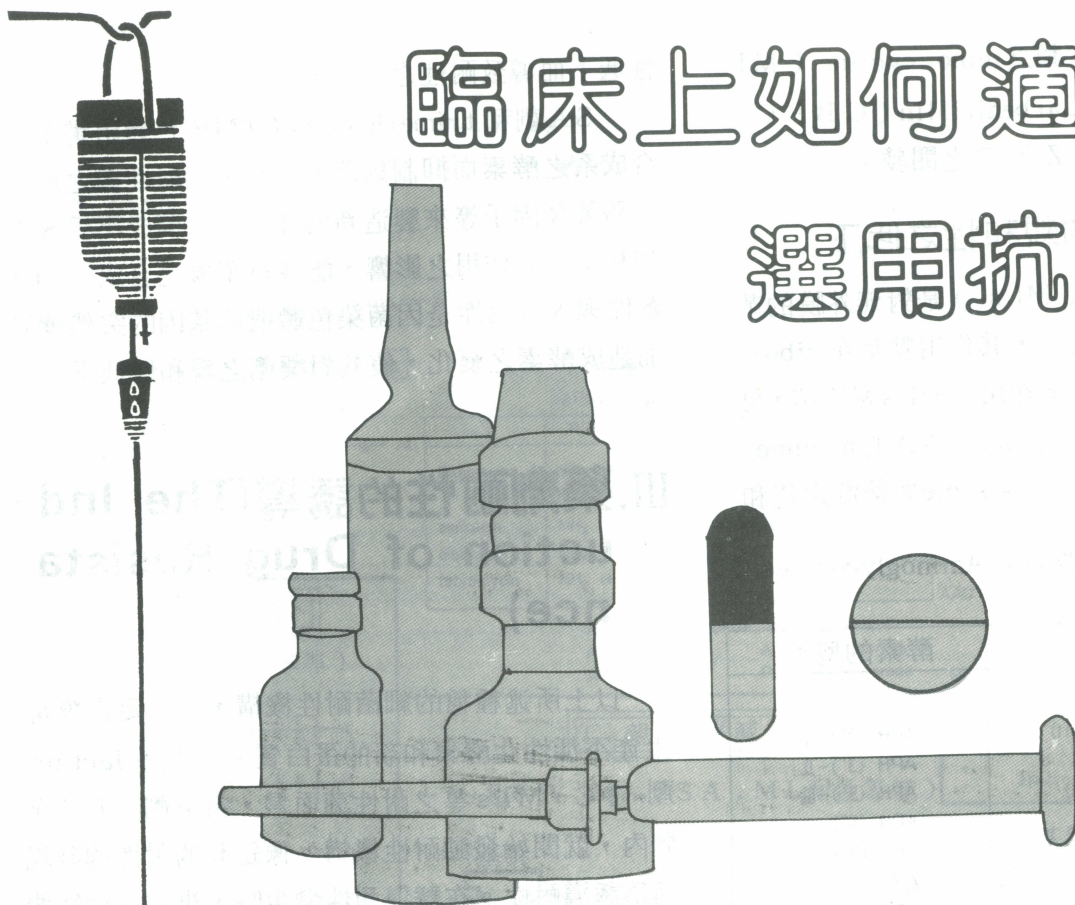


臨床上如何適切地 選用抗生素

文 / 林松洲



I 建立病原學的診斷

對於感染症的治療之抗生素的合理選用，是多重步驟的過程，而此過程必須對各個病人作臨床上的確定。

此過程之第一步是建立病原上的正確判定。

爲了確認特殊的致病原，須進行血液及其他體液與組織的培養，但時常在確立正確的致病原之前，就必須加以治療，因此醫師們必須瞭解最可能引起感染的是那種致病菌。

在建立可能的致病原之前，必須考慮如表 I 中的幾種因素。

表 I 在建立各種感染之可能的致病原時必須考慮的因素

感染位置
病人的年齡
容易罹患之宿主的因素
容易罹患之機械上的因素
流行病學上的考慮

1. 感染位置

在建立可能的致病原之前，感染的位置是決定因素，各種細菌定殖 (Colonize)，有不同，感染的組織亦有不同。例如：

(1) 金黃色葡萄球菌 (Staphylococcus aureus) 通常引起骨髓炎 (Osteomyelitis)，但却引起尿道感染。

(2) 在粘膜表面附近的感染有可能是厭氧菌感染 (Anaerobic infection)。

2. 病人的年齡：

在許多感染的位置，病人的年齡顯著地影響可能的致病原，因此對於同一種感染的選用在各個年齡的病人各有不同，例如同樣是腦膜炎 (Meningitis)，但是

(1) 若爲新生兒，則較可能引起的致病菌是鏈球菌及格蘭氏陰性桿菌 (Gram-negative bacilli; GNB)。

(2) 在較大的孩子則爲流行性感冒桿菌 (Haemophilus influenzae) 及腦膜炎球菌 (Meningococcus)。

- (3) 在年青的成年人，則較可能為腦膜炎球菌。
- (4) 在較老的成年人則為肺炎球菌及格蘭氏陰性

容易罹患之宿主的因素

有許多易罹患之宿主的因素，亦增加了對特殊病原菌之感染的可能性，被整理在表 II。例如：罹患敗血病的病人，在白血球減少的情形下，較有可能感染到綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)。在施行抗生素療法時，必須適當地注意這一點。相似地，脾臟切除之罹患敗血症的病人，亦增加了感染肺炎球菌 (*Pneumococcus*) 的機會，必須在開始施行抗生素療法時，就注意此點。

容易罹患之機械上的因素 (Mechanical factor)

許多容易罹患之機械上的因素被列於表 III。在大多數的情況中，機械上的因素能使病人之內生性的正常細菌叢抵達較深部的組織。例如，腹部的受傷，尤其是穿透性的傷口，能使腸管內正常的細菌叢污染腹腔。因此，在施行抗生素療法時，必須考

慮將腸管內的細菌叢之原始的微生物去除 (尤其是厭氣菌及格蘭氏陰性桿菌)。

在某些情況中，機械上的設計會造成微生物的定殖 (Colonize)，並且這些微生物可在此設計上倖存。例如，白色念珠狀菌 (*Candida albicans*) 等酵母菌能夠在過度營養液 (Hyperalimentation fluids) 內倖存，因此在所有經由腸胃外 (注射法) 補給營養時，這些微生物就成為感染之主要的致病原。

5. 流行病學上的考慮：

病人之職業上的、旅行上的或與動物接觸之經歷，亦時常能對可能的致病原提供重要的線索。

對於一種感染，在羣居生活中得到或在醫院中得到，都可能大大地改變引起感染的致病原，必須對特殊的微生物加以考慮之某些流行病學上的因素被列於表 IV。



表 II 容易罹患之宿主的因素

容易罹患的因素	微生物
糖尿病	葡萄球菌
類風濕性關節炎	葡萄球菌
脾臟切除	肺炎球菌
腹水	肺炎球菌
血紅素病變	沙門桿菌屬
慢性酒精中毒	GNB (例如克萊勃士桿菌屬 <i>Klebsiella</i>)
中樞神經系統的紊亂	吸引力 (厭氧菌)
燒傷	葡萄球菌 + 假單胞菌屬
白血球減少	GNB (假單胞菌屬) + 黴菌
癌症腫瘤	機會性感染的微生物
免疫抑制療法	機會性感染的微生物
心臟膜疾患	鏈球菌
補補的心瓣膜	葡萄球菌, GNB + 念珠菌屬 (<i>Candida</i>)

表 III 容易罹患之機械上的因素

容易罹患的因素	微生物
滋養過度 (Hyperalimentation)	念珠菌屬 (<i>Candida</i>)
動脈導管—血壓監聽導管	不尋常的 GNB
尿管	GNB
血液透析	葡萄球菌 + GNB
腦內壓監聽器	葡萄球菌
機械上的換氣 (Mechanical ventilation)	GNB
腹部創傷	厭氧菌 + GNB
最近的外科處置：	
腹部	厭氧菌 + GNB
婦科	厭氧菌 + GNB
矯形外科	葡萄球菌 + GNB

表IV 流行病學上的考慮

流行病學上的線索	微生物或疾病
環球旅行	瘧疾及寄生蟲
在美洲旅行	深部黴菌病
新兵入伍	腦膜炎球菌
屠宰場工人	布魯氏菌病(Bruceellosis)
農場管理人或農夫	昆斯蘭熱 (Queensland fever, Q - fever) 布魯氏菌病
小動物的狩獵者	土勒病 (Tularemia)
玩賞鳥的人	鸚鵡熱 (Psittacosis)
壁蝨咬傷	土勒病 (Tularemia) 立克次氏體病 (Rickettsial disease)
貓 咬	出血性敗血症巴氏桿菌 (Pasteurella multocida)
吃入生豬肉	旋毛蟲病 (Trichinosis)
在醫院中得到	GNB, 葡萄球菌

II 感染的微生物之確認

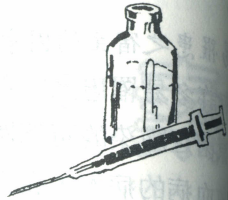
雖然對於病原微生物的確認，最主要的方法是組織培養，但是有許多方法可對病原菌作迅速的確認。在這些試驗中，體液的格蘭氏染色是最簡單且最便宜的方法，它可被用於確認微生物的存在及形態，如此即能夠使醫生們縮小範圍去考慮在一個特殊的病人之可能的致病原。

對於某種體液，格蘭氏染色亦能決定用於培養之標本是否適當，例如，在肺炎病人之痰的格蘭氏染色，若反映出許多鱗狀上皮細胞即表示此標本在本質上是唾液，而不適於作為培養的標本。

在另一方面，若痰的格蘭氏染色反映出很少的上皮細胞及／或許多多形核白血球，即表示適合於作為培養的標本。

其他的試驗方法，諸如Counterimmunoelectrophoresis (CIE)、Immunofluorescent staining 及活組織取樣 (Biopsy materials) 之特殊的染色，均能有助於對感染的病原菌作迅速的確認。

以許多方法測驗的結果若為+，更有助於立病原學的判定，而更能適切地選用抗生素的結果，並不能就將可能的致病原排除考慮。



III 抗生素的選擇

可能的病原菌一旦經由臨床上及實驗上的加以確定，醫生們其次必須決定適當的抗生素。此，醫生們對於通常所遭遇到的病原菌，必須有足夠的執業知識去瞭解不同的抗生素之抗菌活性。種知識可在許多教科書或期刊雜誌，如 *Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 中獲得。然而，在抗生素的感受性方面亦有有意義上的不同，此種不同足夠影響抗生素的選擇。如，在某一地區，若葡萄球菌對於Methicillin 耐受性具有很高的發生率，則對於葡萄球菌病之經驗的療法，將較適宜選用 Vancomycin 不適宜選用如Methicillin 之能耐青黴素酶 (penicillinase) 的 Penicillin 或 Cephalosporin 因此醫師們對於各種抗生素必須有地區性的知識。

除了在體外的敏感性試驗之外，亦有許多因素必須被考慮，以確保對於感染症施行化學療法。經常被考慮之藥物的因素為：

1. 此藥物是否必須具有殺菌性，或僅有抑菌性即足夠？

一般而言，具有殺菌效力的藥物較好。對於大多數的感染，若病人本身具有正常的防衛，則制菌性與殺菌性抗生素同樣有效。此外為心內膜炎及腦膜炎。

此外，若病人罹患顯著的白血球缺乏症，須投與殺菌性抗生素，因為白血球對於細菌許多黴菌的感染，具有很重要的宿主防衛功能。白血球缺乏時，此種防衛功能亦明顯地減弱。

2. 必須使用單一藥物或幾種抗生素併合投與呢

有許多理由必須幾種抗生素併用，例如在肺結核的治療中，必須幾種抗生素併用，以延緩抗藥性菌種的產生。

對於多種細菌的混合感染亦必須幾種抗生素併用，例如，對於腹部的敗血症之治療必須以 Clindamycin 併用氨基配醣體類抗生素 (Aminoglycosides) 以對於厭氧菌 (Anaerobes) 及腸管內的格蘭氏陰性桿菌提供有效的治療。

然而，必須強調的是大多數關於肺、腎、腦膜、心、骨頭及關節的感染，都只是單一病原的感染。在此種情形，抗生素併用的主要目的是在感染的治療中，加強藥物的治療效能 (Efficacy)。最典型的例子為 Penicillin G 與氨基配醣體類抗生素，如 Streptomycin 或 Gentamicin 併用，以治療腸球菌性心內膜炎。相似地，在白血球缺乏症的病人，抗假單胞菌的 Penicillin 與抗假單胞菌的氨基配醣體類抗生素併用，能夠加強對於假單胞菌感染的治療效果。

迄今為止抗生素併用之最可能的原因是為了在還沒有培養出確定的致病原之前，能將可能的致病原全部涵蓋，然而，此種目的的併用在未來將逐漸減少，因為製藥工業已逐漸地發展出具有廣範圍的治療效果之抗生素。

3. 在抗生素的選用方面亦必須注意此藥是否能穿過進入感染的部位。

此對於大多數的感染位置，並非是主要的問題，因為供應組織的微血管具有孔道，能迅速地允許藥物通過進入感染的部位。提供血清內足夠的濃度通常能確保有足夠的濃度抵達感染的位置，然而，在體內有某些位置，如中樞神經系統及眼睛中的微血管，則缺乏通常的孔道。為了使抗生素能充分地穿過這些地區，必須是脂溶性，才能使藥物穿過微血管膜。

有一些抗生素，即使在發炎的情況，亦很難穿過至腦脊髓液中，例如氨基配醣體類抗生素，Cephalosporins 及 Clindamycin。

疾病的狀態亦能影響藥物抵達感染位置的能力。例如，腎功能衰竭的病人，在以抗生素治療尿道感染時，能夠抵達尿中的濃度將明顯地減少，在嚴重腎衰竭的病人，nitrofurantoin, doxycycline 及 minocycline 之尿中濃度將低於能抑制通常的尿道致病原之最低濃度 (Minimum inhibitory concentration, MIC)，反之，Aminopenicillins, Cephalosporins 及 trimethoprim - Sulfamethoxazole 則能在尿毒症之病人之尿中提供治療上的濃度。

4. 最後必須被考慮之主要藥物因素為藥物產生毒性的可能性。不良反應的發生率是依賴許多宿主因素，如年齡、遺傳上的素質、先前對藥物的過敏、不明的疾病狀態及藥物之併用療法 (藥物的相互作用)。對於每一種宿主因素之數個例子，被綜合整理在表 V。抗生素與其他藥物的相互作用所造成的毒性亦非常受重視，如表 VI 所見，分別說明如下：

- (a) Chloramphenicol 投與之後，必須在肝臟內經由 Glucuronyl transferase 的作用，形成結合型 (Conjugated form) 之 Chloramphenicol glucuronide，然後由腎臟排泄，此種排泄的能力與年齡有關，新生嬰兒無足夠的 Glucuronyl transferase，因此 Chloramphenicol 不能與 Glucuronic acid 結合，而新生兒的腎臟又不足以有效地排泄未結合型 (Unconjugated form) 之 Chloramphenicol，因此早產兒或新生兒在出生頭幾天，若投與 Chloramphenicol，可能產生致死性的灰色症狀 (Gray baby syndrome)，主要有血管運動的虛脫 (Vasomotor collapse)、腹部膨脹、腹瀉、迅速而不規則的呼吸，且會進展至肌肉弛緩 (Flaccidity)、皮膚呈灰白色，且會出現體溫過低 (Hypothermia) 的現象。
- (b) Isoniazid 引起肝炎的發生率亦與年齡有關，上了年紀的人發生率最高。
- (c) 遺傳上的因素亦能使某些病人更容易感受到毒性。例如，缺乏葡萄糖—6—磷酸鹽脫氫酵素 (Glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD

表V 能使毒性加強之宿主的因素

宿主的因素	抗 生 素	結 果
年 齡	Chloramphenicol	會在新生兒造成灰色症狀
	Tetracycline	會使小孩子的牙齒染色
	Isoniazid	會在成人造成肝炎
遺傳上的素質	Sulfonamide + Nitrofurantoin	在G6PD缺乏症的病人會造成溶血現象
先前對藥物過敏	Penicillins 及 Cephalosporins	交互反應
腎 病	Tetracycline	氮質血症及肝毒性
	Nitrofurantoin	神經病變
	Cephaloridine	腎功能受損
	Nalidixic acid	代謝性酸中毒
肝 病	Tetracycline	肝毒性
	Erythromycin	肝毒性
	Isoniazid	肝毒性
	Rifampin	肝毒性
懷 孕	Tetracycline	肝毒性+牙齒染色
	Sulfonamides	核黃疸
	Metronidazole	突變→畸型兒

的)的病人，更容易感受到某些氧化型的抗生素，如Nitrofurantoin及Sulfonamides所引起的溶血作用。

- (d) 先前曾經對某些抗生素過敏的人，亦可能影響抗生素的選用，雖然Cephalosporins與Penicillin之交互反應的發生率相當低，但是任何曾經對Penicillin發生變態反應性反應(Anaphylactic reaction)的病人，在投與Cephalosporin時，必須極為小心。
- (e) 有許多種疾病的狀態有加強毒性的危險，較重要者為那些能影響抗生素的排除之疾病，如腎衰竭及肝功能不良。腎衰竭者將會影響那些必須經由腎臟排除的藥物。這些藥物包括氨基配醣體類抗生素，數種Cephalosporins, Carbenicillin, ticarcillin, Vancomycin及flucytosine，這

些藥物在腎衰竭時仍然能夠被使用，但劑依腎衰竭的程度作適宜的調整。在腎病時某些藥物的毒性會增加，必須被避免投與，tetracyclines (除doxycycline以外) 功能受損的病人，產生抗合成代謝的作用(anabolic effect)，而會更進一步地造成症(Agotemia)。因此在腎衰竭的病人須投與tetracyclines類，應投與doxycycline。其他必須避免在有意義的腎衰竭時投與被列於表V。在不明的肝功能不良之病人數種抗生素會增加肝毒性，這些藥物包括acycline, erythromycin, isoniazid, rifampin。Tetracycline通常能夠被避免用其他抗生素，但其他種藥物時常仍然應用於特殊的感染，如Legionnaire症及肺結核。

些藥物如同 Clindamycin 及 Chloramphenicol，在使用於肝功能受損的病人時，劑量必須適度地減少，因為這些藥物主要是在肝臟內排泄或解毒。

Tetracycline，Sulfonamides 及 metronidazole 在懷孕時必須避免投與，在懷孕時投與大劑量的 Tetracycline，不僅會在胎兒造成肝毒性，而且會在胎兒的牙齒造成染色及琺瑯質發育不全。在接近分娩時投與 Sulfonamides，可能自結合位置取代膽紅質 (Bilirubin)，而造成高膽紅質血症 (Hyperbilirubinemia)，並因而形成核黃疸。Metronidazole 會引起突變，而可能

造成畸形兒。

與抗生素有關之兩種不同型式之藥物的相互作用，可能導致藥物的毒性，第一種型式為抗生素可能自結合位置取代藥物或抑制它的代謝，因而加強此藥物的活性，主要的例子為與 Chloramphenicol 及 Sulfonamides 之藥物的相互作用，在第二種型式的相互作用中，抗生素或增加藥物的代謝，或使不活性化，結果使藥物的藥理作用減弱。Rifampin 能誘導肝微粒酵素，而會加強數種藥物的代謝。Rifampin 之此種刺激酵素誘導的結果，可能會在投與口服避孕藥的病人，造成不希望的懷孕。

直接的相互作用之典型的例子為 Tobramycin

表 VI 藥物的相互作用所造成的毒性

藥 物	抗 生 素	結 果
Methotrexate	Sulfonamides	骨髓抑制
Phenytoin	Sulfonamides	Phenytoin 的毒性
	Chloramphenicol	
Tolbutamide	Isoniazid	
	Sulfonamides	低血醣症
	Chloramphenicol	
Warfarin	Rifampin	高血醣症
	Sulfonamides	出 血
	Chloramphenicol	
	Nalidixic acid	
	Metronidazole	
Barbiturates	Rifampin	抗凝血作用降低
	Sulfonamide	鎮 靜
	Chloramphenicol	
Methadone	Rifampin	禁斷症狀 (Withdrawal)
Cortisone	Rifampin	愛迪生氏症
口服避孕藥	Rifampin	懷 孕
Cyclophosphamide	Chloramphenicol	減少活性
Gentamicin 及 tobramycin	β - lactams	使氨基配醣體類 抗生素不活性化
Digoxin	腸管內的抗生素	Digoxin 的毒性

及 gentamicin 會被含有 β -lactam 環的抗生素，如 Carbenicillin 及 ticarcillin 不活性化；假如腎功能正常或只是稍微受損，則體內的不活性化並無意義。然而，對於有意義的腎功能異常之病人 carbenicillin 或 ticarcillin 會縮短此兩種氨基配醣體類抗生素的半衰期，因此必須縮短此兩種藥物的投藥間隔，Amikacin 並不會被這些含有 β -lactam 環的抗生素不活性化，因此在腎衰竭的病人，假如必須以氨基配醣體 (Aminoglycosides) 類抗生素加上 Carbenicillin 或 Ticarcillin，則 Amikacin 可能是最好的選用藥物。

IV 結論

在以上的討論中，我們曾以表格的形式整理出各種宿主的、藥物的及實驗上的因素能與抗生素相互作用並影響抗生素的選用，在瞭解這些因素之後，臨床醫生們更能找出可能的致病原，而在最少的毒性中去選用最有效的抗生素。

