

感染抗藥性細菌患者的死亡率是否比較高？

感染抗藥性細菌患者的死亡率是否比較高？

范承國¹ 詹明錦² 彭銘業^{2,3}

¹國軍桃園總醫院 內科部 ²三軍總醫院 感染管制室 ³內科部感染科

前 言

自從青黴素問世以來，抗藥性細菌(antibiotic-resistant bacteria)的出現就成為醫師揮之不去的夢魘，也是現今世界各地院內感染(nosocomial infection)主要的元兇。當各級醫師們在面對這類細菌造成的感染時，常會想到一個問題：抗藥性細菌是否比較毒？也就是說，病人感染抗藥性細菌後，其死亡率(mortality rate)是否比感染非抗藥性細菌者高？這個問題多年來經過許多人的研究，似乎還沒有得到確定的結論。

常見的抗藥性細菌

臨床上使用抗生素治療感染症已有將近百年的歷史，在天擇壓力(selection pressure)下，現在幾乎各類的細菌都已演化出抗藥性的菌株。目前臨床上較常見的抗藥性細菌，包括革蘭氏陽性菌(gram-positive bacteria)的葡萄球菌(Staphylococcus)、鏈球菌(Streptococcus)、腸球菌(Enterococcus)等；革蘭氏陰性菌(gram-negative bacteria)的大腸桿菌(<i>E. coli</i>)、克雷白氏肺炎<i>Klebsilla pneumoniae</i>)、綠膿桿菌(<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)等

另外如廣效性乙內醯胺酶每(extended-spectrum ~lactamases; ESBL)的產生，也已經是一個全球性的問題。

抗藥性細菌造成的院內感染，最常發生於加護病房(intensive care unit, ICU)內的患者身上，而下列因素和這類感染的發生有比較直接的關係[1]：近期有使用抗生素、曾經或正在使用類固醇、長期依賴呼吸器、長期住院或多次進出醫院、肝功能不良、身上有多種侵襲性裝置等。根據在歐洲所作的多國調查顯示[2]，ICU 內的院內感染發生率高達 20%，其中 60%-70% 的致病菌種為抗藥性菌種。肺部是主要的感染部位，抗藥性金黃色葡萄球菌(methicillin-resistant Staphylococcus aureus; MRSA)及不動桿菌(Acinetobacter spp.)則是主要的肺部感染致病菌。其中 MRSA 也是目前院內感染最常見的抗藥性細菌，約佔 52.3%ICU 內院內感染致病菌的數目。而社區型 MRSA 的感染，也已經成為目前新興的重要抗藥性問題之一。由於 MRSA 院內感染的廣泛存在，因此常被用來作為比較抗藥性細菌感染及非抗藥性細菌感染患者死亡率的研究素材。

文獻回顧：關於 MRSA

不論是 MRSA 或是非抗藥性金黃色葡萄球菌(methicillin-sensitive Staphylococcus aureus; MSSA)，它們都帶有數種毒力因子(virulence factors)[3]，包括吸附分子(adhesion molecules)、細胞壁酶每聚糖(cell wall peptidoglycan)、細胞外酵素、細胞外毒素等，體外(in vitro)實驗顯示，MRSA 和 MSSA 兩者的毒力並無差別，但體內(in vivo)實驗的結果卻很分歧。Melzer 等人收集了 815 位 MRSA 院內感染菌血症的病例加以分析[3]，

其中 382 位是 MRSA 感染的患者，433 位是 MSSA 感染的患者。其中 MRSA 感染的患者年齡較大，較遲開始使用適當的抗生素。但是修正包括年齡、感染部位等因素之後，統計結果仍然顯示感染 MRSA 的患者有較高的死亡率。Cosgrove 等人以文獻回顧的方式[4]，整理分析 1980 年至 2000 年有關於 MRSA 及 MSSA 菌血症患者死亡率的文章，其中雖然有 77.4% 的研究顯示 MRSA 的感染不會增加患者死亡率，但是將所有的研究結果合併探討，並修正包括疾病嚴重度、感染源、延遲使用適當抗生素等因素後，也得到類似的結果，亦即菌血症患者比 MSSA 菌血症患者有較高的死亡率。但是由 Harbarth 等人在瑞士所做的研究[5]，收集 145 位 MSSA 菌血症患者及 39 位 MRSA 菌血症患者，比較二者之間的死亡率。修正年齡及血液感染前之住院時間等因素後，卻顯示二者間之死亡率並沒有顯著之統計上差異。Sariano 等人在分析比較了 908 個金黃色葡萄球菌菌血症的事件[6]，修正病患年齡、性別、潛在疾病(underlying diseases)、休克、感染源、不適當治療等因素之後，也得到類似的結果。

文獻回顧：關於其他菌種

至於以其它種類細菌所作的類似研究，一樣得到分歧的結果。Gleason 等人以手術後感染革蘭氏陽性菌(包括 *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*)患者為對象[7]，比較抗藥性細菌感染患者及非抗藥性細菌感染患者間之死亡率，結果顯示 抗藥性細菌感染患者死亡率較高。Blot 等人以嚴重病患(critically ill patients)為對象[8]，所做的研究顯示，MRSA 感染患者在 30 天死亡率及住院死亡率都較 MSSA 感染患者高，並有顯著之統計上意義。當研究對象仍為嚴重病患，但是卻為 gram-negative bacteremia 患者時[9]，抗藥性細菌感染患者的死亡率並沒有比非抗藥性細菌感染患者的死亡率高。也就是說，當比較 antibiotic-resistant gram-negative bacteria 的感染和 MRSA 的感染，所得到的結果並不相同。Peres-Bota 等人也以嚴重病患得到院內感染的患者為研究對象[1]，比較抗藥性細菌(包括 *Enterobacter aerogenes*, MRSA, *Enterobacter cloacae*)及非抗藥性細菌(包括 *Enterobacter spp.*, MSSA, *Protus mirabilis*)感染患者之間的死亡率，結果顯示二者之間並無顯著的差異。

結果分析

綜合以上的研究結果，我們可以了解，不論是 gram-positive bacteria 或是 gram-negative bacteria，抗藥性細菌造成的感染是否會導致患者有較高的死亡率，亦即抗藥性細菌是否有較強的毒力，這個問題目前並沒有確切的答案。而細菌毒力的強弱是否可以單獨以患者死亡率來表示，可能也是一個值得討論的議題，因為患者死亡是多種因素造成的結果，而且每位患者身上，都有許多不同的因素存在，是否可以單純劃分成兩組進行比較，本來就有許多爭議。但是有關於體內細菌毒力的檢測，並沒有公認的標準，動物實驗所得到的數據(例如將純化後的細菌毒素，以不同毒素濃度接種老鼠之後，計算可將半數老鼠殺死的毒素濃度，即半數致死劑量,LD50)，並無法真實反映感染病人實際的狀況，只有純化的毒素(例如肉毒桿菌毒素)，可以使用類似的方式去作比較。而且體外的培養環境和患者體內環境完全不同，細菌在兩種環境下生長，一定會有不同的表現。因此臨床上以患者死亡率作為細菌毒力比較的依據，可能是目前勉強可行的方式。但是在做資料統計研究時，須考量各種可能影響結果的因素，小心判讀各項相關資料，避免被有誤差的數據誤導。

感染抗藥性細菌的患者死亡率較高的可能原因，除了細菌毒力可能較強外，也要考慮以下的可能原因 [1,3-9]：(1)適當抗生素的使用時間是否有延遲。前述的許多文章中，確有存在這種情況。可能的解釋是開

始使用經驗性抗生素治療(empirical antibiotics treatment)時，基於成本考量、醫師經驗、或是醫院政策，並未涵蓋抗藥性細菌。當培養結果出來或是病人病況改變時，才更改使用中的抗生素，造成使用時間的延遲。(2)抗藥性細菌的感染較不易得到確切而即時的診斷。有許多研究顯示，年齡較大、潛在疾病較多、病況較嚴重的患者也較容易有抗藥性細菌的感染。而這類病人受到感染後的臨床症狀，常常並不具有典型表徵，使得醫師在診斷時，增加延誤的機會，間接使得患者死亡率提高。(3)針對抗藥性細菌所使用的抗生素效力較差。以治療 MRSA 的萬古黴素(vancomycin)為例，其組織穿透力、殺菌力均較治療 MSSA 的抗生素為差，這是否會導致患者死亡率上升，也應該列入考慮。而且 vancomycin 有過敏(如造成紅人症候群 red-man syndrome)、高腎毒性的特點，臨床醫師在使用時，常會非常謹慎，可能容易有劑量不足或治療時程過短的情形產生，使得血液中的有效濃度下降，更加惡化效力不足的缺陷。(4)抗藥性細菌較難治療。由於對抗藥性細菌具敏感性的抗生素可能有效力較差(如上所述)、取得不易等因素，使得治療上產生困難，增加病患死亡率。

結 論

不論抗藥性細菌的感染是否會造成較高的死亡率，不可否認的是，這類細菌的蔓延，確實形成醫療上極大的挑戰。及早對這類病患做出正確的診斷，並用上正確且足當的抗生素，給予完整的治療療程，是治療上的首要目標。而對多重抗藥性(multi-drug resistance)菌株及泛抗藥性(pan-drug resistance) 菌株的控管，也是目前院內感染控制工作的重點項目之一。這些抗藥性細菌的出現，不可諱言的和抗生素的不當使用有直接而密切的關係，而在現今的醫療環境下，抗藥性細菌造成的院內感染是否會成為醫療糾紛的要件，值得醫師們提高警覺。相對而言，感染科醫師及感控同仁扮演的角色就非常重要，要持續不斷教育各級醫護同仁，使用適當的抗生素治療抗藥性細菌及非抗藥性細菌造成的感染症，並對抗藥性細菌感染患者做好感控措施，避免抗藥性細菌無止境的演化，最後造成我們面對感染症時，束手無策、無藥可用的窘境。

參考文獻

- 1.Peres-Bota D, Rodriguez H, Dimopoulos G, et al: Are infections due to resistant pathogens associated with a worse outcome in critically ill patients? J Infect 2003;47:307-16.
- 2.Vincent JL: Microbial resistance: lessons from the EPIC study. Intensive Care Med 2000;26:3-8.
- 3.Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR, et al: Is methicillin-resistant staphylococcus aureus more virulent than methicillin-susceptible staphylococcus aureus? a comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. Clin Infect Dis 2003;37:1453-60.
- 4.Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, et al: Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible staphylococcus aureus bacteremia: a metaanalysis. Clin Infect Dis 2003;36:53-9.
- 5.Harbarth S, Rutschmann O, Sudre P, et al: Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by staphylococcus aureus. Arch Intern Med 1998;158:182-9.

- 6.Soriano A, Martinez JA, Mensa J, et al: Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000;30:368-73.
- 7.Gleason TG, Crabtree TD, Pelletier SJ, et al: Prediction of poorer prognosis by infection with antibiotic-resistant gram-positive cocci than by infection with antibiotic-sensitive strains. *Arch Surg* 1999;134:1033-40.
- 8.Blot SL, Vandewoude KH, Hoste EA, et al: Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 2002;162:2229-35.
- 9.Blot SL, Vandewoude KH, Bacquer DD, et al: Nosocomial bacteremia caused by antibioticresistant gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalization. *Clin Infect Dis* 2002;34:1600-6.