

對桿菌性痢疾爆發流行時預防性抗生素使用政策的再評估

前 言

志賀菌(*Shigella*)是少數導致急性腸胃炎病原體中,使用抗生素治療可以得到效益的疾病之一⁽¹⁾。近年來桿菌性痢疾的病例數都高居台灣傳染病排行的第三或第四位⁽²⁾,尤其是環境衛生不良的地方常爆發流行。世界各國在痢疾流行時,採取不同的疫情控制措施。在台灣過去的痢疾流行性事件都採用全面性對接觸者進行預防性的投藥防治措施,其目的在於快速而有效的控制疫情。但以美國為例,公衛學會傳染病管制手冊並不建議這樣的防治方法⁽³⁾。隨著細菌流病學的改變及多重抗藥性的產生,有必要再評估預防性抗生素的使用。因此,本文的目的在於探討對桿菌性痢疾的預防性投藥有無必要性及其他替代的防治方法。

預防性抗生素(Chemoprophylaxis)的意義與使用時機及理由

預防性投藥的意義為投與抗生素來防止感染⁽⁴⁾,廣義的來說,也包括在受到致病性細菌侵襲後,在沒有發展出感染症狀之前,迅速使用抗生素。此外,對於無症狀感染的早期治療,也稱為預防性投藥。成功的預防性投藥必須投藥時間短或是某種特定的抗生素用於特定的病原體,而不是廣效性的用藥。

使用的時機有以下幾種情況⁽⁵⁾: 1.預防受到外來的病原體感染,如流行性腦膜炎的接觸者投藥、肺鼠疫的接觸者投藥、旅遊者投藥。2.預防身體原有的菌叢進入原本無菌區域,如癌症化學療法病人在中性白血球缺乏的狀態下,使用抗生素防止感染。3.預防不活動的體內病原體致病,通常用於肺結核菌素皮膚試驗由陰性轉為陽性的無症狀的個案,以預防其發展為肺結核病人。4.手術前給藥。

基於以上的原則,對痢疾接觸者的預防性投藥,包括了預防外在的病原體入侵及預防帶菌者發病。

針對桿菌性痢疾的預防性投藥的理由如下：

1. 如果將接觸者視為到疫區的旅遊者，那麼預防性投藥是合理的。因為旅遊者預防投藥是可以接受的⁽⁶⁾。如果細菌對藥物的感受性良好，旅遊者每天服藥可以預防 80-90 % 的疾病嶺生。預防性投藥的使用必須考量以下的因素⁽⁷⁾：
 - 1) 使用者的身體狀況，如有潛在的身體疾病，即建議給予抗生素預防投藥。
 - 2) 服藥的意願是否強烈，沒有完整的服藥療程，效果有限。
 - 3) 接觸者對衛生教育的接受性，如果沒有良好的衛生習慣，如飲用生水、飯前不洗手等，感染機會持續存在，投藥只能治標。
2. 因為細菌培養的靈敏度無法達到 100 %⁽⁸⁾，可能會出現真正有病的人無法被偵測出來，接觸者雖然經過檢驗陰性，也可能是無症狀的帶菌者。為了防止傳染給他人，針對帶菌者的情形給予投藥是符合效益的。
3. 其他的傳染病仍舊接受預防性投藥的概念，如流行性腦膜炎、瘧疾，同樣面臨抗藥性的問題產生，在做過抗生素感受性試驗後，証實菌株對抗生素有良好的感受性，痢疾的預防性投藥是可以接受的。
4. 以政治層面來說，考慮防疫工作的緊急性，民眾對防疫工作的觀感，仍認為吃藥預防是比衛生教育更直接的介入，說服民眾勤快洗手，有如老生常談，緩不濟急。

國內的預防性投藥的使用情形

在過去的桿菌性痢疾團體流行事件中，都有使用預防性投藥的防治措施。以 84 年底的桃園縣某國小的痢疾流行來看⁽⁹⁾，在疫情控制上使用三種抗生素，分別為ampicillin、nalidixic acid、cefixime。疫情開始時，使用ampicillin為第一線藥物，之後抗生素敏感試驗發現有抗藥性產生(見表一)，才改用nalidixic acid、cefixime，但仍有少數個案對抗生素反應不良。除了抗藥性的問題外，服藥的服從性(compliance)，無論在預防性投藥或治療性服藥上，都隨著症狀的改善而停止用藥，並沒有完成整個療程，反而使得細菌因抗生素的介入而延長滯留在人體內的時間，在追蹤採檢上持續反覆的陽性反應，且在學校

成爲貯藏窩(reservoir)，而持續出現零星感染的個案。

另一件預防性投藥的例子是 86 年某少年觀護所的痢疾事件⁽¹⁰⁾，在第一次全面性投與nailidixic acid後，仍有 5 例爲新增加陽性病例(即第一次採檢爲陰性)，在經抗生素敏感性試驗後，改使用cefixime治療陽性病例服藥 5 天後，隔兩天再採檢，仍有 10 例呈陽性反應，再經過一個療程，仍有 3 例爲陽性。再用amikacin或gentamicin靜脈點滴注射治療後，仍有一例呈陽性反應，再停藥隔離一段時間後，排菌現象自然消失。

在桃園的例子是在開放的空間進行投藥，服藥的服從性及治療效果都有爭議，流行期間由 11 月持續至隔年的 1 月。在台中的案例，是在封閉的空間由該所的專任醫師監督下進行強制的投藥，最長的帶菌期間爲兩個月。在經過兩種抗生素的治療後，仍有近 10%(10/106)的人持續帶菌。若以臨床症狀來做診斷標準，其靈敏度爲 66% (41/62)，精確度爲 96 % (42/44)，對無症狀者的預防性投藥真正的效果爲 5%(2/44)，如以進行連續二次的檢驗來提高靈敏度，再針對陽性個案投藥，可以避免藥物對微生物造成選擇性的壓力(selective Pressure)，造成抗藥性的產生。

反對痢疾預防性抗生素的理由

1. 在共同感染源的傳染模式中，如果共同感染源已經得到控制，如受到污染的水源或食物已找到並清除病原體。在感染來源消失後，沒有理由再對接觸者投藥。
2. 在封閉空間的人傳人的感染模式中，如果病例受到適當的隔離及環境消毒下，感染機會減少，接觸者即使經過肛門拭子檢驗結果爲偽陰性，而事實上爲陽性個案，能夠再傳染給其他人的機率已經很小。
3. 對預防性抗生素的使用效益存疑，是反對的理由之一。在成人細菌性腸胃炎是否投與抗生素治療仍是爭議的問題⁽¹¹⁾，因爲志賀菌性痢疾是自限性(self - limited)的疾病，對大多數罹患細菌性腸胃炎的正常人而言，除非有嚴重的症狀，不需要抗生素治療⁽¹²⁾。這與投藥對象本身的狀況是否爲高危險群有關？除非症狀嚴重或是老人及身體狀況不佳的高危險群，否則抗生素並不建議使用⁽¹¹⁾。對高危險群則建議使用新一代的

quinolone，如ciprofloxacin。對有症狀的人，尚且採用保守療法，沒有理由考慮對接觸者投藥。

4. 負面的影響要大於正面；桿菌性痢疾對抗生素治療效益反應良好，在臨床上，即使証實了菌株對抗生素有良好的感受性，可縮短症狀持續的時間，但也會延長帶菌的狀態^(12,13)。另一方面，多重抗藥性的產生，一直困擾著痢疾病例的治療⁽¹⁴⁾。在 1995 年，WHO發表一篇有關中非國家蒲隆地(Burundi)抗藥性報告⁽¹⁵⁾，在引進。alidixic acid為第一線治療Shigella dysenteriae的藥物六個月後，以全國六處定點醫療院所監視抗藥性的產生，發現平均抗藥性的比例為 57%。在 1992 年，高雄醫學院發表⁽¹⁶⁾，由嬰兒及新生兒分離的 128 菌株中，25 %對nalidixic acid有抗藥性。對無症狀的接觸者投藥，除了改變腸道內正常菌叢的分布外，還要承受藥物副作用的風險。在台灣，抗生素的嚴重濫用，是一大隱憂，抗藥性的產生更增加社會的負擔。

建 議

1. 對桿菌性痢疾的流行進行一項臨床試驗，將接觸者分為兩組，投藥與不投藥，比較兩組在二次侵襲率上的差異，是解決預防性投藥爭議的方法之一。
2. 對無症狀的接觸者，如情況許可，可以間隔一段時間進行二次肛門拭子檢驗，以提高靈敏度。再針對陽性個案投藥。
3. 建立痢疾流行的用藥規範，流行時，立即進行抗藥性試驗，再給予投藥治療。設定藥物的優先使用順序，並可考慮引進新一代的 quinolone，如 ciprofloxacin，作為治療用藥。
4. 建立菌種的指紋庫，由於分子生物技術的進步，各個菌株之間的相關性，得以有進一步的分類。同時，國內外的交通往來頻繁及外勞的引進，都需要新的菌株指紋技術來判定菌株流行病學的相關性。

誌 謝

感謝中央研究院生物醫學研究所何美鄉老師及檢疫總所疫情組蔡淑芬組長的指正，本文得以順利的完成。

撰稿者：賴辛癸

1. 行政院衛生署預防醫學研究所流行病學專業人員訓練班
2. 行政院衛生署檢疫總所中區疫病監視中心

表一 1995—1997 志賀氏桿菌菌株抗生素敏感性試驗

疫情發生時間	1995,11	1996,8	1997,6	1997,10	1997,10	1997,11
發生地	桃園平鎮	南投仁愛	台中少觀所	新竹關西	新竹關西	台北士林
菌株	<i>S.sonnei</i>	<i>S.flexneri</i> 2a	<i>S.flexneri</i> 2a	<i>S.sonnei</i>	<i>S.dysenteriae</i>	<i>S.flexneri</i> 2a
Amikacin	S	S	S	M		
Ampicillin	R	R	R		M	S
Amoxycillin				R	R	R
Cephalothin	R	M		R		
Cefoxitin		S	S			
Cefotaxime		S		S	M	M
Cefixime				M		
Chloramphenicol	S	R	R	S	S	S
Gentamicin		S	S			
Nalidixic Acid	S	S	R	S	S	S
Streptomycin		R	R			
Tetracycline		R	R			
Tobramycin		S	S			
Cotrimoxazole					S	S
Trimethoprim		R	R			

註：試驗方法：Disk Susceptibility Test

S = Susceptible、R = Resistant、M = Moderate susceptible

資料來源：行政院衛生署預防醫學研究所北部、中部檢驗站

參考文獻

1. Moss PJ, Read RC. Empiric antibiotic therapy for acute infective diarrhoea in the developed world. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1995, 35: 903-913.
2. 中華民國八十五年台灣地區傳染病統計暨監視年報行政院衛生署檢疫總所 1997 年 10 月。
3. Benenson AS. *control of communicable Disease Manual*, 16th Ed. American Public Health Association, Washington, DC 1995 p 421 -425

- 4 . Tierney LM , McPhee SJ , Papadakis MA . current Medical Diagnosis & Treatment 34th Ed . Appleton & Lange Norwalk , CT 1 995 : 1331 p .
- 5 . Berkow R . The Merck Manual of Diagnosis And Therapy , 1 6th Ed . Merck Research Laboratories , N . J . 1992 : 49p .
- 6 . Dupont HL , Ericsson CD . Prevention and Treatment of Traveler ' s Diarrhea . N Eng J Med 1993 ; 328 : 1821 – 1827 .
- 7 . Farthing MJG , DuPont HL , Guandalini S . Traetment and Prevention of Travelers ' diarrhoea . Gastroenterol Int 1992 ; 5 : 162 – 75 .
- 8 . Altwegg M , Buser J , Von Graevenitz A . Stool Culture for Shigella spp Improved specificity by using MacConkey Agar with xylose . Microbiol Infec Dis 1996 ; 24 : 121 – 124 .
- 9 . 考尚德、趙黛瑜、陳國東等：桃園縣某國小桿菌性痢疾爆發流行危險因子探討。行政院衛生署疫情報導 1997 ; 13 ; 1 : 1 – 16 。
- 10 . 邱乾順、李翠鳳：桿菌性痢疾爆發流行處理過程與事後檢討報告--以某縣市少年觀護所桿菌性痢疾流行為例。行政院衛生署疫情報導 1 997 ; 13 ; 12 : 371 – 385 。
- 11 . Falthing M , Feldman R , Finch R , et al . The Management of Infective Gastroenteritis in Adults A consensus statement by an expert panel convened by the British Society for the Study of Infection . J Infect 1996 ; 33 : 143 – 152 .
- 12 . Salyers AA , Whitt DD . Bacterial Pathogenesis : A Molecular approach ASM press 1994 : p . 179 .
- 13 . DuPont HL , Gangarosa EJ , Reller LB . et al . Shigellosis in custodial institutions Amer . J Epidemiol 1970 ; 92 : 172 – 179 .
- 14 . Shears P . Shigella infections . Ann Trop Med Parasitol 1996 ; 90 . 105-114 .
- 15 . Engels D , Madaras T , Nyandwi S , et al . Epidemic dysentery caused by shigella dysentericle type 1 : a sentinel site surveillance of antimicrobial resistance patterns in Burundi . WHO Bulletin 1995 ; 73 : 787 – 791 ,
- 16 . Lin SR , Chang SF . Drug resistance and plasmid profile of shigellae in Taiwan . Epidemiol Infect 1992 ; 108 : 87 – 97 .