

論抗生素之使用原則

李健明 何月仁¹

奇美醫院感染科¹ 成大醫學院生化科

原則是一種道理、定律或其他真理的基準，可當作一般行為的參考。感染症輕重緩急不一，而抗生素種類繁多，因此欲訂定使用抗生素的原則，其實不是一件簡單的作業。臨床醫師在面對發燒的病人，經常要選擇一二種有效、安全、又符合經濟效益的抗生素，以治療確定或不確定的感染症。困難的是目前有十五種以上的盤尼西林 (penicillins)，二十種以上的頭孢黴素 (cephalosporins)、和陸續問世的新紅黴素 (new macrolides)、quinolones 等。因此初學者經常對抗生素之認識有所困惑。在此根據 Reedse. R. E 和 Betts R. F. 所發表(1)，為大家介紹一個使用抗生素邏輯性、按步就班的概念，它不是一般的原則性宣示 (guideline)，卻像一種儀器操作手冊的檢查表 (checklist)，希望對感染控制有所幫助。

經過詳細的問診，完整的理學檢查之後，醫師的臨床判斷如果認為需要使用抗生素，則以下十個問題值得逐一檢視：

問題一：真有使用抗生素的必要嗎？

醫師在面對一個可能有感染的病人時，仍應遵循處理病人的一般原

則，詳細問診，仔細理學檢查；在綜合病史、臨床判斷、各項檢查之後，才開始考慮是否為感染症？是那一種感染症？如果答案是肯定的，首先針對比較明顯的感染症，例如肺炎、尿道炎、和蜂窩組織炎，即應該使用抗生素；因為這種局限性的感染症，依據問診、理學檢查的臨床診斷，需要及早使用適當的抗生素是應該的。如果病情之急迫性極為重要，例如不明病兆的敗血性休克 (septic shock)、白血球低下發燒的病人 (neutropenic fever)、急性心內膜炎 (endocarditis)、細菌性腦膜炎 (bacterial meningitis)、和壞死性筋膜炎 (necrotizing fasciitis)，也是必須使用適當的抗生素。當病人表現有局部的症候，臨床上符合感染症的診斷，例如膽道感染、肺炎、尿道炎，雖然尚未達成細菌學的診斷，仍然是符合使用抗生素的適應症。

發燒是一種不具特異性的症狀；如果病人發燒，併有全身的症狀，加上有慢性心肺疾病或特定免疫力的不足，臨床醫師診斷有細菌感染的可能，也要考慮到抗生素的使用。反之，如果病人只有發燒和全身的症狀，但是沒有局限性的徵兆，亦無特

定免疫力的不足，只是可能細菌性感染而已，則不必急著使用抗生素；等到實驗室檢查報告出來，即可幫助判別細菌性感染與否。許多感染症初期的臨床表現非常類似，如果沒有經過鑑別診斷，很容易把抗生素使用在病毒感染、藥物、腫瘤、或膠原病引起的發燒。普通的上呼吸道感染，抗生素對病情之幫助非常有限，在流行性感冒的流行期，上呼吸道症狀明顯的情況下，即使病人發燒，使用抗生素是令人擔憂的。

問題二：適當的檢體妥善的送檢培養了嗎？

臨床上可送的檢體有很多種，包括血液、痰液、尿液、肋膜液、關節液、心包膜液、腹水、膿、糞、和組織等；可以檢驗的微生物種類也不一而足，一般區分為病毒、細菌、黴菌、和寄生蟲；其中細菌的檢驗方法又有許多選擇，除了傳統的鏡檢法、培養法之外，還有血清學、特殊染色、和分子診斷等。在尚未使用抗生素之前，應該以最恰當的方法取得最適當的檢體送去檢驗；革蘭氏染色是最基本、最快速、又最符合經濟效益的細菌診斷方法，分辨出革蘭性陰性菌或革蘭性陽性菌之後，則抗生素的選擇範圍可以稍微窄化(narrowing)。如果在使用之後作的培養，這種追蹤型(follow-up)的檢查，可信度就比較低。因此，在使用抗生素之前，必須先計畫檢體的收集、標示、運送、送檢，如此才符合實證醫學(evidence-

based)的原則。

問題三：最可能的致病菌為何？

實際的臨床作業中，經驗性療法很普遍，這也正是感染症尚未突破的障礙之一。通常我們把感染症的診斷分成解剖學(anatomical)和微生物學(microbiological)兩大要素，再加上嚴重度(severity)、和併發症(complication)的描述即可成為完整的感染症診斷。在達到解剖學和微生物學的診斷之前，或者微生物學的診斷幾乎無法達成時，經驗性療法的使用抗生素，仍然無法完全避免。臨床醫師不僅要以Sutton's law【註】推論病灶可能在何處？(2)同時也要推論致病的微生物(pathogens)為何？有些抗生素的殺菌譜(spectrum)，同時涵蓋革蘭氏陽性、陰性、厭氧的、好氧的，但是廣效性之使用並無法取代醫師的鑑別診斷。有經驗、理論、和文獻報告作基礎的臨床推論，是尋找正確診斷的必要過程；譬如說十八歲的年青人，如有發燒、和嚴重的頭痛，細菌性的腦膜炎則是個最佳的臆診；在做完脊髓液檢查之後，即使細菌的培養報告要以後才出來，仍應推論何種細菌最為可能，而馬上據以選用最適當的抗生素。又例如在醫治蜂窩組織炎或壞死性筋膜炎時，經由完整的問診及理學檢查，革蘭氏陽性菌或陰性菌一般可以判別的，甚至於Group A streptococci、*Vibrio vulnificus*也有一定程度的把握；這時選取最恰當的抗生素就比較沒有困難。比較有疑問的是肺

炎，因為微生物學的診斷受到限制，這時病人的年齡、意識狀況、免疫力、得病的場所、疾病的惡化速度、以前感染的致病菌、和流行病學等資料，都必須全盤地考慮。如果不經過微生物學的推論，而直接選取抗生素，則錯誤的機會比較高。這種經驗累積與教育成長的過程，有賴於前輩醫師的指引，和自動自發的終身學習。

問題四：那一種抗生素最適合？

如果致病的微生物已經知道，或者局限性的感染之診斷確立，則首選用藥 (drug of choice) 是第一個考慮使用。有的感染症和致病菌，可以找到首選用藥，再依據病人過去過敏的病史、肝功能、腎功能、作用部位的穿透率、酸鹼度的影響、副作用、藥物交互作用等等，亦即影響抗生素發揮功效的因素都要考慮，才能選出最好的藥物。最明顯的例子是治療中樞神經感染時，必須選擇能夠穿透大腦血液屏障 (blood brain barrier) 的抗生素方能奏效。使用 chloramphenicol 時大家都會注意其潛在的副作用；對於孕婦和小孩，在使用抗生素時，同樣也會特別留意以避免副作用的發生。此外抗生素本身的特性，例如半衰期、殺菌譜之寬窄、和劑型也是值得考慮的重要因素；一般是施用頻次愈少愈好，愈窄效果愈佳。選擇口服用藥，有越來越重要的趨勢，因為可以縮短住院時間、減少院內感染、以及降低醫療費用。原則是上先了解病情之嚴

重度、病人之腸胃吸收功能、病菌的種類、藥物的口服劑型有無來決定是口服或靜脈注射用藥。醫療經濟是很重要的考慮因素之一，最好是優先選用既有效又價格較低的抗生素；其理由並非只是經濟的考量而已，可能診斷的準確性與抗生素的抗藥性之產生也是重要的考慮因素。實際上的成本效益分析，卻又發現這並不如想像的簡單，因為不只是抗生素單價的問題，尚包括一天總劑量施予的次數、靜脈注射的人力耗材、靜脈炎、和住院費用等因素都要考慮。

問題五：需要組合療法嗎？

目前組合療法的適應症有四：求其廣效、多重細菌感染、協同作用 (synergism)、和預防抗藥性產生。治療 neutropenic fever 之病人，必須含蓋較廣的殺菌譜，以應付不確定的微生物診斷；許多文獻也都證明如此能夠提高病人的存活率。當病人得到多重的微生物感染，譬如血液培養長出三種細菌；或者一個化膿性感染，有革蘭氏陰性菌、革蘭氏陽性菌，再加上厭氧菌；同時感染的菌種越多，必須使用的多種抗生素的機會也就越大。組合幾種抗生素同時使用的另一個理由，是希望有協同作用，一加一的效果大於二；在治療 *Pseudomonas aeruginosa*、*Klebsiella pneumoniae* 感染時，原則上另外再加用一種 aminoglycosides，冀望有增加殺菌的效果。可惜這個原則有被誤用的趨勢，例如使用兩種抗生素治療一般的大腸桿菌

感染。值得注意的是有時會造成反效果，得到拮抗作用，而造成反效果。另外多種抗生素同時使用的理由，是希望降低產生抗藥性的機率，結核菌的藥物治療即為典型的例子。但是過敏、交互作用、藥費、服藥的順從度、產生更嚴重的抗藥性菌種之疑慮等是組合療法不利的因素。

問題六：病人的生理特性為何？

感染症除了考慮寄生物的特性之外，病人本身的特質也是重要的參考因素。譬如G6PD的病人，必須禁止使用磺安藥，因為這種遺傳特質容易產生溶血。懷孕的婦女和有無授泌乳應該儘量避免使用抗生素，若是有必要，則一定多加考慮其安全性。此外，病人的肝臟、腎臟功能，對於抗生素之選擇、與劑量之調整，具有決定性的影響力。在使用抗生素之前如有腎臟功能的評估，則有利於抗生素種類之選擇、劑量之計算與日後追蹤腎毒性。最明顯的例子是慢性腎衰竭或尿毒症患者，是血液透析或腹膜透析，各有特殊的感染症，而其控制則又必須考慮種類、施予方式、時間、與劑量上的問題。其次是肝臟功能的考量，有時發燒因緣於肝炎，藥物引起的、酒精性的、和病毒性肝炎是值得考慮的鑑別診斷。治療肺結核的藥物，藥物性肝炎發生於老年人的機會比較高，甚至於有時必須停藥。現在有一新的問題，是病人身上的移植物如人工關節、人工心臟瓣膜的感染，治療上比較困難。

表一 抗生素使用之原則性問題

1. 此病真有使用抗生素的必要嗎？
2. 適當的檢體妥善的送檢培養了嗎？
3. 最可能的致病菌為何？
4. 那一種抗生素最適合？
5. 需要組合療法嗎？
6. 病人生理特性為何？
7. 最好的給藥途徑為何？
8. 劑量多少最適當？
9. 抗生素須要更改嗎？
10. 使用抗生素治療多久？

問題七：最好的給藥途徑為何？

靜脈注射之適應症有：低血壓、低血小板數、有出血傾向、短時間內達到高血中濃度之要求。例如敗血症、心內膜炎、和革蘭氏陰性菌肺炎等，以使用靜脈注射之施予方式為恰當。口服的施予則以腸胃吸收佳、一般門診的感染症、緊接著靜脈注射治療之後以完成整個療程為主要的對象。目前肌肉注射比較少，施打長效的盤尼西林以治療梅毒是少數的例子。住院的病人因為嚴重的程度之考慮，用靜脈注射較為普遍，目前有一個趨勢，是等病情穩定之後轉成口服方式的施予，直到完成整個療程，從經濟效益和院內感染控制的觀點分析，這是有利的。

問題八：劑量多少最適當？

抗生素劑量之計算，應該依病人的年紀、體重、感染部位、肝、腎等因素而定；目前，對 aminoglycosides 的使用劑量，普遍有偏低的情形，或許是因為太熟悉其腎毒性的原因，反而在使用時自以為是的給予折扣；雖然仍有 postantibiotic effect，但總是未達該有的血中濃度而令人擔心，偏高的 gentamicin 抗藥性是否與此有關更值得深入探討。

問題九：培養的報告完成之後須要抗生素更改嗎？

當實驗室的報告回來之後，原則上有必要依據藥物感受性試驗的結果，更改為比較窄譜的抗生素；本來用 oxacillin，後來的診斷是 MRSA 感染，則應改為 vancomycin 或 teicoplanin。原本有用 aminoglycoside，這時可依照報告決定停用與否。有時培養的報告顯示多重感染，必須更動或增用抗生素。不易培養的致病菌，甚至於非感染症之診斷也要適時地加以列入鑑別診斷。比較容易誤導的是追蹤型的培養報告，顯現的是抗藥性菌株，但是病情已在進步，此時應該判別是否為移生 (colonization)，而不一定要更動正在使用的抗生素。

問題十：使用抗生素治療多久？

總治療期間治療的期間包括：、
總使用抗生素期間、或者是靜脈注射

佔多少時間、口服佔多少時間，另外一個考慮是住院佔多少時間，出院門診佔多少時間，這些都要列入考慮，有原則的就應該依照原則，例如菌血症必須接受 14 日的抗生素治療；急性骨髓炎 (osteomyelitis) 需要更長的時間治療。Mycotic aneurysm，則要長期使用並密切追蹤監測。有時因為抗生素管制的誤解，反而太早停藥，甚至於以追蹤型的細菌培養報告作為抗生素更改或繼續延用的依據，也是違反原則的。

總之，對於一個臨床醫師而言，在使用抗生素之前，要考慮的層面既深又廣，其思考過程有人比喻為外科手術，必須慎始能斷，深思熟慮之後才有可能達到最佳的抉擇。

【註】 Sutton's law Willie Sutton was a notorious bank robber who, when asked why he robbed banks, is said to replied, "That's where the money is." In medical problem solving, if the patient has a diffuse pulmonary process, biopsy the lung. The notion is, "go where the money is". Assuming that a physician should be able to order the test most likely to reveal the correct diagnosis.

參考資料

1. Reese ER, Betts RF: Antibiotic use. In: Reese ER, Betts RF, eds. A Practical Approach to Infectious Diseases. 4th ed. Boston: Little, Brown. 1996: 1059-97.
2. Kassirer JP, Kopelman RI. Learning Clinical Reasoning. Baltimore: Williams & Wilkins. 1991. 82-6.