

## 呼吸器相聯肺炎

---

郭佑啓

嶺新醫院 內科部

### 前 言

在美國除泌尿道感染外，最常見院內感染就是肺炎，它佔所有院內感染 13%至 18%，一旦發生院內感染肺炎死亡率高達 20%至 50%[1]。一般而言每一千個住院病人約有 5 至 10 個會因院內感染而導至肺炎，由於它常見且會增加住院日期、死亡率，因此對臨床醫師而言，不論是診斷或治療都是很大的挑戰。事實上院內感染造成肺炎常見於使用呼吸器之病人，病危病人使用呼吸器有 10%至 25%會罹患此病[2]，因此“呼吸器相聯肺炎”(ventilator associated pneumonia;VAP)這個稱謂已廣為人所重視。所謂 VAP 是指病人在使用呼吸器 48 小時後產生的肺部感染。由於此病診斷不易、高發生率及死亡率，因此有必要了解此的致病機轉及危險因子進而採取防範措施。

### 致病機轉

住院中都可能經由下列機轉發生院內感染肺炎。例如：經由食物、液體或胃內容物進入病人肺中，產生肺吸入(aspirate)而造成院內感染肺炎。在醫院中，肺吸入常發生於無法正常吞嚥的病人、神智不清者，使用呼吸器及放置氣管內管或胃管者，仰賴他人餵食及癱瘓症者也大大增加肺吸入的危險性。

肺吸入的症狀可能不明顯，包括：發燒、神智混亂、焦慮不安、嗜睡及多痰的咳嗽。產生院內感染肺炎另一機轉便是細菌的移位(translocation)細菌由腸道，經由不甚明瞭的程序，進入血液及淋巴[1]。有些因素會促進細菌的移位，例如：大量出血、全身內毒素、腸內細菌過度增長、免疫受抑制及 TPN 的病人[1]。一旦發生細菌移位，腸道細菌便會散播至身體的其他部份(例如肺)造成感染。

VAP 詳細的致病機轉如下：

在聲帶以上之呼吸道有很多正常的嗜氧與厭氧菌群移生，而下呼吸道主要靠宿主的防禦機能得以保持無菌。但當病人發生微量吸入(micr-oaspiration)口咽分泌物或吸入(aspiration)胃內容物或者直接經由氣管插管種入病原菌或呼吸入感染的氣霧(aerosol)或由其他遠方感染經血液散播病原菌至肺，以及可能由腸胃道細菌移位至肺，因而產生 VAP[1]。大部份的 VAP 都是經由吸入口咽及腸胃道細菌所致。口咽分泌物很容易被病原體入侵形成菌群，尤其是革蘭氏陰性菌。正常的口咽分泌物是不會存在革蘭氏陰性菌，如果出現可以預言將會發生 VAP[3]。使用呼吸器需要氣管插管或放置氣切管，雖然這些管子都有充氣袖口(cuff)，但仍會發生微量吸入，使得在口咽及腸胃道細菌進入氣管[4]。

此外氣管內管也成爲細菌貯藏處，它成爲細菌避開抗生素及宿主防禦機構的天堂，細菌沿著氣管內管管壁內形成一細菌薄膜[2]，它們可因爲抽痰、咳嗽或移動管子而掉落，因而增加下呼吸道細菌污染機會。此外經由鼻腔放置氣管內管及鼻胃管會增加鼻竇炎之危險性，鼻竇炎提供細菌貯藏場所，在上呼吸道形成菌群，經由此處，細菌可散播進入氣管支氣管，而增加 VAP 之危險性[5]。

因此當氣管內管改由口腔放置，發生鼻竇炎及 VAP 之機會要比由鼻腔放置減少許多。

病人如果因爲疾病、受傷或藥物因而降低神智清醒度，以致失去如咳嗽及嘔吐反射等保護機轉，便會增加細菌形成移生及發生 VAP 之危險性。大部份病危之病人都放置鼻胃管做爲胃部減壓或營養支持，而鼻胃管會破壞胃食道括約肌(sphincter)的完整性，造成胃部內容物逆流的潛在危險性。因此使用鼻胃管會增加肺吸入的危險，此外鼻胃管本身也會提供細菌移行(migration)至口咽形成菌群的管道。

病人使用的藥物及經腸道餵食也會改變胃部的酸度，因而使細菌過度增長。例如用來防此病危病人發生壓力性潰瘍的 H<sub>2</sub> 受體阻斷劑及制酸劑，因它會提高胃酸的 pH 值，使得致病菌有機會在胃內增殖，一旦發生肺吸入，就很容易造成 VAP。因此研究指出十二指腸逆流及胃 pH 值大於 3.5 就會大大增加下呼吸道細菌形成菌群[6]。

經腸道餵食也是 VAP 一個危險因子，因爲餵食會改變胃內 pH 值因此會增加胃內細菌增長，再加上餵食會造成胃內容積增加，因此增加胃食道逆流及肺吸入機會。此外管灌食物，含高度養份也是造成細菌群及 VAP 的潛在危險因子之一。早期發生的 VAP 與口咽形成菌群有關而後期發生的 VAP 則與胃部細菌形成菌群有關[7]。

病人的姿勢也與 VAP 有關，平躺的病人較容易發生肺吸入及 VAP[8]。

有時致病菌亦可直接經由氣管內管進入病人體內，這常見於綠膿桿菌，通常是因醫護人員照顧多位病人時，沒有洗手或更換污染手套所致。致病菌院內感染的致病菌都是來自病人內生菌種(endogenous flora)或來自院內環境、其他病人、醫護人員及侵入性器械。絕大部分 VAP 都是吸入口咽或腸胃道菌群所致。

## 致病菌

院內感染的致病菌都是來自病人內生菌種(endogenous flora)或來自院內環境、其他病人、醫護人員及侵入性器械。絕大部分 VAP 都是吸入口咽或腸胃道菌群所致。

根據美國(National Nosocomial Infections Surveillance System; NNIS)資料院內感染肺炎有一半以上的病例是由金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌、Klebsiellapneumoniae 及 Enterobacterspp.所造成[9]，60%的院內感染是革蘭氏陰性菌[1]。而一旦感染綠膿桿菌及 Acinetobacterspp.則死亡率更高。25%的 VAP 感染一種以上細菌[4]。VAP 發生時期不同，致病菌也不同。早期(住院一至五天內)發生的 VAP，主要是以口咽菌種爲主，例如 Streptococcus pneumoniae、Staphylococcus aureus、Hemophilus influenzae 及 Enterobacteriaceae spp.。晚期(住院五天以後)發生的 VAP 主要是以革蘭氏陰性菌爲主，包括 P.aeruginosa, Acinetobacter spp.及

methicillin-resistant *S. aureus*. [1,2]。

## 危險因子

病人的危險因子及防禦力都因放置人工氣道(artificial airway)而改變，一旦形成菌群，很快就會造成 VAP。

### (1)病人有關之因子

包括病人潛在的疾病(尤其是慢性阻塞性肺疾)、免疫受抑制、昏迷、長期住院、胸部或腹部手術或 65 歲以上，這些病人都易發 VAP。

### (2)感控有關因子

醫護人員洗手與 VAP 的減少有很大關聯，在 ICU 使用抗生素也是形成 VAP 重要因素。先前已使用抗生素會造成抗生素抗藥菌種，使用抗生素之病人要比沒有使用者，較易被高危險致病菌如綠膿桿菌感染。

### (3)氣管內管因子

放置氣管內管直接的傷害包括：氣管黏膜受傷、黏膜纖毛功能受損及因無法有效咳嗽造成上呼吸道防禦機轉減低，間接的傷害包括為細菌在支氣管創造了結合場所及增加黏液分泌。分泌物的停滯，促進致病菌增長，此外氣管內管為細菌創造了宿主防禦機轉及抗生素治療無法到達的貯藏空間。

### (4)腸胃道因子

有些腸胃道因子會增加 VAP 之危險性，包括：鼻胃管、胃部鹼性化及經腸餵食[10]。為防止壓力性潰瘍常給病危病人制酸劑或 H<sub>2</sub> 受體阻斷劑以達到胃鹼性化，但因為提高胃部 pH 值，使得胃內細菌得以增長，也改變腸胃道菌種。一旦致病菌在胃內繁殖，便大大增加 VAP 的可能性。如胃部 pH 值大於 3.5 則細菌在下呼吸道形成菌群的機會便大大增加[11]。

### (5)體位

氣管插管病人如果平躺較易吸入胃內容物。如果讓病人採半坐臥姿勢。(床頭抬高 30 至 45 度)便可有效減少肺吸入危險性。

## 診 斷

VAP 的診斷對治療相當重要，然而要正確診斷 VAP 是相當困難。根據 CDC 的標準臨床診斷 VAP 條件如下：肺部 X 光

新的或進行性的浸潤、發燒高於 38°C、白血球增加(大於一萬)以及化膿的氣管分泌物[1]，然而這些條件往往無法確認 VAP 的診斷，因為肺浸潤可能是因為肺擴張不全或其他肺部問題所致，且大部病危病人都有發燒及白血球增加等現象。因此大部分醫院一旦懷疑 VAP 首先便做氣管內管抽痰細菌培養，然而可能會因為上呼吸道細菌形成移生而得到偽陽性，也可能因為無法從懷疑的地方(肺)取得痰而得到偽陰性。

因此侵入性的支氣管鏡診斷便成為改善 VAP 診斷率的主要方法。經由支氣管鏡有兩種方法可以診斷 VAP，一種是(protected specimen brush; PSB)，另一種是(bronchoalveolar lavage; BAL)。PSB 是經由支氣管鏡把導管放置入懷疑肺炎的地方，再將微生物標本用小刷子經由導管內出刷取標本，然後再將刷子收回導管內，一起取出，再將刷子放入 1mL 之無菌生理食鹽水，再送細菌培養，如果細菌數大於 10<sup>3</sup>(CFU)/mL 則判定為陽性反應[12]，此法缺點為標本必須從肺部感染區直接取得，無法取得足夠標本做細菌革蘭氏染色以及培養須耗時 24-48 小時[12]。

BAL 是將較大量的無菌生理食鹽水灌入懷疑肺炎的地區，然後再將分泌物及食鹽水抽吸出。如此可獲得下呼吸道的分泌物及細胞做革蘭氏染色及細菌培養，如果細菌數大於 10<sup>4</sup>CFU/mL 則為陽性反應[12]，由於 BAL 是從較大的區域取得標本，因此診斷要比 PSB 較為正確。如果不經由支氣管鏡，而直接氣管插管內管放入導管進行所謂盲目(blind)的 PSB 或 BAL 對 VAP 的正確診斷亦有相似的效果。BAL 診斷的敏感性達 80 至 100%，特異性約 75 至 100%[12]。

## 預防方法

### (1)減少細菌移生形成

要防止 VAP 首先要防止致病菌在口咽及腸胃道形成移生。小心的洗手是減少菌群形成的首要條件，為病人做處置時要帶手套，一旦手套污染要立刻更換。此外口腔的衛生也是很重，小心的做口腔及鼻腔的清潔護理以減少細菌群的形成，如果病人有長期放置鼻胃管則常在鼻腔形成堆積分泌物及結痂，因此要定期清理。下呼吸道如有黏液堆積是細菌滋長的溫床，因此要常讓病人翻身，以助分泌物排出，此外，抽痰時要維持無菌技術。要謹慎評估是否需要給予藥物預防壓力性潰瘍，如果需要則建議使用 sucralfate，因為這類藥物不會改變胃內 pH 值[1]。

### (2)減少肺吸入

因為肺吸入口咽分泌物是防止 VAP 的初步機轉，因此如能減少肺吸入便可有效減少 VAP 氣管內管放置愈久。發生下呼吸道分泌物停滯愈多，細菌形成菌群機會愈大。因此要減少 VAP 最簡單的方法便是儘早拔管脫離呼吸器。要防止意外拔管，因為再度插管會增加 VAP 機率。此外氣管內管的袖口壓力必須維持在 20cmH<sub>2</sub>O，因為低於此壓力 VAP 發生率就增加[4]。由於氣管內管袖口上常積聚口咽分泌物，因此在移動氣管內管前經口腔將口咽分泌物抽吸對防止 VAP 也是很重要。

### (3)胃內容物

有幾種方式可減少胃內容物及微生物進入呼吸道，例如將床頭抬高 30 至 45 度，可減少胃逆流及肺吸入的危險，如有鼻

胃管在可能情況下儘早拔除。如需長期經腸道餵食，儘可能使用胃造口管及空腸造口管餵食。如果一定要使用鼻胃管，管子最好置於幽門後。此外餵食不宜太快、太多，因為會增加逆流及肺吸入危險。

## 治療

投予全身性抗生素來預防 VAP 是不對的，因為會造成抗藥菌種，然而對已發生的 VAP 抗生素治療是必要的。如果致菌可分離出，抗生素的使用就要根據敏感試驗，如果致菌無法分離出，則要根據經驗法則使用抗生素，一般言，早期(住院 5 天內)發生的 VAP 使用  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamaseinhibitor 或第 2 代或第 3 代 cephal-osporin 等任一的抗生素即可。後期(5 天後)發生的 VAP 則 aminoglycoside 或 ciprofloxacin，合併能治療綠膿桿菌的  $\beta$ -lactam 例如 ceftazidime[9]。

## 結論

院內感染肺炎是造成使用呼吸器病人，罹病率及死亡率之重要因素，藉由了解 VAP 之機轉及預防策略能有效減少 VAP 發生。

## 參考文獻

- 1.Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, et al: Guideline for prevention of nosocomial pneumonia: Part 1. Issues on prevention of nosocomial pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 588-625.
- 2.Craven DE, Steger KA: Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients:epidemiology and prevention in 1996. *Semin Respir Infect* 1996; 11: 32-53.
- 3.Cassiere HA, Niederman MS: New etiopathogenic concepts of ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Infect* 1996; 11: 13-23.
- 4.Rello J, Sonora R, Jubert P, et al: Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 111-5.
- 5.Bert F, Lambert ZN: Sinusitis in mechanically ventilated patients and its role in the pathogenesis of nosocomial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 533-44.
- 6.Beck SC, Sinkowitz RL, Chinn R, et al: Risk factors for ventilator-associated pneumonia in surgical intensive-care-unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 374-6.
- 7.Prod'hom G, Leuenberger P, Koerfer J, et al:Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. *Ann Intern Med* 1994; 120: 653-62.

8. Torres A, Serra-Battles J, Ros E, et al: Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992; 116:540-3.
9. Young PJ, Ridley SA: Ventilator-associated pneumonia. *Anaesthesia* 1999;54: 1183-97.
10. Mayhall CG: Nosocomial pneumonia: diagnosis and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 427-57.
11. Grap MJ, Munro CL: Ventilator-associated pneumonia: clinical significance and implications for nursing. *Heart Lung* 1997; 26: 419-29.
12. Wearden PD, Chendrasekhar A, Timberlake GA: Comparison of nonbronchoscopic techniques with bronchoscopic brushing in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *J Trauma* 1996;41: 703-7.
13. Dennesen PJ, Vander Ven AJ, Vander Geest S, et al: The development of ventilator-associated pneumonia does not change aspects of mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1158-63.
14. Ibrahim EA, Tracy L, Hill C, et al: The occurrence of ventilators-associated pneumonia in a community *Chest* 2001; 120: 555-61.
15. Bermans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, et al: Prevention of ventilators-associated pneumonia by oral decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 328-8.