與 MRSA 的分離呈現明顯相關[12]。

(2) VRE：根據兩項個案對照研究報告，第三代 cephalosporins 及 vancomycin 的使用被認為是 VRE 的危險因子，前者的相對危險性是 1.8~2.35 倍，後者則為 1.6~1.93 倍[13,14]。另外，除了 cephalosporins 及 vancomycin 以外，先前使用過咪唑尼達 (metronidazole) 及 quinolones 也被認為是 VRE 的危險因子[15]。

(3) ESBL 腸道菌：Lautenback 等人認為先前之抗生素使用是具有 ESBL 之大腸桿菌及克雷白氏肺炎桿菌唯一獨立的危險因子[16]。而抗生素之中，以 oxyimino beta-lactam 的暴露與 ESBL 細菌的產生關聯性最強，其中頭孢他啶 (ceftazidime) 的使用也被證實與 ESBL 克雷白氏肺炎桿菌的移生相關[17]。

(4) IRAB：利用世代研究或個案對照研究均證實先前使用過抗生素是 IRAB 的危險因子[18]。其中 imipenem 的使用扮演篩選的關鍵角色，可以使病患出現 IRAB 的機率提高約 9 倍[19]。事實上，imipenem 也被認為是包氏不動桿菌多重抗藥性強大的誘導藥物。

總括而言，隨著抗生素被廣泛使用治療人類的細菌感染，多重抗藥性

也隨之出現威脅人類的健康，這些超級病菌正使得醫療照護系統面臨空前的挑戰。

動物用抗生素的影響

除了人用抗生素之外，動物抗生素之使用對細菌抗藥性的影響，近年來也逐漸被注意。據估計，歐盟所消耗抗生素總量的 48% 是用於動物。根據台灣人用抗生素與動物用抗生素使用量之調查研究，台灣地區動物用抗生素所占比率更高達 70~76% [20]。雖然近年來各國政府紛紛立法禁止人用抗生素做為動物的生長促進劑，但是仍有許多的抗生素被用於做為動物的治療。有多項研究證實對人用抗生素之抗藥性基因的出現可能肇因於同類藥物用做動物的生長促進劑或治療。過去糖肽類之 avoparin 用來做為動物生長促進劑被認為與 VRE 的出現與散布有關。而鏈陽菌素 (streptogramin) 類之 virginiamycin 用於生長促進劑使得同類抗生素 synergid 在用於人類之前，就已經出現抗藥性。在台灣，對 fluoroquinolones 具抗藥性之沙門氏菌的研究更指出該菌可以經由豬傳給人。因此，作者建議食用動物應禁止使用 fluoroquinolones [21]。簡言之，我們一方面面臨人用抗生素不當使用對細菌抗藥性的巨大衝擊，一方面又遭遇到動物用抗生素過度浮濫對抗藥基因出現在食物鏈中所帶來的深遠影響。

抗生素控制措施的成效

由於抗生素使用與抗藥性出現有高度相關，因此許多研究乃著手進行抗生素用量的減少以期減緩，甚至逆轉抗藥性增加的趨勢。有報告指出，加護病房內大量使用廣效抗生素，特別是 cephalosporins，與某些抗藥細菌造成的群突發有關。而這些群突發往往可以藉助抗生素政策的改變，包括減少廣效抗生素的使用或改用窄效抗生素，來達到控制群突發的目的。英國一家神經外科加護病房之克雷白氏菌的群突發就是藉著停用所有抗生素的策略才得到控制[22]。另外，利用事前審查某些特定抗生素的方法，也能夠逆轉細菌對 beta-lactam 及 quinolones 的藥敏性。減少 cephalosporins 的使用可以使醫院內的抗藥性格蘭氏陰性菌、VRE、MRSA 發生率減少。延緩葡萄球菌抗藥性的出現則可藉助抗生素政策的改變來達成。

抗生素管制措施不僅可以在醫院內實施，在社區內採行某些抗生素政策也可達到減少特定病原菌抗藥性的目的。在日本與芬蘭都曾針對巨環類抗生素提出管制措施以減少用量，其結果分別可以使對紅黴素有抗藥性之 A 群鏈球菌的比率從 22% 及 16.5% 下降至 0% 及 8.6% [4,23]。在歐洲禁用 avoparin 後，不僅動物及其食品的 VRE 比率下降，甚至連健康人的腸道出現 VRE 的機會也隨之減少[24]。

抗生素管理的必要性

抗藥性細菌所引起的感染往往使得病患的住院天數延長，耗用更多的醫療費用。雖然抗生素使用會導致細菌抗藥性的增加，但是面對嚴重的細菌感染，及時給予抗生素卻又是治療成功與否最關鍵的因素，因此，建立一套有效的抗生素管理系統來協助臨床醫師面對此一兩難局面，實有其必要性。2009年美國疾病管制局提出12個步驟來避免抗生素的抗藥性[25]。其中第五項至第十項強調精明地使用抗生素：包括施行抗生素控管、使用地區藥敏資料來引導治療、不治療汙染菌、不治療移生菌、瞭解vancomycin不適用的時機、以及治癒後須立即停藥。清楚揭示抗生素管理在減緩抗藥性出現的重要角色。

2005年一個有關66個抗生素品質改善研究的整合分析發現，有計劃性介入的抗生素處方在抗藥性的出現比率及花費都明顯降低[26]。另外一項彙整1990至2007年間高收入所得國家所推行之22個活動的研究也證實，可以透過抗生素教育使得抗生素的處方更謹慎[27]。利用介入抗生素處方的策略，施行治療準則、調整劑量及更改醫囑，將有助於改善下呼吸道感染病患的照護品質[28]。Johns Hopkins 兒童醫學及外科中心採行以網際網路為基礎的抗生素管理系統，結果每年約節省37萬美元，醫師與藥師的滿意度都大幅提升，處方錯誤率

與延遲給藥的時間也減少了37% [29]。透過整合性電腦網路的工具，將有效地強化抗生素管理計畫。

抗生素管理的內涵

由於抗生素相較於其他藥物較無毒性且其治療效果明顯，所以在臨床容易被濫用。為了避免過度使用抗生素，醫療機構必須建立抗生素管理系統，藉著選擇適合的抗生素種類、劑量、給藥途徑及使用時間，透過一個過程來監測及最佳化抗生素之使用。抗生素管理的目的在於減少抗藥性、控制醫療費用及追求病人安全。其具體的作法是針對抗生素之有效性、毒性、費用、停用時機、以及抗藥性和困難梭狀芽孢桿菌 (*Clostridium difficile*) 的誘發等特性做調整，選用「間接傷害」最少之有效抗生素來治療病患。一旦得知培養結果且臨床狀況改善，可以考慮使用降階療法，以減少因廣效抗生素使用過長所衍生之抗藥性[30]。

抗生素管理的介入不但可以提高臨床疾病的治癒率，同時也能減少細菌的抗藥性。其成功必須要獲得醫院管理階層的支持，並且將之視為病人安全及醫療品質的重要部分。組成抗生素管理的團隊應包括感染科醫師、臨床藥師、臨床微生物學家、感控及醫院流病專家。抗生素管理的核心策略有兩部分：一、以介入及回饋方式對抗生素使用做前瞻性稽核；目的在

於減少不適當的抗生素使用；二、定式限制抗生素使用及事前授權：如此可以很快地造成抗生素用量及費用的減少。此項策略有時也做為控制群突發的手段。不過，由於限制某類抗生素的使用對抗藥性的影響未明，所以此項策略須做追蹤與成效評估。除了核心策略之外，美國疾病管制局在建立機構抗生素管理的準則中提出八大補強策略（見表一），建議依各醫院臨床狀況及資源分布選用，以配合上述核心策略達成抗生素管理的目標[30]。

此外，資訊技術的運用將有助於抗生素的管理。醫療機構可以採行電子病歷與電腦控管，以病患的培養結果、肝腎功能、藥物交互作用、過敏史及費用等資料來改善抗生素的選擇，同時針對細菌抗藥性、院內感染及可能的副作用做有效的監控。至於臨床微生物實驗室則能夠提供病患的培養及藥敏結果、協助抗藥菌株的監控、及群突發的分子流行病學調查，因此，在抗生素管理團隊中扮演著關鍵角色[30]。

表一 抗生素管理計畫之準則

策略項目	證據等級*	說明
核心策略		
1. 以介入及回饋方式對抗生素使用做前瞻性稽核	A-I	減少不適當的抗生素使用
2. 定式限制抗生素使用及事前授權	A-II B-II	減少抗生素使用及花費 做為控制群突發的手段
補強策略		
1. 教育	A-III	影響處方行為並提高抗生素管理計畫策略的接受度
2. 以實證醫學為基礎的準則及臨床路徑	A-I	改善抗生素使用並減少臨床差異
3. 不同抗生素輪流使用	C-II	可因抗生素使用的多樣性減少抗藥性
4. 制式抗生素使用表格	B-II	減少不適當的抗生素使用
5. 組合治療	C-II	改善臨床結果及避免抗藥性的出現
6. 提高抗生素使用效率或降階治療	A-II	減少抗生素暴露、抗藥細菌篩選及醫療照護費用
7. 劑量最佳化	A-II	依病人特性、致病菌、感染部位、藥物動力學及藥效學調整治療
8. 靜脈給藥改為口服	A-I	減少住院時間及醫療照護費用 減少靜脈注射併發症產生之風險

*證據等級：A、B、C 代表支持策略推薦使用的證據強度；I、II、III 代表策略來源的證據品質。

結 論

美國感染症學者 Dannis Maki 在 1998 年曾說過：「發展新的抗生素卻沒有機制來確保他們被正確使用，就像將上好的白蘭地供給酗酒的病患」。抗生素的發現對人類健康的貢獻巨大而深遠，但抗生素的使用也使得人類因為多重抗藥性細菌的出現，面臨前所未有的困境。現階段的研究證據顯示，抗生素管理是延緩抗生素使用所導致抗藥性產生有效的策略。

參考文獻

1. Leung E, Weil DE, Raviglione M, et al: World Health Organization World Health Day Antimicrobial Resistance Technical Working Group: The WHO policy package to combat antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ* 2011;89:390-2.
2. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM: The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:1152-6.
3. Monnet DL, MacKenzie FM, López-Lozano JM, et al: Antimicrobial drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996-2000. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1432-41.
4. Seppälä H, Klaukka T, Lehtonen R, et al: Outpatient use of erythromycin: link to increased erythromycin resistance in group A streptococci. *Clin Infect Dis* 1995;21:1378-85.
5. Goettsch W, van Pelt W, Nagelkerke N, et al: Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:223-8.
6. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, et al: An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000;355:973-8.
7. Scott JG, Cohen D, DiCicco-Bloom B, et al: Antibiotic use in acute respiratory infections and the ways patients pressure physicians for a prescription. *J Fam Pract* 2001;50:853-8.
8. Carrie AG, Zhanel GG: Antibacterial use in community practice: assessing quantity, indications and appropriateness, and relationship to the development of antibacterial resistance. *Drugs* 1999;57:871-81.
9. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al: Low dosage and long treatment duration of β -lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998;279:365-70.
10. Dever LA, Dermody TS: Mechanisms of Bacterial Resistance to Antibiotics. *Arch Intern Med* 1991;151:886-95.
11. Paterson DL: "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 4):S341-5.
12. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, et al: Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:26-38.
13. Dahms RA, Johnson EM, Statz CL, et al: Third-generation cephalosporins and vancomycin as risk factors for postoperative vancomycin-resistant *Enterococcus* infection. *Arch Surg* 1998;133:1343-6.
14. Tornieporth NG, Roberts RB, John J, et al: Risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection or colonization in 145 matched case patients and control patients. *Clin Infect Dis* 1996;23:767-72.
15. Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH: Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Emerg Infect Dis* 2002;8:802-7.
16. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, et al: Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001 15;32:1162-71.
17. Lin MF, Huang ML, Lai SH: Risk factors in the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. *J Hosp Infect*

- 2003;53:39-45.
18. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J, Fernández-Cuenca F, et al: Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nationwide study. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:874-9.
 19. 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.
 20. 張上淳, 陳美文, 林美智, 等人: 台灣人用抗生素與動物用抗生素使用量之調查研究。感控雜誌 2003;13:334-45。
 21. Chiu CH, Wu TL, Su LH, et al: The emergence in Taiwan of fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype choleraesuis. *N Engl J Med* 2002;346:413-9.
 22. Price DJ, Sleight JD: Control of infection due to *Klebsiella aerogenes* in a neurosurgical unit by withdrawal of all antibiotics. *Lancet* 1970;2:1213-5.
 23. Fujita K, Muroto K, Yoshikawa M, et al: Decline of erythromycin resistance of group A *streptococci* in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1075-8.
 24. Klare I, Badstubner D, Konstabel C, et al: Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant *enterococci* isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. *Microb Drug Resist* 1999;5:45-52.
 25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): CDC's campaign to prevent antimicrobial resistance in health-care settings. *MMWR* 2002;51:343.
 26. Davey P, Brown E, Fenelon L, et al: Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003543.
 27. Huttner B, Goossens H, Verheij T, et al: Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis* 2010;10:17-31.
 28. Schouten JA, Hulscher ME, Trap-Liefers J, et al: Tailored interventions to improve antibiotic use for lower respiratory tract infections in hospitals: a cluster-randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;44:931-41.
 29. Agwu AL, Lee CK, Jain SK, et al: A World Wide Web-based antimicrobial stewardship program improves efficiency, communication, and user satisfaction and reduces cost in a tertiary care pediatric medical center. *Clin Infect Dis* 2008;47:747-53.
 30. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al: Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-77.

Emphasis on Antibiotic Stewardship for Decreasing Antibiotic Resistance

Ming-Feng Lin

Department of Medicine, National Taiwan University Hospital, Chu-Tung Branch, Hsin-Chu, Taiwan

Although antibiotics are used widely to treat bacterial infections in humans, multidrug resistance appears to threaten the health of humankind. Superbugs are an unprecedented challenge for the health care system. Currently, there are increasing numbers of antibiotic-resistant bacteria due to the inappropriate use of antibiotics by humans. Additionally, we are confronted by the prevalence of resistance genes in the food chains due to overuse of antibiotics in animals. Although antibiotic use will lead to an increase in bacterial resistance, the timely prescription of antibiotics is a key factor in successful treatment of severe bacterial infections. Studies have shown that the reduction in antibiotic use may slow down, and hence, reverse the increasing tendency towards antibiotic resistance. Therefore, it is necessary to establish an effective antibiotic stewardship system to help clinicians resolve this problem. The antibiotics stewardship plan is a program aimed at monitoring and optimizing antibiotic use through 2 core strategies with 8 supplemental strategies. The aims of the antibiotic stewardship are to reduce antibiotic resistance, control costs, and ensure patient safety.

Key words: Antibiotic stewardship, resistance