

## 抗生素的使用如何管制？

---

抗生素的使用如何管制？

許清曉

阮綜合醫院 感染控制顧問

抗微生物藥劑(抗生素)治療細菌感染的費用可以每天少於台幣一千元到高達五、六千元以上。選用不適當藥物可能導致多日住院的浪費、病況惡化、死亡[1-4]；也可能導致醫療糾紛。同時，濫用抗生素不僅浪費醫療資源，也會促長抗藥菌，散佈到醫護人員及其他病人身上，影響其他病患的病情及健康。因此時時需要在各級醫療單位，強調及教育抗生素的療效及如何適當地使用。昂貴的廣效性抗生素，也需要合理的管制，以免受到濫用。其實只要使用抗生素，就會有抗藥菌的產生。管制抗生素使用，目的是要減少抗藥菌的產生到最低程度，以及減少醫療資源的浪費。因為國內近一年來，對如何適當地使用抗生素，有了更進一步的瞭解，管制(或可稱監控)其使用的方法也有相當大的改變。

### 感染症臨床處理最特殊的地方

剛開始治療感染症時，絕大部分都是經驗性療法(empirical therapy)進行。因為抗生素治療時，需要盡量使用只對該病患致病菌有效的藥物，以免抑制可能對身體有益的消化道內正常菌，又可選用最便宜有效的抗生素治療，所以給抗生素之前都必須要做最詳細徹底的病史詢問，又先做完整的細菌培養，以找出病原菌。

不過，能培養出細菌的情況不到 50%。本人在美國所做的 196 例老人感染症病患的調查，只有 44% 的病患，能夠從血液、尿液、痰、褥瘡表面、傷口表面、或其他部位檢體，培養出細菌[未發表]。何曼德院士在台灣所做的調查結果則只有 37.4% 可以培養出細菌[5]。要注意的是，這些檢體中，痰、褥瘡表面、或傷口表面長出來的細菌不一定就是這病患的致病菌。被培養出來的細菌對抗生素的 *in vitro* 藥敏性測試結果，及該抗生素在病人體內 *in vivo* 療效也不一定相符合。這也表示，不能強求臨床醫師依照細菌培養結果用藥。

再者，感染症之致病菌可能每一案例都不相同，各地區或醫院內常見的致病菌也可能相異，文獻上的資料不一定都能應用在眼前的病患，因此感染病患之處理，絕大多數是完全靠醫師的學識及臨床經驗，來選用可能對這一病人最有效、而又最經濟的抗生素治療。除了猜測外來病原菌為何，醫師也得考慮病人本身的抗菌能力、是否同時在使用會影響免疫力的各種治療。然後，又得看這些抗生素對此病人的治療效果，才知道所使用的藥物選用是否正確、有效。

更複雜的是，判定治療效果也不能全靠觀察是否病人退燒與否。常有一些情況是發燒不明顯(例如尿毒症、使用類固醇、極端年幼或年老、極端衰弱)，或因其他藥物影響而暫時退燒、或因藥物反應，雖然已治癒感染，而持續發燒。療效的判斷，常要靠緊密的臨床追蹤檢驗及觀察。尤其適時的檢驗結果(例如：WBC、differential count、CRP、ESR、arterial bloodgas)，常常是幫助臨床判斷所必須。

如此，比起其他專科的疾病，感染症病患之處理，『不確定性』最為明顯！其他專科的疾病中，有『不確定性』的，大多數就是感染症。各科病患的疑難雜症常需要由感染症醫師會診。這也是感染症臨床處理最

特殊、異於其他專科醫療的地方。也因此，以『臨床路徑』(clinicalpath)之類的固定方式處理感染症、給予相同的給付，是不容易的事；也因爲致病菌常常無法精確地預測，實證醫學(evidence-based medicine)的觀念，對於病原不明的感染個案，多半無法運用。感染專科醫師的學識經驗(不只是年資)，在各醫院多受尊重，對此專科醫師的需求也高。希望以後 PCR 的技術普遍化之後，病原有可能一兩天內就確認，對這些『不確定性』的消除，會有不少的幫助。

不過在台灣，感染症專科醫師稀少且分佈不均，感染症病患又是每一科別的醫師都會遇到，因此，每一位臨床醫師都需要吸收足夠的抗生素療效知識及診治感染症的能力，避免處理失誤，及早治癒病患，提升醫療品質。

### 醫療品質及『治癒的機率』

未知致病菌的情況下選藥治療是依照：有關可能病原種類的比例的知識及醫師的經驗。感染症的治療要瞭解可能病原的比例來用藥，而有『治癒的機率』的觀念。要提升醫療品質最主要的就是要提升『治癒的機率』。對重症的病患一定要考慮『所有可能』致病的、可能治療的細菌，立即使用廣效的抗生素下藥，先穩定生命，等到病況非常穩定之後，才依照『最可能』的致病菌，將可能不需要的藥物停止。

不使用無效的抗生素，不只是醫療資源及抗藥菌的考量，也是爲病人本身的安全，不希望在他身上催生、並隱藏對這種救命藥有抗藥性的細菌，以致他下次需要用此藥時就無效了。

但是如果社區內原來健康年輕人有輕度吸入性肺炎，可能以較便宜的藥物對『最可能致病』的幾種細菌開始治療，就可以，因爲如果一、兩、三天內沒有明顯改善，還有機會可以改爲更廣效的藥物救治。如此，除了醫療資源的節省，對於這年輕病人，可以減少他接觸廣效性抗生素的機會，會減少他體內產生對廣效救命藥的抗藥菌的可能，對他將來的疾病治療較有安全保障。

不過，老年人的吸入性肺炎，病原菌種類相當有差異，常常因爲使用過於狹效的抗生素而病情惡化，得轉入加護病房。因此同樣吸入性肺炎，對老年病患，還是不能有些微疏失，使用狹效的抗生素。小孩的中耳炎，雖然不至於馬上致命，但是延誤正確治療過久，可能導致聽覺障礙，後果嚴重，也要謹慎選藥。

何時使用有 80% 治癒率、有 95% 治癒率、或有 99% 治癒率的抗生素？醫師做這個決定，應該假設病人就是自己的父母兄弟姊妹、想像病人如果是幼小無助小孩的父母，就會心中自有一把尺，自然會有最適當的選擇，並做最適當的後續追蹤病情變化。『視病如親、安全第一』，『需用才用、該用就用』是醫療的基本原則。

### 經驗性選擇抗生素之依據

一般如何決定使用廣效、或狹效、或其他對微生物有療效的抗微生物藥劑，各地專家的結論，都不外乎取決於以下條件：

1. 病情是否危急；
2. 病人是否有嚴重的原性疾病(underlying diseases, associated conditions)；

- 3.病人的年齡；
- 4.可能感染的部位；
- 5.是社區感染亦或院內感染；
- 6.當地抗藥菌之流行狀況；
- 7.此病患最近使用過的抗生素。
- 8.過敏、體重、肝腎機能、懷孕。
- 9.旅遊中、動物、病患、其他病媒之接觸。

不過抗生素療法之最重要的臨床判斷，莫過於認定是否『重症』，因為如果是『重症』，該病人的生命可能就是決定在醫師使用的是什麼抗生素！

### 區別『重症』與『輕症』

對確定輕症的病患可以使用最省錢的藥物，對重症就要考慮使用廣效的抗生素。如此『輕症』與『重症』之區別要相當清楚。其實健保局已規定相當完善的可以使用價格昂貴、廣效的管制性抗生素的情況，已解決了很多可能的爭議。其實這些情況就是相當於什麼是『重症』的條件，如下：

- 1.依據細菌培養及藥敏測試結果(這一點和輕、重症無關)。
- 2.嚴重敗血症(sepsis)，(開始有意識障礙、休克者)。
- 3.中樞神經感染。
- 4.使用呼吸器。
- 5.接受抗癌化學療法、放射線療法。
- 6.白血球 $<1,000/mm^3$  或多核白血球 $<500/mm^3$ 。
- 7.脾臟切除病患有不明熱。
- 8.患疑似感染之早產兒及新生兒(出生二個月以內者)。
- 9.合併其他嚴重疾病。
- 10.嚴重院內感染；(肺炎需 X 光查証)。
- 11.在其他醫院治療，因感染症轉診者。
- 12.有傷口污染、臟器穿孔、明顯感染病灶。
- 13.使用第一線抗生素超過兩三日，臨床上明顯地無效、或有惡化。
- 14.嬰幼兒(出生二個月以上至滿五歲)患疑似感染症，使用第一線抗生素超過數日，臨床上明顯地無效、或有惡化。
- 15.感染專科醫師認為需要。

### 降階式抗生素療法(de-escalation antibiotic therapy)

可能在短時間內導致命安全的嚴重感染症，在致病菌被培養出來之前，需考慮所有可能性，選用『對所有可能』致病的微生物有效的藥物治療。這種作法是國外醫師 1970 年代就有的普遍共知。對生命垂危之病患，不能對『我認為最可能』的致病菌、押寶性地用藥。(醫師的判斷不可能萬無一失，百無一失，甚至十

無一失)；而是需要先用上最廣效藥物穩住性命，以後再判斷培養出來的細菌是否致病菌，或看病情是否足夠穩定，再逐漸減除較不可能需要的抗菌藥。

近數年來國外更有多篇臨床報告顯示，治療很重症病患，一開始選用狹效性抗生素的結果，比起一開始就使用最廣效的抗生素，會導致高達兩、三倍的死亡率！初時用錯藥，以後再改用適當的抗生素，也無法改善死亡率，因而有所謂『降階式抗生素療法』(de-escalation antibiotic therapy)名詞之出現[6-11]。又有一篇報導指出，如果不在診斷出有感染症之後八小時內，就用上適當的抗微生物藥劑，死亡率也會明顯高漲[12]。

這些文章還特別指出先從狹效、早期研發、較便宜的第一代抗生素使用，治療重症病患，如果無效時再改用更廣效的藥，已是來不及救回病人了。因此過去台灣使用的『抗生素要從第一代藥物開始、無效時再改用第二代、第三代藥物』的處理方式是可能導致非常嚴重的結果。就算是一開始就使用廣效的抗生素，如果延誤過久才用第一劑，也是同樣的有死亡率增高的結果。

重症病患在就診早期就開始使用廣效性抗生素，可以減低死亡率、減少器官功能的衰竭、又可減少住院時間。

其實所有的有感染症死亡病例，如生前未曾用上有效的藥物，應該就是因為在首次診治時沒有做完整的鑑別診斷；或是已有診斷，而對應該用何種廣效或特殊抗生素治療，沒有充分的瞭解所致，都應該予以嚴格的檢討！

## 抗生素使用的管制、如何管制

住院病患中約有四分之一以上是會有感染症的出院診斷，就是可能都會使用到抗微生物藥劑，如此多的感染症病患，差不多所有的臨床醫師都會碰到、需要處理。致病菌及抗生素的數目已經越來越多，各種次專科的醫師不一定都能熟悉如何正確地用藥。抗生素，不論是狹效、廣效、口服、或注射的，都不能濫用或怯用。抗生素是否適當使用，必需要有感染科醫師，或對抗生素瞭解很深的醫師進行合理的監控。

監控的對象包括除了住院病患的藥物，也需要包括門診用的口服或注射型抗生素、以及外科預防性抗生素。除了較廣效的、後期研發的、較貴的『管制性抗生素』需要監控，較狹效的、較早期研發的、較便宜的抗生素，以及口服抗生素都需要嚴格地予以管制，因為這些抗生素是最容易受到濫用[13]。對重症病患，該用而未用廣效型抗生素，可能使病情更惡化，是比濫用有更嚴重的後果，更需要注意。目前哪些抗生素是管制性、哪些是非管制性，各醫院間有些差異，但以後可能會有統一的分類。

(需注意的是健保局規範中，用『第一線抗生素』稱呼狹效的、早期的、較便宜的抗生素，是需要糾正。抗生素是該用什麼藥就要馬上用。什麼藥都可能是『第一線』用藥。改稱健保局規範中的『第一線抗生素』為『非管制性抗生素』較為適宜。)

監控的方法應該有兩層：其一就是自己醫院內審查病歷上是否書寫清楚為何要用藥、為何用狹效的或廣效的抗生素；其二就是健保局以同樣審查病歷上是否說明『為何用藥』，來審查抗生素使用的適當性，並以合理的費用剔退，加強審查的效果。

## 如何記載抗生素使用的適當性？

病程記錄(progress note)上應該起碼有如下的記載：

一、呈現感染確實存在，必須經驗性使用抗菌藥。

1.WBC 異常增加。(需注意有感染也不一定會增加，因此同時要注意 neutrophils 的比例是否增加、是否有 left shift)。

2.CRP 異常增加。

3.有發燒。(有感染也不一定會發燒)

4.有其他症狀：例如咳嗽、濃痰、呼吸急促等等。

5.有徵候：rales, redness, tenderness, swelling 等等。

6.其他：CXR、尿液、CSF、各體腔抽取液、細菌培養、血清抗體等的檢驗結果如何。

7.體表的變化盡量照相或繪畫。

二、每一、兩天詳細描寫徵候、症狀、數值的升降，改善或惡化，評估其意義。

三、續用抗生素者，至少每五到七天記載需要繼續用藥的理由。

四、換用抗生素者，一定要寫換藥的理由。

## 如何合理用藥又避免費用被審查剔退

醫師對每一種抗生素的使用都要謹慎，都要知道每一種藥的療效，需要能區別是『輕症』或『重症』(利用健保局規定的重症項目)，更要注意每天寫病程記錄。醫師必須解釋數據的變化，說明為什麼用此抗生素、為什麼改藥、為什麼要重複做同樣的檢查。目前抗生素費用剔除原因，大部份已經是因為病歷書寫不夠詳細，看不出醫師用此藥、改用其他藥的理由，而不是因為第一線用上管制性抗生素。這類用藥理由說明的記載，應該是主治醫師的責任。如果主治醫師不太瞭解藥物療效，就要設法趕緊學習。2003年 SARS 以後制訂的新制醫院評鑑中，抗生素使用是否合理的審查重點，就是放在醫師用藥是否在病歷上說明了為什麼用藥或改藥。

新制醫院評鑑標準中對抗生素使用的審查說明列舉如下：

### (一)門診抗生素使用時應注意：

1.有需要才用抗生素、如有使用抗生素，病歷上應說明用藥的理由及預期效果。

2.一般明顯急性感冒不可使用抗生素。

3.使用期間和文獻資料的標準相符(如有異常使用，病歷應說明)。

4.使用的劑量合理，並考慮到病患體重及腎臟機能。

### (二)非管制性抗生素使用時：

如有下列情況應該在病歷上說明理由：(為的是不容許發生：病患已屬於重症，而仍然給予狹效性抗生素的現象，以致增加病情惡化的機率。)

- 1.病況危急、病人有多種器官嚴重疾病，仍然使用第一代狹效抗生素為第一線用藥。
- 2.依各部位之感染而選用適當之抗生素，如腹腔內的厭氧菌。
- 3.在其他醫院治療感染症無效而轉入本院，仍用第一代狹效的抗生素為第一線用藥。
- 4.院內感染肺炎仍然使用第一代狹效抗生素。
- 5.社區感染仍使用明顯療效不足之藥物。
- 6.有免疫不全現象，仍然使用第一代狹效抗生素。
- 7.第一代狹效抗生素使用三天無效，仍然繼續使用。
- 8.已在加護病房感染症死亡病患只使用第一代狹效抗生素。
- 9.使用的劑量無考慮到病患體重及腎臟機能。
- 10.用藥期間和文獻資料的標準不相符。

### (三)管制性抗生素使用時：

如有下列情況應該說明理由：

- 1.臨床狀況顯然輕症或無症狀，但使用廣效第三、四代抗生素。
- 2.同時使用三種以上抗生素。
- 3.同時使用兩種以上廣效抗生素。
- 4.使用的劑量無考慮到病患體重及腎臟機能。
- 5.用藥期間和文獻資料的標準不相符。

### (四)預防性抗生素使用時應注意：

- 1.在手術前、且在一小時以內給第一劑預防性抗生素
- 2.選藥應參照文獻資料。
- 3.劑量應和體重相符。
- 4.手術中每三到四小時應再給一劑。
- 5.手術後不再繼續使用抗生素(包括口服抗生素)。

抗生素既然使用種類過多、過少；抑菌藥之效果過狹、過廣；劑量過重、過輕；時間過長、過短，都不適宜，都可能對該病患、甚至其他病患有嚴重的後果，更有國際學者的各種報告證明『重症輕藥』會明顯的增加死亡率，以後『抗生素使用的管制』，就是要查閱病歷上是否書寫清楚選藥、選劑量的理由，確認『抗生素適當地被使用』。

管制的方法則包括：一、醫院自己審查病歷書寫是否清楚說明用藥的理由；二、健保局的審查及合理的費用剔退。

### 參考文獻

- 1.許清曉，王立信，王任賢，楊祖光：臺灣住院病患抗生素使用適當性及相關問題的調查結果。感控雜誌 2001;11:273-88。

- 2.許清曉：台灣住院病患抗生素使用管制過渡所可能引起的嚴重後果及其補救辦法。感控雜誌 2003;13:209-20。
- 3.許清曉：感染症二十例教學案例評論(上)。感控雜誌 2004;14:21-30。
- 4.許清曉：感染症二十例教學案例評論(下)。感控雜誌 2004;14:92-8。
- 5.Ho M, Chang FY, Yin HC, et al: Antibiotic usage in community-acquired infections in hospitals in Taiwan. J Formos Med Assoc 2002;101: 34-2.
- 6.Kollef MH: Inadequate antimicrobial treatment: An important determinant of outcome for hospitalized patients. Clin Infect Dis 2000;31:131-8.
- 7.Alvarez-Lerma F, ICU-acquired pneumonia study group: Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. Intensive Care Med 1996;22:387-94.
- 8.Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al: The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:196-200.
- 9.Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000;118:146-55.
- 10.Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al: Inadequate antimicrobial treatment of infections. A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 1999;115:462-74.
- 11.Iregui M, Ward S, Sherman G, et al: Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. Chest 2002;122:262-8.
- 12.Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, et al: Quality of care, process, and outcome in elderly patients with pneumonia. JAMA 1997;278:2080-4.
- 13.張上淳：台灣近年來抗生素使用改善措施及其影響。感控雜誌 2003;13:33-42。