

論抗生素管制的重要性

李健明¹ 何月仁²

¹奇美醫院內科部感染科 ²成大醫學院生物化學科

抗生素，對國人來講就是坊間俗稱的特效藥，英文的字義是由anti（意思是against）加上bios（意思是life）兩個字組合而成。嚴格來說它是某種微生物代謝的產物或其衍生物，具有抑制他種微生物的生長或者殺死他種微生物的功能[1]，廣義的抗生素則包括所有抑制細菌生長或殺死細菌的藥品，而不論是微生物的產物或者是化學合成的；因此盤尼西林算是一種抗生素；而磺胺藥，它在1935年Domagh發現可以治癒老鼠的鏈球菌感染[2]，和現在被廣泛使用的quinolones就不屬於狹義的抗生素。所以有人把微生物代謝和化學合成的抑菌或殺菌藥統稱為化學製劑（chemotherapeutic agents）。但是這個名詞又容易與血液腫瘤病人的抗癌藥混淆不清。另外有一個名詞叫「抗微生物製劑」（antimicrobial agents），算是比較達意的名詞；因為臨床醫學上以細菌用藥為最主要，所以平常都是指治療細菌的抗菌劑，因此本文所引用之『抗生素』乃泛指一般常用於治療細菌感染的藥品。

抗生素為什麼要管制？這是值得討論的問題，以下謹就個人的經驗與心得作幾點探討：

第一，從環境生態的觀點來看：抗生素改變了數目十分龐大的微生物世界，小

自人體、大至醫院、甚至全球，都可能因為抗生素而改變正常的菌叢。打進或吃進人體的抗生素，通常在一兩天之內就會排出體外，但是排出體外之後呢？可想而知，它又回到了大自然，但是到那裡去了？值得大家研究。物競天擇，適者生存是顛撲不破的真理；若從細菌生理來探討，細菌以少量的基因存活於地球，它必須奉行經濟法則，生存所需的基因才必備，否則多帶一些用不著的基因並沒好處。臨床上我們使用抗生素，在選擇性的壓力之下，造成只有抗藥性的突變菌種生存發展下來。短則幾年，長則數十年，在臨床上某一種抗生素就會失效，以前靠著科技日新月異，不斷地研發新的抗生素，即可解決抗藥性的窘境，這也成就了1950年代以後的三四十年間所謂的黃金時代。可惜好景不常，十幾年來已經沒有新藥上市，逐漸地也引發大家開始反省我們是否有濫用抗生素？是否經由適切的管制抗生素，能減緩抗藥性菌種產生的速度，甚至也有可能降低抗藥性的嚴重程度。如果我們把OSSA當作是野生種（wild strain），那麼ORSA不就是突變株（mutant strain）？因此為避免污染環境，及篩選出抗藥菌株，不僅醫藥界，甚至農漁畜牧業，都應該嚴格監視抗生素的使用情形。

第二，從院內感染的觀點來看：一家醫院如何使用抗生素，就會造成特定的細菌抗藥性型態，有的輕微有的嚴重；原因固然很多，譬如醫護人員沒有嚴格遵循洗手規定；另外一個重要因素，就是抗生素的管制政策之不同。有些是採取開放式 (open prescribing)，有些是教育式 (educational prescribing)，還有的是限制式 (restrictive prescribing)。我們使用頭孢黴素 (cephalosporins) 愈多，萬古黴素 (vancomycin) 抗藥性的腸球菌 (enterococci) 也就愈多[3]，廣效性的抗生素使用在一個病人愈久，黴菌感染的機會也就愈大。因此為了住院病人的安全，除了院內感染防治措施要加強外，抗生素之使用監視應該予以重視，以免醫院充滿多重抗藥性的菌種，或助長抗藥性之發展。一、二十年來，國內外的醫院相繼成立感染管制委員會，也許是國內感染科醫師不足又分佈不均，以前很少聽到如何管制抗生素，抑或可以說反對管制的聲浪也著實不小，為什麼抗生素現在特別需要被提出來加強管制？其實是基於保護病患，提昇醫療品質的考量為出發點。將來院內感染也會逐漸牽涉到醫療法律，以及醫療給付的問題，也值得大家儘早研擬因應的對策。

第三，從醫療經濟的觀點來看：美國有一家485床的市立醫院，在二十年前實施管制抗生素之後，每年抗生素的費用因而節省38%[4]。這個經濟的考量對於目前臺灣的醫療環境其實更具有迫切性，全民健保開辦之後，大家都感受到抗生素被刪減的壓力，也增加醫院的經營成本；其實這

一點公勞保時代已有之，只是於今尤烈而已。以一家800床以上的醫院為例，據統計每月刪減的抗生素藥費有時超過上百萬台幣。經由調查顯示，以一家醫院的藥費來分析，住院用藥約有40%是耗費在抗生素上，若加上門診及急診之用藥，抗生素的花費也還佔醫院總藥費的20%之多。可見抗生素是醫院用藥的大宗。所以正確的使用抗生素，除了可以避免被刪減外，還可以減少財務之損失。若單從經營的角度來看，要降低醫藥成本，從管理抗生素使用著手，既可節省醫療費用，又可同時延緩抗藥性之產生，以及避免病人遭到比較嚴重的院內感染，進而可以提高醫療的品質；所以講求品質與降低成本之間是可以找到平衡點的。

在細菌抗藥性的威脅下，今天大家才注意到抗生素也有濫用的問題，抗生素「濫用」也變成媒體的頭條新聞，到底有沒有濫用？從有的門診和住院病人被開立抗生素處方的比例，有高達50%以上的例子，即可看出端倪；而有報告指出其中三分之一的使用是不恰當的 (inappropriate)。我們分析一般抗生素在臨床使用的案例，可以歸納出抗生素的錯誤使用有以下幾點特性：

一、安心用藥：

臨床醫師怕病醫不好、怕醫療官司、怕細菌感染、怕用的抗生素無法打到那隻看不見，有時也不知道在那裡的細菌，因此傾向於多用一下抗生素無妨；常常是一種抗生素還不夠，需要同時併用兩三種；沒有改善時，再改換更廣效一點的，甚至是一直累

加上；以安病人家屬的心，同時也安自己的心。

二、退燒用藥：

凡是發燒，都想成是感染造成的；凡是感染症，都想成是必要使用抗生素的。很多醫師一遇到發燒，不論甚麼地方感染、甚麼微生物感染，一律都使用抗生素；若有保險不給付之顧慮者，則請家屬自費購買，不必醫師的處方簽，連最新的抗生素照樣買得到，不必細菌培養，不必考慮其他非感染症的發燒，反正先用再說。

三、預防用藥：

預見危險而採取必要的措施是理所當然的。開刀的病人在手術前使用預防性抗生素，是大家都能接受的；問題是使用那一種最恰當？應該使用多久？那就因人而異了。當然也因各醫院的細菌之抗藥性型態而有所差別，為了安心當然也使用愈久愈好。

四、促銷用藥：

藥廠投注大筆資金研發新藥，都要經過漫長的試驗才得以上市，在短短的專利保護期之內，有回收資本的必要，這原本是人之情。問題是藥品的介紹與一般商品的推銷是一樣的，很容易造成醫師用藥的偏見。

五、安全用藥：

一般都認為大多數的抗生素很安全，一天幾克，甚至十幾克的打進病人體內，常常看不見短期的副作用。而抗生素所引起的附加感染（superinfection）、藥物熱（drug fever）、過敏（anaphylaxis）、腸炎

（antibiotic-associated colitis）、肝傷害、嚴重的皮膚病（toxic epidermal necrolysis; TEN）、甚至造成白血球下降等、或者與其它藥物併用時產生的交互作用，都是臨床上不容易被察覺的副作用。因此，抗生素容易引起濫用的原因之一即在此；假如抗生素有像治癌化學藥物那般嚴重的副作用，也許濫用的問題就會少很多。

綜合以上的分析，不難想像抗生素的使用是多麼頻繁，因此要做好抗生素的管制，恐非易事。因為特別需要行政支持，和醫療給付的支持。在現今的醫療環境之下，恐懼的心，人皆有之；我想抗生素的不當使用，一時之間恐怕仍然無法解決，實在是有賴醫學教育和醫療行政的專家們多加研究解決之道。畢竟抗生素之管制，與其說是單純的藥物管制而已，倒不如說是整體臨床醫學的問題。其中的原因也許是罹患感染症的病人實在太多，也許是很多的診斷剛開始並不太明確，再加上抗生素的副作用不易察覺，又基於想要治好病人的動機，還有也許是感染症的正確診斷有時的確很難，因此在面對病人的壓力之下，只好先使用抗生素再說。至於是不是「濫用」？抑或只是「不當使用」？一時之間也就很難裁奪。至於事後再審查，常有昧於臨場之憾，刪與不刪的標準也就因人而異了。所以抗生素的正確使用，實在是需要全體臨床醫師有共同的體認，再加上與感染專科醫師的通力合作才是病人之福。

雖然臨床上抗生素實在有難以避而不用的情況，不過現在也該是大家開始思考

如何管制的時候。可是現階段的難題又是如何？各家醫院可能有極大的差異。因感染科醫師人力的關係，也因行政力量支持的關係，影響著一家醫院的抗生素使用管理政策。從引進、研究、管制、到會診，由政策擬訂到實際運作，幾乎都是感染科醫師的重要職責，問題就在於這些工作並非營利性質，偏偏又最需要廣泛的知識，圓熟的手段和高超的勇氣。有些醫院感染科醫師人數够多，非第一線抗生素一定要會診方能使用；而有的僅須填寫特殊申請單即可使用，種種的差異在醫療法中並無明文規範。有些醫院就帳面上的觀點來看，認為少用抗生素並不見得有多大的經濟利益；相反地，有的甚至可能認為少賺也就是賠。反正保險給付上並沒有因為醫院內部的管理，而有少刪的配合；當然也不乏有高瞻遠矚的醫院經營者，不遺餘力的鼓勵抗生素的管理。

然而感染科醫師本身的認知又是如何呢？感染科是一般認為不賺錢的次專科，感染管制委員會又是公認花錢的單位（其實這些印象都是錯誤的）。誰願意當臺灣的Dr. Mandell或Dr. Gobach？「Dr.'s Dr.」之頭銜實在很令人惶恐。雖然知識即是力量，但是也伴隨著責任，而責任並不伴隨著收入。當有人三更半夜呼叫要申請第三線抗生素時，身為管制者的感想如何？醫療法付予某科醫師更改別的醫師的處方權

嗎？若是發生醫療糾紛時，法律責任又如何界定？所以感染科醫師容易遠離臨床去研究那些無關生死的細菌，畢竟那才是許多醫師真正興趣之所在；況且它們既不會抱怨，又不會控告。不過醫療專科的分工愈來愈細，每一位醫師都各司其職，各有各的專長，而現階段醫療的行為也愈趨團隊化，需要大家秉著各自的專業通力合作，為病人謀求最大的生機與健康，這不也是醫師的本職所在！在抗生素的管理上，經由了解到人類對抗生素濫用所面臨到的威脅，相信大家最後會出自內心地同意抗生素應該被嚴格管制的[5,6]。

參考文獻

1. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. 28th ed. W.B. Saunders. 1994:92.
2. Fleming A: Chemotherapy: yesterday, today, and tomorrow. In: Hunter PA, Darby GK, Russell NJ, eds. Fifty Years of Antimicrobials: Past Perspectives and Future Trends. New York: Cambridge University Press. Society for General Microbiology. 1995: 10.
3. Pallares R, Pujol M, Pena C, et al: Cephalosporins as risks factor for nosocomial *Enterococcus faecalis* bacteremia. Arch Intern Med 1993; 153: 1581-6.
4. Recco RA, Gladstones JL, Friedmen SA, et al: Antibiotic control in a municipal hospital. JAMA 1979; 241: 2283-6.
5. Murray MD, Kihler RB, MacCarthy MC, et al: Attitudes of house physicians concerning various antibiotic-use control programs. Am J Hosp Pharm 1988; 45: 584-8.
6. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Hospital antibiotic control measures in the U.K. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1994; 34: 21-42.