

縮短呼吸器相關肺炎的抗生素療程，並探討病人預後與減緩院內抗藥性菌株產生

縮短呼吸器相關肺炎的抗生素療程，並探討病人預後與減緩院內抗藥性菌株產生

李禎祥 劉建衛

高雄長庚紀念醫院 感染醫學科

呼吸器相關肺炎(ventilator-associated pneumonia)為造成加護病房中病人死亡的主因。病人因不同危險因子而得到呼吸器相關肺炎的機會有所差異，其機率為 6%至 52% [1]。對於插管使用呼吸器之病人而言，每使用呼吸器一日，約可增加 1 到 3%之機會得到肺炎。呼吸器肺炎造成的死亡率可高達 30 至 50% [2]。因此，如何避免發生及有效治療不幸發生的呼吸器相關肺炎，是重要課題。

傳統上，診斷呼吸器相關肺炎，常以臨床觀察使用呼吸器的病人出現發燒或低體溫的症狀，加上濃稠痰液產生，合併胸部 X 光片發生新的或漸進性浸潤，作為診斷依據。Fabregas 等以剛死亡病人的肺部組織解剖，及立即採檢體送細菌培養作為診斷肺炎的依據，分析臨床觀察與胸部 X 光片變化來判斷呼吸器相關肺炎個案，發現傳統診斷呼吸器相關肺炎的方法，其敏感性及專一性分別只有 69%及 75%，結果並不理想[3]。但若輔以一些侵襲性的檢查如肺泡灌洗術(bronchoscopic bronchoalveolar lavage)或保護性檢體刷拭術(bronchoscopic protected specimen brush)加作定量細菌培養來診斷。其敏感性雖然有改善至 85%，但專一性卻下降至 50%[3]，各個研究報告的差異頗大[4]。現在還無證據支持此侵襲性檢查是確診呼吸器相關肺炎的最佳工具。有的研究甚至指出使用侵襲性檢查來診斷呼吸器相關肺炎，只會導致更頻繁地更改抗生素處方，病人的死亡率並不會因此而降低[5]，故如何診斷呼吸器相關肺炎還有待突破。

由於致病原難診斷，呼吸器相關肺炎常需投以經驗性抗生素治療。美國胸腔科醫學會曾制定出經驗性治療呼吸器相關肺炎指引[6]。有報告指出若遵行此治療指引，可以合理使用抗生素而減少整體抗生素使用時間[7]，但是也可能因此而過度使用抗生素，導致篩選出一些抗藥性菌株[8,9]。例如美國胸腔科醫學會之治療指引中，為了避免治療失敗或者肺炎復發，建議在胸部 X 光片發現多葉散佈的空洞性肺炎或者在綠膿桿菌或靜止桿菌屬之細菌所造成的呼吸器相關肺炎的病人，抗生素最少應使用 14 至 21 天[6]。但是長時間之抗生素使用至少有三項缺點：(1)影響體內細菌生態，導致抗藥性細菌產生，(2)出現抗生素副作用，(3)增加醫療費用支出。這些長時間使用抗生素的建議，並非基於前瞻性臨床實驗做成的結論，而僅是專家學者之見[6]。Chastre 等在 2003 年發表一個在法國完成大型隨機性前瞻性臨床實驗，當中將呼吸器相關肺炎的病人分為兩組，各組分別給予 8 天與 15 天之抗生素治療，結果顯示短期之治療並沒有增加死亡率，也沒有較高的復發率。結論為短期(8 天)與長期(15 天)授予抗生素治療呼吸器相關肺炎之臨床效果並無差異，但短期治療可大量減少抗生素的使用[10]。

另外一個前瞻性的臨床試驗亦顯示，可以依據某些臨床徵狀，包括體溫在 38.3°C 以下、週邊白血球數目每毫升少於 1 萬顆或白血球降至高峰期數的 25%以下、胸部 X 光片無新的肺部浸潤，膿痰消失、及血氧濃度之 PaO₂/FiO₂~90 失 250 等等而提早停用抗生素。與傳統使用 14 至 21 天抗生素時間相較，上述縮短抗生素治療法並未造成病人發生更高的死亡率及延長住在加護病房的時間，病人肺炎再發率也未增加，但抗生素使用時間卻有明顯減少[11,12]。上述二個前瞻性臨床實驗結果証實，縮短抗生素治療於呼吸器相關肺炎的時間是可行的。Dennesen 等提出，大多數呼吸器相關肺炎的患者其臨床症狀在投以合宜的抗生素治療 6 天

內就改善，故 2 至 3 星期的抗生素治療可能過度[13]。也有報告指出革蘭氏陰性桿菌，以綠膿桿菌為然，會持續在病人呼吸道共生而不易根除，故縱使痰液持續培養出來這些革蘭氏陰性桿菌並不代表治療失敗[14]。

因呼吸器相關肺炎確診困難，使用呼吸器的病人若發燒及 X 光片有浸潤現象，臨床醫師常會授予廣效性抗生素，可能其中僅有 30-70%病人真正有感染肺炎 [15,16]。但是一開始即使用廣效性抗生素的做法會導致多重抗藥性菌株在痰液中被篩選出[13,17]。若依痰液檢查結果來選用抗生素，也可能使抗藥性的問題更加惡化[18]。Singh 等因此便提出以臨床肺部感染評分表(clinical pulmonary infection score; CPIS)(表一)的方式作為抗生素使用的參考。CPIS 少於 6 分的病人歸類為呼吸器相關性肺炎之低危險群，將此群病人隨機分為二組。一組為對照組，依傳統方式，予呼吸器相關肺炎病人 10 至 21 天之抗生素治療。另一組為實驗組，投以口服 ciprofloxacin 治療，三天後再評估其 CPIS 之變化，若 CPIS 大於 6，則繼續呼吸器相關肺炎之抗生素治療；但若 CPIS 小於或等於 6，則停用抗生素治療。他們發現採此“短期抗生素治療”的病人，其死亡率與傳統治療組的病人相較，並無顯著差異，但不僅減少了抗生素之使用量，也明顯減少了住在加護病房住院天數及住院費用。更重要的是，與傳統治療組的病人相較，短期抗生素治療組的病人身上產生抗藥性菌株顯著大幅減少[19]。這個研究俱有相當值得參考價值。後來一個法國作的研究也證實按上述臨床肺部感染評分表中的方式來處理被診斷有呼吸器相關肺炎病人，若三天後 CPIS 值仍小於或等於 6 分時，病人罹患呼吸器相關肺炎的可能性極低，病人對停用抗生素所需承擔的風險很低，故可以避免許多不必要的抗生素使用[20]。Luna 等也觀察到，若病人被診斷為呼吸器相關肺炎後之 3 到 5 天內，其 CPIS 值仍小於 6，病人的死亡率極低[21]；這個結果也證明在被診斷為呼吸器相關肺炎的低危險群病人身上使用短期抗生素治療是安全的。Yu 更指出使用此一方法，可降低抗生素壓力，進而減少加護病房因長期使用廣效性抗生素而導致一些常見到多重抗藥性菌株，例如靜止桿菌(*Acinetobacter species*)、methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌(MRSA)等菌株 [22]。

利用臨床肺部感染評分，對病人作系列評分來決定呼吸器相關肺炎中的抗生素療程，原則上可行。但是在不同國家甚至不同的醫院中，其呼吸器相關肺炎的致病菌可能會有所差異[23]。在台灣地區，革蘭氏陰性菌對 ciprofloxacin 的抗藥性有逐年攀升的趨勢[24]，在台灣用 ciprofloxacin 作為治療院內呼吸器相關肺炎之起始藥物很可能會失敗。因此我們也應該積極思考是否應參考臨床肺部感染評分，作系列評分，分出低風險的呼吸器相關肺炎的病人，投以短期抗生素治療的原則。再參酌台灣地區院內感染細菌抗藥性的特性，訂定適當的起始及可能後續使用來治療台灣呼吸器相關肺炎的病人之抗生素指引。從國外的研究看來，如短期抗生素治療呼吸器相關肺炎能付諸實現，將有助於改善台灣院內感染細菌的抗藥性趨勢，及減輕醫療成本。

表一 臨床肺部感染評分表

	0 分	1 分	2 分
體溫 (°C)	36.4-38.4	38.5-38.9	≤ 36.4 或 ≥ 39
週邊白血球 /μL	4,000-11,000	<4,000 或 >11,000	Band 50% 加 1 分
氣管痰液分泌	無	稀薄	濃稠
PaO ₂ /FiO ₂	>240 或 ARDS		<240 且無 ARDS
胸部 X 光片浸潤現象	無浸潤	廣泛浸潤	局部浸潤
浸潤惡化	無		有 (須排除 ARDS 及心衰竭)
氣管痰液細菌培養	無生長或菌量少	菌量中或菌量大	培養出之細菌與革蘭氏染色吻合則加一分

註：ARDS(Acute respiratory distress syndrome): 急性呼吸窘迫症候群

參考文獻

- 1.Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al: Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. Chest 2002;122:2115-21.
- 2.Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, et al: The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian critical trials group. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1249-56.
- 3.Fabregas N, Ewig S, Torres A, et al: Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. Thorax 1999;54:867-73.
- 4.Mayhall CG: Ventilator-associated pneumonia or not? Contemporary diagnosis. Emerg Infect Dis 2001;7:200-4.
- 5.Sanchez-nieto JM, Torres A, Garcia-cordoba F, et al: Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:371-6.
- 6.A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995: Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1711-25.

7. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al: Experience with a clinical guidelines for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001;29:1109-15.
8. Torres A, Ewig S: Diagnosing ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:433-5.
9. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al: Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-9.
10. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al: Comparison of 8 vs. 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588-98.
11. Afessa B: From "pro and con" debate to evidence-based practice: ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004;125:1600-2.
12. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, et al: A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004;125:1791-9.
13. Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, et al: Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1371-5.
14. Rello J, Mariscal D, March F, et al: Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in ventilated patients: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:912-6.
15. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, et al: Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:527-35.
16. Singh N, Falestiny MN, Rogers P, et al: Pulmonary infiltrates in the surgical ICU: prospective assessment of predictors of etiology and mortality. *Chest* 1998;114:1129-36.
17. Chastre J, Fagon JY, Soler P, et al: Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in intubated patients undergoing ventilation: Comparison of the usefulness of bronchoalveolar lavage and the protected specimen brush. *Am J Med* 1988;85:499-506.
18. Kim JH, Gallis HA: Observations on spiraling empiricism: its causes, allure, and perils, with particular reference to antibiotic therapy. *Am J Med* 1989;87:201-6.
19. Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al: Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:505-11.

20. Luyt CE, Chastre J, Fagon JY: Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004;30:844-52.

21. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, et al: Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003;31:676-82.

22. Yu VL, Singh N: Excessive antimicrobial usage causes measurable harm to patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004;30:735-8.

23. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al: Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:608-13.

24. Sheng WH, Chen YC, Wang JT, et al: Emerging fluoroquinolone-resistance for common clinically important gram-negative bacteria in Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43:141-7.