

Chlorhexidine 口腔清潔對呼吸器使用重症病人口咽細菌移生的影響

【臺北榮民總醫院 劉毓婷/陳瑛瑛/王復德 摘評】

隨著醫療技術進步，每年全球有數百萬的加護病房病人使用呼吸器，估計人數會持續增加。然而呼吸器的使用存在風險，可能引發呼吸器相關肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP)，嚴重時甚至可危及病人生命。口咽細菌移生 (oropharyngeal bacterial colonization) 是造成 VAP 的第一步，口咽部的微生物有機會移行至氣管，隨後演變為 VAP。口咽去污 (oropharyngeal decontamination) 理論基礎源自 VAP 病理生理學，一般口腔清潔劑可歸納：不可吸收的抗生素 (nonabsorbable antibiotics)、chlorhexidine 抗菌劑、天然抗微生物勝肽 (natural antimicrobial peptide, AMP) 三類。過去研究探討不同類別的口腔清潔劑在口咽去污效果迥然不同。雖然，抗生素相較抗菌劑在口咽去污有較好的療效，但抗藥性問題限制抗生素在口腔清潔的應用。而多數的國家以 chlorhexidine 作為口腔清潔劑，幾個統合分析評估 chlorhexidine

對預防發生 VAP 影響的結果卻相互矛盾。因此，chlorhexidine 口腔護理用於減少呼吸器病人 VAP 發生的論點至今備受質疑，過去的研究也缺少詳盡的微生物學數據評估 chlorhexidine 其療效。

本篇採觀察性前瞻研究，目的在評估使用 chlorhexidine 口腔清潔對口咽細菌生長的影響，以及分離菌株對 chlorhexidine 抗菌劑敏感性為何，並測量口腔護理後唾液中 chlorhexidine 濃度變化。研究在法國巴黎一所大學附設醫院中 12 床的內外科加護病房進行，研究對象為入住之重症病人，且使用侵入性呼吸器醫療裝置 > 48 小時者。排除對象為 15 天內曾接受頸部或口咽手術、口咽惡性腫瘤、頸部或口咽接受放射線治療和年齡 < 18 歲者；此外，為了偵測細菌生長減少的變化，凡首次口腔培養菌落數 < 10^3 CFU/ml 者，和有 2 個以上微生物樣本遺漏者皆被排除。

研究步驟包括：1. 口腔清潔：

每 6 小時以浸泡 15 ml 的 0.12% chlorhexidine 敷料，清潔擦拭個案全口腔（牙齒、牙齦、牙齦粘膜、上顎和舌頭），之後不再漱口；2. 口腔細菌培養與鑑定：於 chlorhexidine 清潔前後（0、15、60、120、240 及 360 分鐘），以細菌拭子擦拭頰側下牙齦溝（gingivobuccal sulcus）取樣。首次在白班第一次口腔護理前執行，為評估 chlorhexidine 使用前口內微生物最大汙染程。然後進行細菌培養與鑑定，和分離菌株對 chlorhexidine 最低抑菌濃度（minimal inhibitory concentration, MIC）；3. 唾液 chlorhexidine 濃度：於 chlorhexidine 清潔後（15、60、120、240 及 360 分鐘），以空針抽取最後 10 位個案頰側下牙齦溝 0.5 ml 的唾液，以測量 chlorhexidine 濃度。

研究期間（2014 年 1 月至 3 月，2016 年 2 月至 4 月）共 186 位重症病人入住，使用呼吸器 > 48 小時者 44 人，最終納入研究共 30 人。個案年齡中位數 63 歲（52~71 歲），停留加護病房中位天數 12 天（9~23 天），急性生理分數（Simplified Acute Physiology Score, SAPS II）中位數 52 分（45~73 分），研究期間繼續接受抗生素治療 26 人（86.7%），共 8 人發生 VAP（Enterobacteriaceae 5 人、*Pseudomonas aeruginosa* 3 人），而這些感染菌種皆曾在 VAP 個案口腔培養中證實。此 30 名個案共 250 件檢體，分離鑑定菌種 48 株，多菌種 18

人、單一菌種 12 人，菌種以 Viridans group streptococci 13 株（27.1%）及 Enterobacteriaceae 10 株（20.8%）最為常見。

Chlorhexidine 清潔前後口咽細菌生長變化：1. 清潔前口咽菌落數平均為 2.5×10^6 CFU/ml，chlorhexidine 清潔後維持在 $8 \times 10^5 \sim 3 \times 10^6$ CFU/ml，口咽細菌量未隨著 chlorhexidine 的使用而有顯著減少（每增加 1 分鐘細菌繁殖係數 1.001， $p = 0.83$ ）2. 單菌種與多菌種兩組個案之菌落數無統計學上顯著差異（ $2 \times 10^6 \sim 5 \times 10^5$ CFU/ml vs. $2 \times 10^6 \sim 1 \times 10^6$ CFU/ml， $P = 0.7$ ）3. 各類菌種（non-fermenting gram negative pathogens、Streptococci、Enterococci、Staphylococci、Enterobacteriaceae）菌落數變化也沒統計學上顯著差異（ $P > 0.05$ ），即便口腔護理後各類菌種初始計數下降，但菌落數降低幅度不超過 11 log，之後細菌又迅速地再繁殖。

口咽細菌對 chlorhexidine 最低抑菌濃度：以 Viridans group streptococci MIC 4 mg/l（4~8 mg/l）為最低，Enterobacteriaceae MIC 32 mg/l（16~32 mg/l）呈最高。即使 chlorhexidine MIC 表現最低的菌株，細菌量也未受到 chlorhexidine 清潔的影響：Viridans group streptococci 菌落數由 1×10^6 CFU/ml 降至 5×10^5 CFU/ml，但在口腔護理後 240 分鐘再次達到 1×10^6 CFU/ml。

唾液中 chlorhexidine 濃度變化：

口腔護理後 15 分鐘濃度達高峰 47 mg/l (19~61 mg/l)，60 分鐘濃度降至 7.6 mg/l (1.8~31 mg/l)，自 60 分鐘後濃度持續減少，360 分鐘低至 2.95 mg/l ($p < 0.001$)。

總結使用 chlorhexidine 口腔清潔不會減少呼吸器重症病人口咽細菌的移生。隨著口腔護理後，唾液中 chlorhexidine 濃度的降低，得以解釋為何 chlorhexidine 無法有效的減少口咽微生物生長。

【譯者評】 Chlorhexidine 抗菌劑在醫院感染管制上的應用與影響，是近年大家所關注的議題，無論是以 chlorhexidine 溼巾擦澡預防多重抗藥性細菌移生、醫療照護相關感染，或是漱口水預防呼吸器相關肺炎等，過去實證結果相互矛盾。一些 chlorhexidine 預防呼吸器相關肺炎研究，僅發現在心臟術後短期使用呼吸器 (< 48 小時) 的病人具有成效，對於內科病人卻無影響[2]。本篇研究不同於以往，利用微生物學分析暴露 chlorhexidine 前後口咽細菌移生及暴露後唾液中 chlorhexidine 數據，報告指出 0.12% chlorhexidine 對於呼吸器使用超過 48 小時之重症病人口咽菌量並無顯著的影響，甚至在 MIC 表現較低的菌株也是如此；口咽菌落數持續高度的存在，且唾液中 chlorhexidine 濃度在暴露後迅速下降，低於口咽菌株對 chlorhexidine MIC 數值下。這個發現可以解釋為

何採取呼吸器相關肺炎組合式照護 (VAP Bundle)，加護病房重症病人 VAP 感染率仍維持在 10~15% [3,4]。此外，chlorhexidine 反覆的暴露，會使細菌對 chlorhexidine 最低抑制濃度增加、感受性下降[5-7]，衍生抗藥性菌種問題。甚至近期一篇觀察性世代研究，以多變項邏輯迴歸進行死亡風險探討，控制病人人口學和診斷類別等因素，發現使用 Chlorhexidine 口腔護理與完全未使用比較具統計上顯著增加 (OR: 2.61~2.73) [8]。口腔去污確實可有效的減少口咽細菌移生，預防呼吸器相關肺炎，每日使用 0.12% ~0.2% Chlorhexidine 漱口水進行口腔抗菌照護」是目前台灣疾病管制署推動「降低呼吸器相關肺炎組合式照護」(VAP Bundle) 要件之一，然而口腔去污除了考量清潔劑使用的種類 (清水、牙膏或抗菌劑等)、濃度外，重要的關鍵在於口腔清潔方式 (漱口、擦拭、刷洗等)、步驟和頻率，基於成本、效益及可能產生的問題，醫院是否須全面以 Chlorhexidine 做為呼吸器使用病人之口腔清潔劑尚有可議之處。

參考文獻

1. Combe BL, Mahéroul AC, Messika J, et al: Oropharyngeal bacterial colonization after chlorhexidine mouthwash in mechanically ventilated critically ill patients: *Anesthesiology* 2018;129:1140-8.
2. Klompas M, Speck K, Howell MD, et al: Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine

- gluconate for patients receiving mechanical ventilation: Systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;74:751-61.
3. Bouadma L, Mourvillier B, Deiler V, et al: A multifaceted program to prevent ventilator-associated pneumonia: impact on compliance with preventive measures. *Crit Care Med* 2010;38:789-96.
 4. Bouadma L, Mourvillier B, Deiler V, et al: Changes in knowledge, beliefs, and perceptions throughout a multifaceted behavioral program aimed at preventing ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2010;36:1341-7.
 5. Kitagawa H, Izutani N, Kitagawa R, et al: Evolution of resistance to cationic biocides in *Streptococcus mutans* and *Enterococcus faecalis*. *J Dent* 2016;47:18-22.
 6. Braoudaki M, Hilton AC: Adaptive resistance to biocides in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* O157 and crossresistance to antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 2004;42:73-8.
 7. La Combe B, Bleibtreu A, Messika J, et al: Decreased susceptibility to chlorhexidine affects a quarter of *Escherichia coli* isolates responsible for pneumonia in ICU patients. *Intensive Care Med* 2018;44:531-3.
 8. Deschepper M, Waegeman W, Eeckloo K, et al: Effects of chlorhexidine gluconate oral care on hospital mortality: a hospital-wide, observational cohort study. *Intensive Care Med* 2018;44:1017-26.