

糖尿病患常見之感染及其治療原則

張峰義

國防醫學院內科學科、三軍總醫院內科部感染科

前 言

臨床觀察發現糖尿病病人易罹患感染，而且一旦遭受感染，其病情常較嚴重，使得感染症成爲糖尿病病人的重要致死原因[1-3]。糖尿病併發感染的成因有二大類，其一爲病人身體的抵抗力之缺陷，如血管病變造成血流供應不足、周邊神經病變和免疫力異常；其二爲病人體內環境適合某些致病原之滋長。本文旨在回顧糖尿病患者常見的典型感染致病原及其感染器官部位、病人的免疫防衛機轉和介紹糖尿病病人感染之處理原則。

糖尿病患之典型感染

糖尿病病人易患急性腎盂腎炎及下肢感染[2]。其他如尿道感染、金黃色葡萄球菌造成的菌血症、肺炎球菌造成的肺炎、結核菌感染、綠膿桿菌引起的惡性外耳炎[4]、克雷白氏桿菌造成的肺炎、肝膿瘍及中樞神經系統感染、混合細菌性壞疽，以及黴菌感染等都是糖尿病病人常見的合併感染症(表一)。

一、細菌性感染

(一) 尿路感染

雖然很多臨床研究對糖尿病病人是否較一般人容易患尿路感染有不同的意見[1-3]。認爲糖尿病患者不會比其他人易患尿路感染之研究幾乎都以住院病人當對照組，但若以社區爲基礎並以年齡匹配之研究則顯示糖尿病患者得尿路感染之機會確實較大，尤其以女性患者更屬明顯。糖尿病易併發尿路感染的原因最主要爲自主神經病變所引起之膀胱功能異常，其他尚包括尿糖可作爲細菌養分、病患住院、常在尿路被置放器械及其白血球功能障礙等。再者，糖尿病患者罹患尿路感染較易發生嚴重之氣腫性膀胱炎或腎盂腎炎。

(二) 糖尿病足部感染

糖尿病合併周邊神經病變者容易造成足部潰瘍，這些潰瘍常合併深部組織及骨頭之感染[2]。如果未妥爲處理，易導致截肢之命運。糖尿病病人在罹患糖尿病 25 年內，有 10% 會遭受截肢。糖尿病神經病變患者因對疼痛感覺差，而容易受創傷並產生局部合併症。糖尿病足部出汗能力降低，與鞋子之摩擦增加，接而皮膚起水泡、潰瘍，甚至感染而不自知。因此訓練病人每天檢查自己的足部是很重要的。另者，指溝炎也很容易造成感染擴散，皮膚黴菌感染造成皮膚傷口是細菌侵入的管道。

穿刺傷造成感染也很常見。糖尿病足部感染常由多種細菌造成，平均約為 2-5 種細菌，包括需氧和厭氧菌。最常見的需氧革蘭氏陽性球菌以金黃色葡萄球菌及表皮葡萄球菌為最常見。而單一細菌感染以金黃色葡萄球菌感染最常見，腸球菌次之。其他如厭氧菌之類桿菌(Bacteroides)、綠膿桿菌及白色念珠菌亦可見。

(三)混合細菌性壞疽[5,6]

常見於血糖控制不好之年老糖尿病患者，造成威脅生命之腹部、會陰或肢體感染，有時會擴散到整個肌膜，而造成壞死性肌膜炎(necrotizing fasciitis)。這種感染除了易發生於血管功能不足之糖尿病患者外，也見於創傷或手術後。有時是蜂窩組織炎患處內有氣體產生合併壞疽和嚴重敗血症。通常致病菌混合有腸道菌如大腸桿菌、克雷白氏桿菌、腸腔菌(Enterobacter)、鏈球菌、葡萄球菌，厭氧菌如鍊鏈球菌(peptostreptococci)、消化鏈球菌屬(peptococci)和類桿菌等微生物中的數種。

(四)氣腫性膽囊炎(emphysematous cholecystitis)

氣腫性膽囊炎主要靠放射線影像診斷，可見膽囊腔內、膽囊壁、膽囊周圍組織及膽道有氣體產生。大多數患者有糖尿病存在。致病菌包括產氣莢膜桿菌(Clostridium perfringens)、大腸桿菌以及需氧及厭氧鏈球菌。

(五)金黃色葡萄球菌感染

葡萄球菌是常見的皮膚病菌，於控制良好之糖尿病患者可能不會增加被感染的危險。但當糖尿病未控制好時，葡萄球菌感染就變得重要了。例如葡萄球菌和多種細菌協同造成的混合細菌性壞疽、葡萄球菌菌血症、心內膜炎和經由血流造成的腎臟感染。

(六)肺炎球菌感染

糖尿病病人並未增加罹患肺炎球菌感染之機會，但一旦感染則死亡率增加，表示其對肺炎球菌感染之耐受能力變差。

(七)克雷白氏桿菌(Klebsiella)感染

Ayvazian 於 1948 年報告一例糖尿病併發克雷白氏桿菌腦膜炎之案例，同時對文獻作一回顧。結果發現在所有 105 例克雷白氏桿菌感染者中，23%有原在性糖尿病，尤其是肺外感染的患者中有糖尿病者高達 43%，肺感染者則僅 12%有糖尿病。在台灣近年發現肺炎克雷白氏桿菌肝膿瘍逐漸增多，而且其中約半數病人有糖尿病[7]。顯示肺炎克雷白氏桿菌感染與糖尿病的關係很密切。糖尿病病人發生肺炎克雷白氏桿菌肝膿瘍時，較容易導致併發症，包括眼內炎(endophthalmitis)、菌血症及轉移性病灶。造成糖尿病病人之肺炎克雷白氏桿菌嚴重感染的原因可從兩方面來探討，一方面為這些菌株主要為血清莢膜分型(serocapsular typing)的第一及第二型，莢膜厚，其致病力亦大[8]。而糖尿病病人白血球對這些菌株之吞噬作用亦有缺陷，導致細菌侵入血流後不易被人體消滅，而又散播至全身。

(八)腸炎傷寒桿菌(*Salmonella enteritidis*)感染

糖尿病新近被認為是腸炎傷寒桿菌感染之危險因子，最可能的生物學解釋為糖尿病患者之胃酸產生減少及腸道蠕動降低。

(九)綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)所造成的惡性外耳炎(malignant external otitis)[4]

惡性外耳炎幾乎皆發生於年老的糖尿病患者，先是慢性的從耳道流出分泌物，繼而發生嚴重的耳痛。其合併症包括顱基底的骨髓炎、腦神經麻痺、腦膿瘍、腦膜炎，甚或死亡。沖洗耳朵之自來水受綠膿桿菌污染乃是重要致病途徑。治療包括抗綠膿桿菌抗生素和外科擴創手術。

(十)類鼻疽桿菌(*Burkholderia pseudomallei*)所造成的復發性類鼻疽(melioidosis)

病程常較久，而在手術後造成急性敗血症，糖尿病酮酸血症亦是促發因素，該病之致病菌盛存於東南亞之土壤和水，主要是引起齧齒類動物之類鼻疽，偶而發生於人類。

(十一)分枝桿菌(*Mycobacterium*)感染

糖尿病病人比一般人易罹患結核病，估計約高 2 至 5 倍。尤其病況較重和病程較長的糖尿病病人，其罹患結核病的機會更高。

二、黴菌感染

黴菌感染主要發生於宿主免疫防衛系統不健全者，造成伺機性感染，也可能與一再重複使用抗生素有關[6]。糖尿病病人最常見的致病性黴菌是白色念珠菌、平滑念珠菌(*Candida glabrata*)和接合黴菌(*Zygomycetes*)等。

(一)白色念珠菌病

糖尿病病人之口腔念珠菌感染發生率增加。外陰搔癢症(*pruritis vulvae*)常因念珠菌感染所致的外陰陰道炎(*vulvovaginitis*)而引起。這些感染都與高血糖有關，常見於老年糖尿病患者。至於糖尿病病人於接受導尿、尿路阻塞或合併有神經病變所造成之神經性膀胱(*neurogenic bladder*)時，也很容易受白色念珠菌感染造成尿路發炎，甚至上行而成上尿路感染。

(二)平滑念珠菌病

平滑念珠菌常造成二類病人之重複感染(*superinfection*)，一類是患有嚴重疾病且接受細胞毒性藥物、免疫抑制劑及皮質類

固醇治療者；另一類則是糖尿病病人，尤其是併發酸血症之糖尿病患者。平滑念珠菌常感染糖尿病病患之腎臟，造成威脅生命之腎盂腎炎；有時也造成老年糖尿病病人之肺炎或膿胸。

(三)接合黴菌病(zygomycosis)[9]

接合黴菌主要是白黴科(Mucoraceae)中的酒麴菌屬(Rhizopus)、白黴屬(Mucor)和棘子鬚黴屬(Absidia)等，因此由這些黴菌感染造成的病又稱為白黴菌病(mucormycosis)。這些黴菌喜好侵犯血管壁，造成血管阻塞，導致組織壞死、變黑和化膿。白黴菌病中的頭部型白黴菌病常造成糖尿病病人的死亡，其感染途徑通常開始於鼻黏膜、咽口部或顎部，然後直接局部蔓延或在血管內增殖，再侵犯副鼻竇、眼眶、篩狀板、眼眶血管、內頸動脈、腦膜、海綿體靜脈竇和腦組織。頭部型白黴菌病主要臨床表徵為頭痛、臉部疼痛、鼻腔分泌物、眼球痛、複視、失明、眼瞼下垂、眼球突出，和眼球運動受限制，而且大多是單側性表現。至於白黴菌病好發於糖尿病及其併發酮酸血症者，乃因酒麴菌屬有一酮體還原酵素系統(ketone reductase system)，在高糖分和酸性環境下，其活性增強；而且酮酸血症之病人白血球吞噬及局部聚集之能力變差，都可能是原因。一旦糖尿病病人有前述病徵出現，就應該警覺到白黴菌病之可能性，及早行病理切片檢查，以儘速確立診斷及早期治療。

糖尿病患之免疫防禦功能

糖尿病病人易遭受感染的原因很多，除了血管病變所致的局部血流不足和周邊神經病變外，免疫防禦功能之缺陷亦扮演一部分角色[10]。雖因研究方法及病人的情況不同而使結果有些出入，但大多認為嗜中性白血球之附著(adherence)、趨化(chemotaxis)、吞噬(phagocytosis)和殺菌(killing)作用變差。嗜中性白血球的殺菌作用變差可能和依賴氧及非依賴氧之殺菌機轉有關。依賴氧之殺菌機轉與呼吸突發(respiratory burst)及其產物如超氧根(superoxide)、過氧化氫、單氧(single oxygen)及氫氧自由根(hydroxyl free radicals)之活性有關。非依賴氧之殺菌作用則與溶解酵素(lysozyme)及一些細胞內消化酵素的活性有關。至於在單核球(monocyte)方面，其補體第三型接受器之表現及呼吸突發反應之缺陷，使其吞噬及殺菌作用異常。

另者，細胞媒介免疫(cell-mediated immunity)也涉及 T 淋巴球和巨噬細胞之合作，其間有重要的互動關係[10]。研究發現糖尿病患者之 T 細胞功能有異常，例如其淋巴球素(lymphokines)釋放減少、淋巴球轉形(transformation)能力變差。

糖尿病單核白血球細胞對植物血液凝集素(phytohemagglutinin)和金黃色葡萄球菌抗原刺激之反應降低，其皮膚及延遲型過敏反應亦變差。有些非胰島素依賴型糖尿病患者有微量金屬鋅缺乏，這些病人於補充鋅元素後其周邊淋巴球對植物血液凝集素之反應改善。

高血糖狀態可經由葡萄糖與補體第三因子(C3)之活性部位結合，而影響補體之調理功能[11]。而且，葡萄糖亦可誘生白色念珠菌表面某一蛋白質的表現，該蛋白質可當作補體 C3bi 的接受器，促使多形核白血球附著於血管內皮細胞。藉由高血糖誘使白色念珠菌表現大量這種可與補體結合的蛋白質，既可促進念珠菌黏附在血管內皮，又可妨礙人體補體媒介之吞噬作用。一般而言，糖尿病病人抗體產生並無異常，患者對肺炎球菌多醣疫苗之反應與非糖尿病患者並無差異。

當然，上述白血球功能在胰島素依賴型及非胰島素依賴型糖尿病患者仍有些出入，仍然有待進一步的研究去深入探討。在相關的研究中，嚴格的代謝控制常可以改善其免疫缺陷，因此糖尿病的治療對免疫功能有正面的意義。

糖尿病患者白血球之代謝作用

胰島素是調節白血球代謝的重要荷爾蒙。糖尿病病人 T 淋巴球之胰島素接受器有減少的現象，因此 T 淋巴球功能之異常可能受到胰島素結合能力改變所影響。糖尿病患者嗜中性白血球對葡萄糖的攝取和利用減少，其乳酸的產生也變少，而且體內實驗發現胰島素可促進葡萄糖的使用和乳酸和產生。嗜中性白血球醣類代謝過程中的六碳糖激酉每(hexokinase)、磷酸果糖激酉每(phosphofructokinase) 及 6-磷酸葡萄糖去氫酉每(glucose-6-phospho-tedehydrogenase)都受胰島素管制，糖尿病患者嗜中性白血球的這些酵素活性減低，使得糖使用變差，也使 NADPH 的產生受阻，進而影響其呼吸突發，使殺菌能力降低，而胰島素則可改善這種情況。至於更詳細的調控機轉，胰島素依賴型及非胰島素依賴型糖尿病病人之白血球代謝之差異，都有待澄清。

糖尿病感染之治療原則

感染前的預防勝於任何治療。糖尿病病人感染治療的最重要原則包括(1)血糖控制良好，在嚴重或急性感染時常需使用注射胰島素。血糖控制良好對於身體免疫力及感染部位之抵抗力均有助益。(2)感染病灶常需積極外科手術去除、擴創或引流，諸如各部位之膿瘍、足部感染及黴菌感染(如白黴菌病)等。(3)抗微生物製劑之合適和及時使用。

以白黴菌病為例，其治療原則包括高劑量抗黴菌藥 amphotericin B 之治療、每天廣泛且積極之外科擴創手術、血糖之良好控制以及併用高壓氧治療。危急病患 amphotericin B 在第一週可使用每天每公斤體重 1.5mg，接著可採每天每公斤體重 0.8-1mg，當感染已受控制時可採隔天給藥。若病情改善良好，amphotericin B 可在 2 至 3 個月施打完畢，總累積劑量為 2.5 至 3gm。病情嚴重時，施打 amphotericin B 甚至要有犧牲腎功能(不惜洗腎)之準備。至於 IFN- γ 之角色雖在實驗室研究認為對治療有幫助，但人體之實際療效仍不確定。

高壓氧(hyperbaric oxygen)對糖尿病足部潰瘍之癒合及感染之控制效果或有爭議，但基於高壓氧可使血流供應不良組織之氧氣增加，改善缺氧及酸中毒之現象，因此對高壓氧治療之機轉有必要加以介紹[1]。其一，當血紅素缺乏(如貧血)或血紅素功能障礙(如二氧化碳或使血紅素甲基化之物質中毒時)，高壓氧治療可取代正常氧氣輸送系統。其二，當缺血(血流供應不足)或水腫造成傳送界面加厚，會使正常氧氣由微血管擴散到細胞的機制受損時，高壓氧治療可恢復之。其三，高壓氧治療具有抗微生物作用；其可能益處包括預防水腫，刺激膠原合成，血管新生和肉芽組織形成之能力，以及促進白血球之抗菌能力。若用於治療嚴重感染，必須愈早愈好，且起先使用較高壓力。當病情無改善，則須停止高壓氧治療。現在高壓氧對氣疽(gas gangrene)的治療已經被認為在幫助傷口清理和修復過程中，具有關鍵重要性了。在抗生素的使用，必須依感染症之致病菌分類而選擇最適合的抗生素(圖一)，metronidazole 主要針對厭氧菌，而抗葡萄球菌 penicillin(如 oxacillin 或 nafcillin)和 vancomycin 則為針對含葡萄球菌之革蘭氏陽性菌，aminoglycoside 和 aztreonam 則以治療革蘭氏陰性菌為主。至於 clindamycin 則可兼治革蘭氏陽性菌和厭氧菌，piperacillin 對革蘭氏陰性菌和厭氧菌皆有作用，而第二、三、四代頭芽孢素則兼具革蘭氏陽性菌及陰性菌之作用。在三角形中央的抗生素包括 cephamycin, carbapenem 和 penicillin/~90 β -lactamase inhibitor 則兼具革蘭氏陽性菌、陰性菌和厭氧菌之治療效果。臨床上使用，還必須考慮不同組織之穿透性、病人腎功能之情況、病菌抗藥性以及單獨或合併

抗生素之用法。

結 語

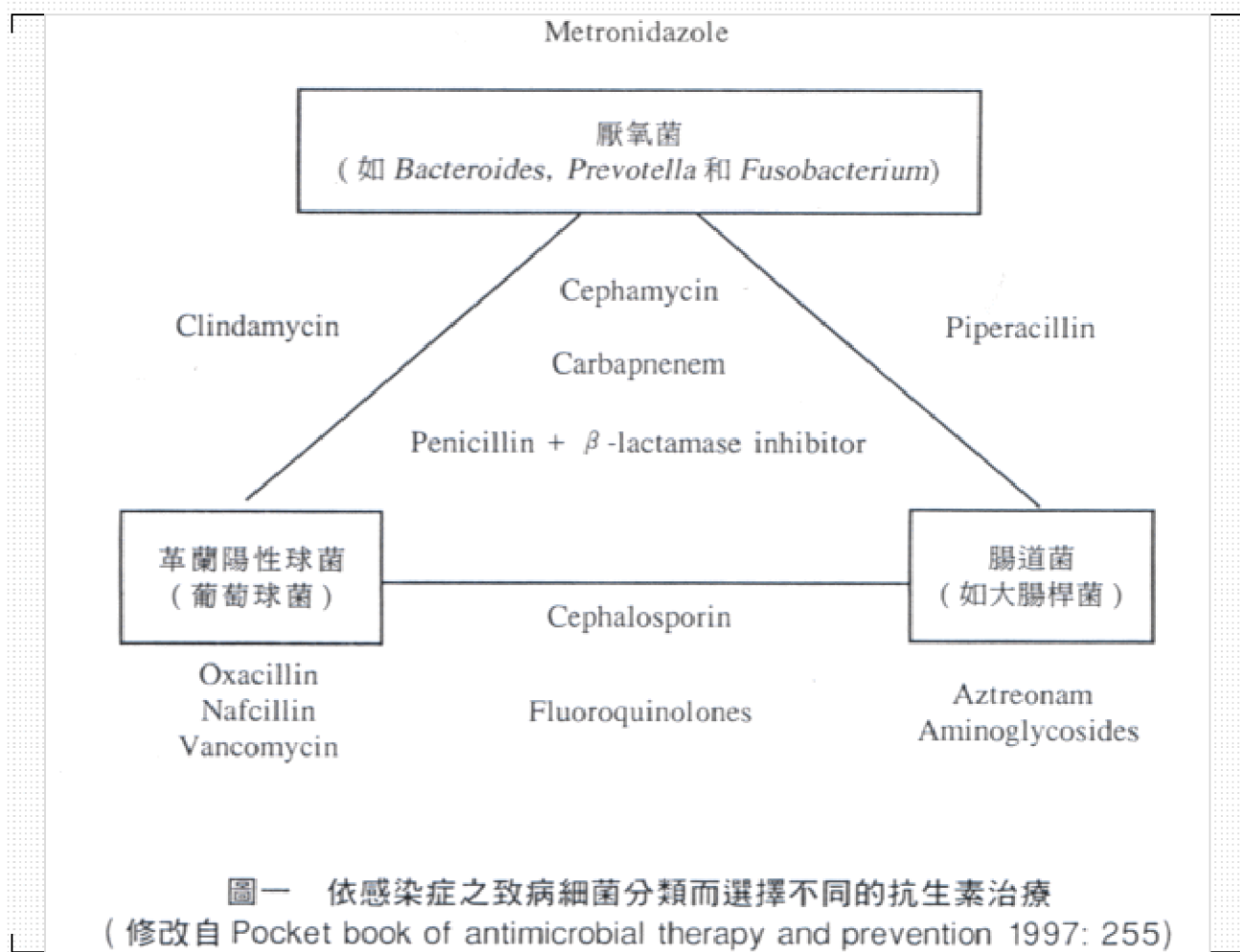
糖尿病病人的確較易罹患某些感染，而且感染的預後往往較差。在文獻上所記載的糖尿病合併感染症，一方面是糖尿病病人身體的病變如血流不足、神經病變及免疫缺陷，使其成爲易受感染之宿主，一方面是某些致病原特別喜好糖尿病病人體內之環境。較嚴格的代謝控制一方面可減少感染之發生，一方面可減輕感染之病情嚴重程度。瞭解糖尿病常合併的典型感染症，當有助於早期診斷和治療，減少病情延誤之機會。

糖尿病與感染的密切關係有些起因於其免疫缺陷如白血球功能之異常，但是詳細的機轉仍有諸多疑點。至於胰島素或胰島素受器與糖尿病患者白血球的功能之間的關係仍很複雜，可能與患者之胰島素調控白血球代謝的一些重要酵素有關。當然，不論是白血球免疫功能，或是白血球代謝作用及其管制，在糖尿病病人仍然有很多值得研究的問題。再進一步說，有沒有方法可以改善病人之免疫功能，都值得努力去研究。

總之，醫療各科結合護理及衛教人員等的團隊合作，在對抗糖尿病的感染問題上是非常重要的，也才是解決糖尿病患者感染問題的保證。

表一 糖尿病病人特殊的致病原及感染器官部位

致病原	感染器官部位
細 菌	
金黃色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>)	皮膚和皮下組織之混合細菌性感染、菌血症、心內膜炎。
肺炎克雷白氏桿菌 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	腦膜炎、腦膿瘍、肝膿瘍、腰肌膿瘍、肺部感染。
綠膿桿菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	惡性外耳炎 (malignant external otitis)
類鼻疽菌 (<i>Burkholderia pseudomallei</i>)	復發性類鼻疽 (recrudescent melioidosis)
結核分枝桿菌	結核病
腸道菌、厭氧菌	氣腫性膀胱炎、腎盂腎炎及膽囊炎、混合細菌性壞疽、尿路感染。
黴 菌	
白色念珠菌 (<i>Candida albicans</i>)	口腔念珠菌感染、外陰陰道炎、尿路感染。
平滑念珠菌 (<i>Candida glabrata</i>)	腎盂腎炎、肺炎、膿胸。
接合黴菌 (<i>Zygomycetes</i>) (含白黴屬、棘子鬚黴屬及酒麴菌屬)	接合黴菌病 (zygomycosis) 或稱白黴菌病 (mucormycosis)。



參考文獻

1. Pozzilli P, Leslie RDG: Infections and diabetes: mechanisms and prospects for prevention. *Diabetic Med* 1994; 11: 935-41.
2. Gerding DN: Foot infections in diabetic patients: the role of anaerobes. *Clin Infect Dis* 1995; 20(suppl 2): S283-8.
3. Leibovici L, Yehezkelli Y, Porter A, et al: Influence of diabetes mellitus and glycaemic control on the characteristics and outcome of common infections. *Diabetic Med* 1996; 13: 457-63.
4. Rubin J, Yu VL: Malignant external otitis: insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Am J Med* 1988; 85: 391-8.
5. Deresinski S: Infections in the diabetic patient: strategies for the clinician. *Infect Dis Reports* 1995; 1: 1-12.

6. Smitherman KO, Peacock JE Jr: Infectious emergencies in patients with diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1995; 79: 53-77.
7. Chang FY, Chou MY: Comparison of pyogenic liver abscesses caused by *Klebsiella pneumoniae* and non-*K. pneumoniae* pathogens. *J Formos Med Assoc* 1995; 94: 232-7.
8. Tsay RW, Chang FY: Relationship between the source of infection and capsular serotypes of bacteremic isolates in community-acquired versus nosocomial *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 989.
9. Tung SC, Huang HS, Juang BY, et al: Mucormycosis-clinical analysis of 12 cases. *J Formos Med Assoc* 1988; 87: 477-83.
10. Chang FY, Shiao MF: Decreased cell-mediated immunity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 137-46.
11. Hostetter MK, Gordon DL: Biochemistry of C3 and related thiolester proteins in infection and inflammation. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 97-109.