



台灣 2018

# 肺炎診治指引

Taiwan Guidelines for the Management of Pneumonia



台灣 2018

# 肺炎診治指引

Taiwan Guidelines for the Management of Pneumonia

## 台灣感染症醫學會 序

肺炎是指肺部實質組織遭到微生物感染，導致發炎所產生的疾病。本病為最嚴重的呼吸道感染，也是臨床上極為常見的疾病，每年估計全球造成數千萬人死亡。在台灣，肺炎致死總數也逐步增加，進入國人十大死因的前三名。生活型態改變、空氣汙染、人口老化、免疫不全患者增加都有其貢獻。

由於疾病負擔的增加，臨床醫師也面臨愈來愈大的挑戰。肺炎的致病微生物種類眾多，如何在早期診斷肺炎、臆測可能致病原、挑選最適當的抗微生物藥劑、提供優質的支持及加護治療，影響肺炎病人癒後甚鉅。因此一個及時的肺炎診治指引極為重要。

有鑑於此，台灣感染症醫學會與台灣胸腔暨重症加護醫學會集合數十名臨床專家，歷經一年半，在多次會議之後終於完成 2018 年版的台灣肺炎診治指引，作為臨床醫師處理肺炎病人的重要根據。本指引除了肺炎診斷、治療外，也加入預防部分包括一般預防及疫苗預防。對於如何針對環境因素及利用現有流感、肺炎鏈球菌疫苗減少罹患肺炎亦有著墨。此外本指引不只包括成人，也將兒童肺炎列入，堪稱目前最完整的指引。

本指引除了台灣感染症醫學會與台灣胸腔暨重症加護醫學會外，也承蒙財團法人鄭德齡醫學發展基金會、財團法人謝維銓教授醫學文教基金會、財團法人李慶雲兒童感染暨疫苗發展醫學文教基金會的大力幫忙。在漫長的一年半中，最辛苦的三位當屬吳杰亮主任及李欣蓉主任與曾健華醫師。沒有他們全力投入，今天不會有 2018 年版台灣肺炎診治指引的問世，本人謹代表台灣感染症醫學會致謝。

台灣感染症醫學會 理事長

**黃立民**

2018 年 7 月 10 日



## 台灣胸腔暨重症加護醫學會 序

肺炎是國人十大死因第三位，在全民健保的資料統計，每年用於肺炎診療的醫療費用超過一百三十億，是台灣國民健康的重要課題。台灣胸腔暨重症加護醫學會的會員達 1500 人，服務於各層級醫療機構，是肺炎醫療照護擔負第一線的角色，歷年來學會建構肺炎疾病的照護、教育、和研究平台，積極引領醫療人員持續學習成長，讓臨床醫師可以提供全民最優質的肺炎醫療照護，這是我們學會的宗旨，也是必要承擔的社會責任。

國際上許多國家均發展肺炎相關的準則，提升肺炎治療的品質。回顧過去，台灣胸腔暨重症加護醫學會和台灣感染症醫學會在 2001 年首次聯合制定肺炎治療準則，並在 2007 年重新改版，迄今已有十年。期間已累積相當多新的國內外文獻。在 2017 年初，前理事長余忠仁教授有鑒於系統性整理肺炎新知的重要性，因此與財團法人鄭德齡醫學發展基金會和台灣感染症醫學會共同發起製作新版的台灣肺炎臨床診療指引。我在 2017 年底接任理事長，完全認同編撰新指引的價值與責任，在所有新任的理監事一致同意下，全力支持此一指引的完成。

指引編製期間，執行編輯吳杰亮醫師和李欣蓉醫師的共同規劃下，109 位胸腔重症與感染症專家齊力收集資料、考證、分析整理撰寫，在歷時 18 個月的艱鉅任務後，終能讓這部指引順利付梓，在此代表學會感謝參與編撰的全體醫師和幕後行政團隊的大力付出。

隨著社會環境、病原菌、藥物、預防、診斷等持續演進，肺炎的診治未來仍然充滿挑戰。健保的肺炎診治支付制度仍須改善，本土的研究更需要鼓勵與挹注能量。從這次新的肺炎診治指引完成，深感建立常態性的肺炎研修團隊，引領醫療照護品質提升的必要性，台灣胸腔暨重症加護醫學會將持續結合各方力量，在肺炎診療及研究領域創造新未來。

台灣胸腔暨重症加護醫學會 理事長

**林孟志**

2018 年 7 月 10 日



## 財團法人鄭德齡醫學發展基金會 序

在現代醫學領域內，為提高醫療品質，使病人得到更好之照顧，集合各專家及菁英，針對該地區之特殊問題，透過文獻查證與實證醫學方法舉辦「共識會議」，以制定診斷與治療指引準則，先進國家行之有年，但由於國內與國外之醫療環境不同，且國外所制定之指引準則並不一定完全適用於國內。有鑒於此，台灣感染症醫學會與財團法人鄭德齡醫學發展基金會、財團法人謝維銓教授感染醫學文教基金會及財團法人李慶雲兒童感染暨疫苗發展醫學文教基金會共同於1999年第一次制定「台灣地區肺炎抗微生物製劑治療準則」，且於2006年重新修正，當時並不包括診斷指引準則，且未經實證醫學方法印證。隔年2007年台灣胸腔暨重症加護醫學會與台灣感染症醫學會合作經由文獻查證共同撰寫「台灣肺炎臨床診療指引」，內容包括診斷與治療的指引準則。

十年後的今天，肺炎仍是國人健康的議題，隨著人口老化更顯重要，雖然醫療科技的進步日新月異，特別是分子生物技術的進步，但肺炎診斷方法仍有其侷限，特別是確定肺炎的致病菌，肺炎的診斷更具挑戰；再加上多重抗藥性菌株的出現及全新抗微生物劑的發展及上市緩慢，再再考驗第一線醫師治療肺炎的選擇。2017年財團法人鄭德齡醫學發展基金會再度提議與兩個學會攜手合作規劃啟動專家共識會議，歷經一年半，共同於2018年完成此「台灣肺炎診治指引2018年」。此次指引內容幾乎完全更新過去的指引準則，包括肺炎的定義，除了傳統的社區型肺炎、院內型肺炎及兒童肺炎外，更加入呼吸器相關、健康照護相關及呼吸照護病房相關肺炎；除了原有的固有致病菌，尚包括特殊致病菌；除了原有的診斷方法外，尚加入最新的抗原及分子生物學診斷方法；除了原有的抗微生物治療外，更包括肺炎的感染控制，預防及疫苗注射等。特別是制定過程完全依據文獻查證及實證醫學方法完成共識。

最後財團法人鄭德齡醫學發展基金會感謝二位負責人吳杰亮主任與李欣蓉主任及胸腔科與感染科共109位專家及多位基金會、兩個醫學會的行政人員參與，沒有您們的熱心參與，此指引無法呈現在各位前面。

財團法人鄭德齡醫學發展基金會 董事長

**劉俊鵬**

財團法人鄭德齡醫學發展基金會 董事

**劉永慶**

2018年7月15日

# 目錄

序一 .....	1
序二 .....	2
序三 .....	3
前言 .....	4
肺炎指引歷程及編輯紀要 .....	8
方法實證分級方法 .....	9
準則注意事項 .....	11
簡寫及中英文專有名詞對照表 .....	13
<b>第一章 肺炎定義</b>	
肺炎定義 .....	22
<b>第二章 社區型肺炎</b>	
常見菌種 .....	25
免疫不全宿主、特殊病原菌.....	29
診斷措施（一）： 臨床、放射線、血液、尿液檢查 .....	42
診斷措施（二）：呼吸道檢體 .....	51
治療評估及診斷流程 .....	58
預防：一般預防 .....	66
預防：疫苗 .....	74
經驗性治療 .....	84
已知病原菌治療和降階 .....	92
特殊病原菌之治療 .....	100
健康照護相關肺炎治療 .....	108

# 目 錄

## 第三章 院內型肺炎

常見菌種及流行病學 .....	117
診斷措施（一）： 臨床、放射線、血液、尿液檢查 .....	133
診斷措施（二）：呼吸道檢體 .....	145
治療評估及診斷流程 .....	152
預防 .....	156
經驗性治療 .....	168
已知病原菌治療和降階 .....	171

## 第四章 兒童肺炎

流行病學 .....	175
經驗性治療 .....	176
已知病原菌治療 .....	180

## 表格和圖表列表

表格	標題
一	2017 年長期照顧機構分類與收治狀況
二	台灣肺炎診治指引 2018 年撰寫歷程及里程時間表
三	文獻研究方法證據等級判定之升級降階因素
四	GRADE 證據等級之定義
五	GRADE 方法文建議強度判定的定義
六	近期發表之國際肺炎指引列表
2.1.	不同病原菌臨床特徵
2.2.1.	免疫不全之宿主易感染之特殊病原菌
2.2.2.	肺囊蟲肺炎感染之危險因子
2.2.3.	肺囊蟲肺炎診斷方式

# 表格和圖表列表

表格	標題
2.2.4.	類鼻疽肺炎診斷方法
2.3.1.	CURB65 診斷項目與嚴重度評估
2.3.2.	退伍軍人症診斷方法
2.5.1.	社區型肺炎治療失敗的原因
2.5.2.	病史與相關病原
2.7.1.	社區型肺炎經驗性抗生素建議
2.7.2.	社區型肺炎已知菌種抗生素建議
2.7.3.1.	流感肺炎建議用藥、劑量與療程
2.7.3.2.	肺囊蟲肺炎 (PCP) 治療說明與建議
2.7.3.3.	巨細胞病毒 (Cytomegalovirus) 肺炎治療說明與建議
2.7.4.	健康照護相關肺炎的定義及抗微生物製劑治療
3.1.1.	2007 年至 2016 年醫學中心加護病房肺炎之感染菌種排名
3.1.2.	2007 年至 2016 年區域醫院加護病房肺炎之感染菌種排名
3.1.3.	各個多重抗藥菌種的危險因子
3.2.1.	臨床肺部感染指數 (Clinical pulmonary infection score, CPIS)
3.2.2.	以 VAC, IVAC, VAE-VAP 來偵測傳統 VAP 的效能
3.6.1.1	感染多重抗藥性細菌肺炎之危險因子
3.6.1.2.	經驗性抗生素使用建議
3.6.2.1.	針對性抗生素使用建議
4.1.	住院準則
4.2.	呼吸窘迫的徵象
4.3.	兒童社區型肺炎經驗性口服抗生素治療 (適用於門診病患)
4.4.	兒童社區型肺炎住院病人經驗性抗生素治療
4.5.	兒童社區型肺炎已知病原菌之治療
4.6.	兒童抗生素劑量建議
圖表	標題
一	台灣從社區到醫療的照護機構系統
二	台灣健康照護系統下的肺炎分類
2.5.1.	社區型肺炎診斷流程
2.5.2.	社區型肺炎初始治療失敗診斷處置建議
2.7.3.	造血幹細胞移植病人 CMV 先發治療 (preemptive therapy) 擬定治療策略之決策原則。
3.1.1.	2010 年醫學中心加護病房院內型肺炎菌種
3.1.2.	2015 年醫學中心加護病房院內型肺炎菌種
3.1.3.	台灣院內型肺炎菌種與歐美監測的比較
3.4.1	院內型肺炎及呼吸器相關肺炎 (HAP/VAP) 診斷流程及處置



# 前言





## 前言

本節說明台灣肺炎治療指引發展歷史，和本指引的編輯記要。台灣的醫療照護機構在全民健保制度與長照政策下，相對於歐美等國家，醫療與健康照護有其特殊性，闡述肺炎的診治架構，與應用本指引注意事項。

主編：吳杰亮，李欣蓉，曾健華

### 一、前言

#### (一) 肺炎是國人健康重要的議題

肺炎是常見的下呼吸道感染，也是國人十大死因之一，死亡原因排序，肺炎由民國100年的第五位，上升到民國105年的第三位<sup>1</sup>。根據105年全民健康保險醫療統計，105年肺炎之全民健保就診人數為1,008,959人，每十萬人口就診率為4,291人，男性為4,360人，女性為4,221人；各年齡組就診率以0-14歲者之11,331人為最高<sup>2</sup>。但是從醫療費用來分析，民國105年全民健保肺炎總醫療費用約133億，其中67%的費用支付在大於65歲以上的肺炎病人，他們佔所有肺炎人數的25%，隨著人口老化這現象將更加明顯<sup>3</sup>。

#### (二) 肺炎診治的挑戰

雖然醫療科技日新月異，診斷方法和抗生素的進步，疾病預防與疫情監控更加縝密，但是各地區的細菌流行及抗藥性情形不盡相同，不同環境的肺炎即使相同的細菌，抗藥的表現也可能不一樣。加上流感或新興的呼吸道感染（如MERS，禽流感等），疫苗注射的發展，健康照護制度醫療機構的特殊性，人口結構老化等因素，肺炎的診斷、治療、和預防仍是一項挑戰。

#### (三) 肺炎診治指引發展的必要性

為提升肺炎治療的品質與改善治療的成果，許多國家發展肺炎相關的準則，台灣胸腔暨重症加護醫學會和中華民國感染症醫學會在2001年聯合制定肺炎治療準則，並在2007年重新改版，迄今已有十年。期間已經累積大量肺炎相關的文獻，根據Pubmed的資料統計，以pneumonia在標題和摘要中出現肺炎關鍵字的文章，從2007年的4,187到2017年的7,435篇，十年來累積的文章共63,493篇，其中出現台灣的有567篇。

有關肺炎的分類爭議（如Healthcare associated pneumonia, HCAP）、抗生素使用的原則、免疫不全病人伺機性感染、氣管鏡導引侵襲性檢查的應用、生物標記的角色、分子生物診斷的導入、感染管制觀念的進步等，對肺炎的診治已產生顯著的改變。

近期也有一些重要的肺炎指引發表，例如2014年英國針對社區型肺炎與院內型肺炎、2016年中國發表社區型肺炎、2016年美國發表院內型和呼吸器相關肺炎，2017年南非發表社區型肺炎，2017年歐洲發表院內型和呼吸器相關肺

炎。因地域及國情產生醫療健康照護制度不同，細菌流行及抗藥性差異，各國制定的指引並不完全相同，台灣也應根據自己的特性與實證的資料，進行肺炎準則的更新。

## 二、台灣醫療與健康照護制度

### (一) 全民健保制度，提供民眾方便的就醫服務

自1995年台灣由政府主導的單一全民健康保險制度已經歷22年。目前全民健保納保率已達99.6%，醫療院所特約率亦高達93%<sup>4</sup>。到2016年的統計，全國診所數21,894家，西醫醫院485家，每日總門診量404,930，病床總數133,499張，平均佔床率72.2%。其中慢性呼吸照護病房5807床，平均佔床率81.1%，收治長期呼吸器倚賴的病人。醫院血液透析床9,545床，診所有8,935床，一年總血液透析人次5,714,883。一般護理之家511家，39,132床，佔床率78.7%。居家護理所共547家，當年度新收案人數達46,379人<sup>5</sup>。

### (二) 高齡長照與醫院的緊密關係

2017年統計全國人口數23,571,227，大於65歲的老年人口數3,268,013<sup>6</sup>。高齡人口佔率高達13.86%的高齡社會。因應高齡化的社會，2016年政府頒布長期照顧十年計畫2.0<sup>7</sup>，也針對重度失能者提供長期照顧機構服務之規劃。根據老人福利法頒布的老人福利機構設立標準，長期照顧機構依收住民特性分類如下：一、長期照顧機構：分為下列三種類型：（一）長期照護型（二）養護型（三）失智照顧型。二、安養機構。三、其他老人福利機構。而民眾在這些長期照顧機構、護理之家和各級醫院間接受照護的關係複雜（圖一）。

表一、2017年長期照顧機構分類與收治狀況

分類	住民特性	家數	實際住民數
長期照護型	以罹患長期慢性病，且需要醫護服務之老人為照顧對象	49	2018
養護型	以生活自理能力缺損需他人照顧之老人或需鼻胃管、導尿管護理服務需求之老人為照顧對象	1030	42964
失智型	以神經科、精神科等專科醫師診斷為失智症中度以上、具行動能力，且需受照顧之老人為照顧對象	1	64
安養機構	以需他人照顧或無扶養義務親屬或扶養義務親屬無扶養能力，且日常生活能自理之老人為照顧對象。	20	5088

參考資料：一、老人福利機構設立標準<sup>8</sup>，中華民國101年12月3日修正之條文，自101年7月31日施行。  
二、106年衛生福利部統計處長期照顧統計<sup>9</sup>。

圖一、台灣從社區到醫療的照護機構系統

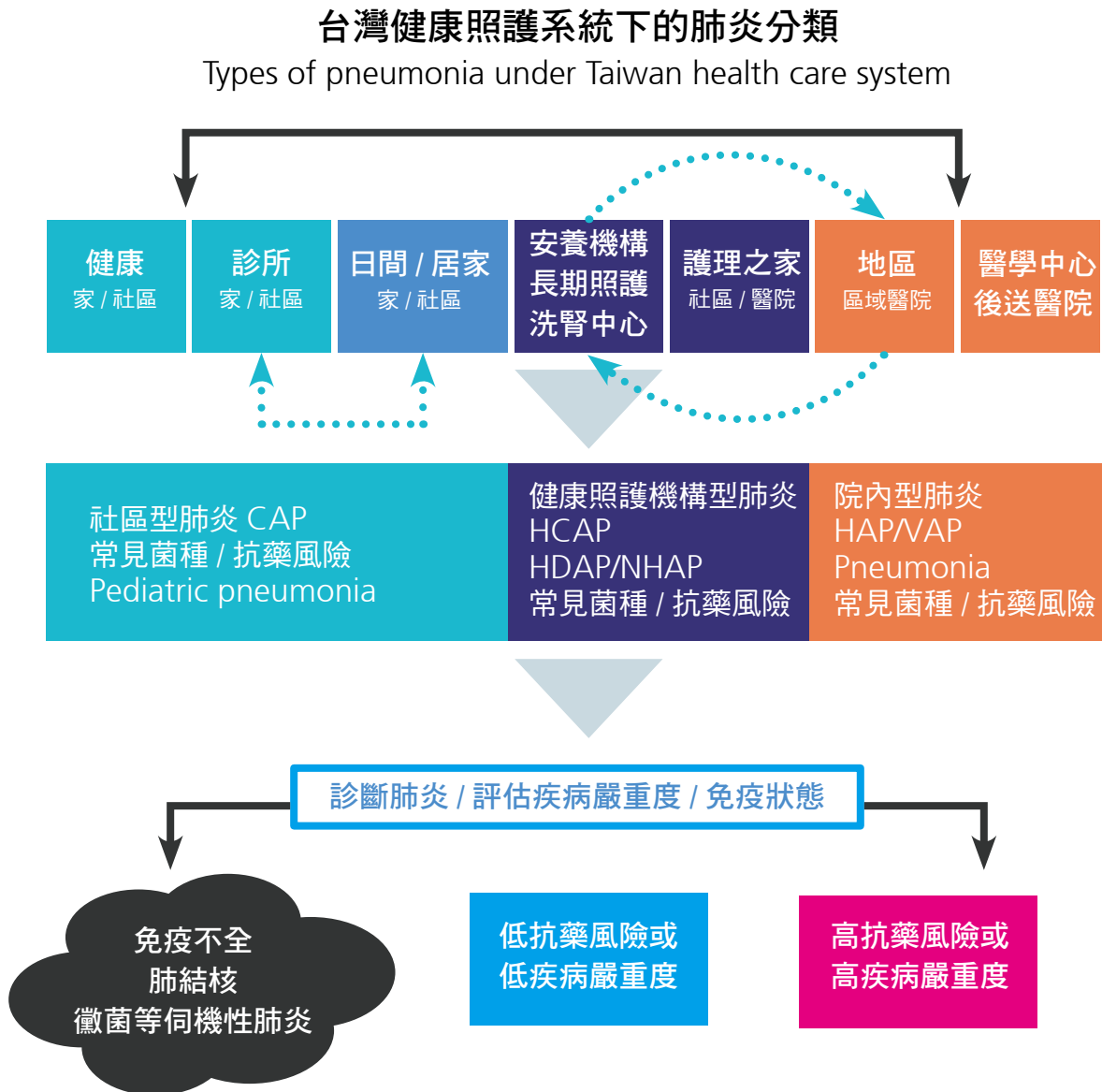
台灣從社區到醫院的健康照護機構系統  
Taiwan health care system from community to hospital



### 三、肺炎診治架構

2007年台灣肺炎診治指引，肺炎分社區型肺炎(CAP)與院內型肺炎(HAP)，呼吸器相關肺炎(VAP)與健康照護相關肺炎(HCAP)則合併於院內型肺炎討論，摘要描述其風險因子。迄今累積更多國內外對健康照護相關肺炎的文獻，考量台灣特有的全民健康保險系統及長期照護機構的普及和醫療資源頻繁使用情形，特別將健康照護相關肺炎(HCAP)的概念保留於本治療指引，進一步闡述血液透析相關肺炎(HDAP)與安養中心相關肺炎(NHAP)，並專章說明其處置原則。另外台灣的健保制度有“全民健康保險呼吸器依賴患者整合性照護前瞻性支付方式”，將近6000位長期呼吸器倚賴的病患在呼吸照護病房照護，他們產生的肺炎不完全相同於院內的呼吸器相關肺炎，此次指引也加以列出說明（圖二）。

圖二、台灣健康照護系統下的肺炎分類



## 四、肺炎指引歷程及編輯紀要

「台灣肺炎抗微生物製劑治療準則」第一版於1999年由中華民國感染症醫學會(現台灣感染症醫學會)與財團法人鄭德齡醫學發展基金會、財團法人謝維銓教授感染醫學文教基金會和財團法人李慶雲兒童感染暨疫苗發展醫學文教基金會共同發表於微免與感染雜誌(*Journal of Microbiology, Immunology and Infection*)<sup>10</sup>。而後2001年與台灣胸腔暨重症加護醫學會發表修正版本，2007年再次更新為英文版發表於微免與感染雜誌<sup>11</sup>，但僅限於治療建議。同年由台灣胸腔暨重症加護醫學會和台灣感染症醫學會合作撰寫「台灣肺炎臨床診療指引」中文版第一版，以本土專家共識、會議結論及參考國內外準則為主，由國家衛生研究院出版。2017年財團法人鄭德齡醫學發展基金會提議，兩個學會再次攜手合作，共同撰寫「台灣肺炎診治指引2018年」中文版第二版。在兩個學會的現任與前任理事長支持與指導，執行編輯規劃，邀請胸腔科和感染科共109位專家分為20小組，參酌國際準則，秉持本土化精神，回顧期間台灣流行病學及發表文獻，並利用modified GRADE文獻查證與實證方法完成撰寫，同心協力完成查證、撰寫、和校編。歷經一年半，終於在經過三次專家會議及無數次小組會議，在2018年8月大功告成(指引歷程及里程時間見表二)。

在同期間，由台灣感染症醫學會委託財團法人鄭德齡醫學發展基金會成立第四屆「台灣抗微生物製劑使用實證醫學準則制定建議工作小組」(The GREAT Working Group: Guidelines Recommendations for Evidence-based Antimicrobial use in Taiwan)進行撰寫「台灣肺炎抗微生物製劑治療準則」第三版英文版，即將發表於微免與感染雜誌。相關資料也合併於本治療指引，讓「台灣肺炎診治指引2018年」中文版第二版更加完備。

表二、台灣肺炎診治指引 2018 年撰寫歷程及里程時間表

2017.03.13	台灣胸腔暨重症加護醫學會理事長和台灣感染症學會理事長交付任務
2017.03.16	雙學會窗口負責人開第一次籌備會議進行規劃
2017.05.13	台灣胸腔暨重症加護醫學會和台灣感染症學會擬定初步共識計畫執行模式
2017.05.31	規劃章節及初步人選(20小組，主副編及校編40人，編著69人)
2017.06.30	完成章節分配、確定主編、副主編
2017.07.24	兩學會理事長確認邀聘各章節名單
2017.07.28	台灣胸腔暨重症加護醫學會理監事會報告通過執行
2017.08.27	第一次啟動會議暨專家會議
2017.09.29	台灣感染症醫學會理監事會議報告通過執行
2018.02.03	第二次專家會議
2018.05.12	及 2018.05.26 兩次核心總編會議校編
2018.07.07	第三次專家會議
2018.10	指引送台灣胸腔暨重症加護醫學會和台灣感染症學會審核通過後發表

## 五、文獻查證與實證方法

### (一) 證據等級判定<sup>12</sup>

1. 本指引利用 GRADE 工作小組 (GRADE Working Group) 發展的 GRADE 方法進行證據等級判定，除了參考國外相關肺炎指引的評讀結果，亦利用 GRADE pro GDT 線上軟體 (<http://grade.pro.org/>) 進行資料處理。
2. 針對臨床問題進行文獻回顧後，將符合臨床問題的文獻分別進行評讀，將評讀結果以表格整併。根據研究方法、偏倚風險以及所有相關文獻結果的一致性等，依表三將此問題的實證證據分為四級。

表三、文獻研究方法證據等級判定之升級降階因素

研究方法	預設證據等級	降級因素	升級因素
隨機對照實驗	A- 證據品質高	1. 偏倚風險 2. 不一致性 3. 不直接性	1. 結果顯著 2. 干擾因素是否可能改變效果
觀察性研究	C- 證據品質低	4. 不精確性 5. 發表偏倚	3. 證據顯示存在劑量 - 效應關係

3. 若採用之研究方法為隨機對照實驗 (Randomized control trial, RCT)，則一開始的證據等級會被預設為「A-證據品質高 (A-High)」，再依照升、降級因素進行後續判定；若採用之研究方法為觀察性研究 (Observational study)，則一開始的證據等級會被判定為「C-證據品質低 (C-Low)」，再依照升、降級因素進行後續判定。
4. 升級因素包含下列三種：
  - (1) 結果顯著 (Large Effect)，證據等級可視狀況上升1~2 級；
  - (2) 干擾因素是否可能改變效果 (All Plausible Confounding)，證據等級可上升1 級；
  - (3) 證據顯示存在劑量-效應關係 (Dose Response)，證據等級可上升1級。
5. 降級因素包含下列五種：
  - (1) 偏倚風險 (Risk of Bias)，證據等級可視狀況下降1~2 級；
  - (2) 不一致性 (Inconsistency)，證據等級可視狀況下降1~2 級；
  - (3) 不直接性 (Indirectness)，證據等級可視狀況下降1~2 級；
  - (4) 不精確性 (Imprecision)，證據等級可視狀況下降1~2 級；
  - (5) 發表偏倚 (Publication of Bias)，證據等級可視狀況下降1~2 級。
6. 綜合降級因素及升級因素後，可判定出最終的證據等級；各證據等級之定義如表四。

表四、GRADE 證據等級之定義

等級	定 義
A- 證據等級高	我們非常有把握估計值接近真實值。
B- 證據等級中	我們對估計值有中等把握；估計值可能接近真實值，但也有可能差別很大。
C- 證據等級低	我們對估計值的把握有限；估計值可能與真實值有很大差別。
D- 證據等級很低	我們對估計值幾乎沒有把握；估計值與真實值極可能有很大差別。

## (二)建議形成方法<sup>12</sup>

1. 依上述標準決定證據等級後，會一併考慮資源耗用、藥效與副作用平衡、病人偏好與價值觀等因素，並進而擬定臨床建議、確立該建議的強度。除了參考國外指引的建議，本指引專家也納入台灣國情等因素，給予建議等級的判定。
2. 本指引依照GRADE 方法進行建議強度的判定：建議強度指建議被實施後帶來的利弊差別。其中“利”包括降低發病率和病死率，提高生活品質和減少資源消耗等；“弊”包括增加發病率和病死率、降低生活品質或增加資源消耗等。
3. 建議強度分為強、弱兩個等級，其定義詳見下表。

表五、GRADE 方法文建議強度判定的定義

建議強度	定 義
1- 強烈建議	明確顯示介入措施利大於弊（進行此介入措施為強烈建議），或明確顯示介入措施弊大於利（不進行此介入措施為強烈建議）。
2- 弱建議	大致上可顯示介入措施利大於弊（進行此介入措施為弱建議），或大致上顯示介入措施弊大於利（不進行此介入措施為弱建議）；但仍可能存在不確定性。

## (三)呈現方式

1. 本指引於各章節會將該章節之重要臨床建議以表格方式重點呈現。其中，「GRADE 建議等級」為該臨床建議經GRADE 方法而判讀出的證據等級和建議強度資訊彙整，例如：1A 代表該臨床建議為強烈建議且證據等級高，2D 則代表該臨床建議為弱建議且證據等級很低；「臨床建議內容」則會以明確的敘述性語句呈現本指引所提出之建議內容；「參考文獻」則會以該建議內容所依據的參考文獻於該章節末頁所提供之參考文獻列表中的文獻編號呈現。本臨床建議表格之呈現方式乃經過各位專家於會議中討論及表決後所決定的。



2. 針對沒有太多文獻證據，但臨床專家因臨床需要強烈建議且有明確執行對象與方法時，標註為Good practice。一般用於臨床情境的經驗傳承，例如“疼痛治療時，須多考慮Non-opioid的使用”；“心衰竭病患的初始評估須包含日常活動功能評估等”<sup>13</sup>。

#### (四)參考文獻

近期也有一些重要的肺炎指引發表，列表六。因地域及國情產生醫療健康照護制度不同，細菌流行及抗藥性差異，各國制定的指引並不完全相同，台灣也應根據自己的特性與實證的資料，進行新的肺炎準則的更新。

表六、近期發表之國際肺炎指引列表<sup>14-18</sup>

發表年	國家	指引
2014	英國	Pneumonia Diagnosis and management of community- and hospital- acquired pneumonia in adults <sup>14</sup>
2016	中國	Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in adults: 2016 clinical practice guidelines by the Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association <sup>15</sup>
2016	美國	Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society <sup>16</sup>
2017	南非	South African guideline for the management of community-acquired pneumonia <sup>17</sup>
2017	歐洲	International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia <sup>18</sup>

## 六、指引應用注意事項

結合國內胸腔重症和感染症的專家，透過文獻的查證與專家的共同討論共識後完成指引。其目的是提供臨床醫師針對肺炎病人診斷、治療、與預防之參考。此指引所提供的實證與專家意見結合的診治原則，並不代表標準治療，亦不反對其他未被列入此指引而對病人適宜的治療方式。有關常見的菌種與抗藥性情形，仍建議機構或單位應持續累積收集自己的資料，作為治療的參考。依據此指引來治療病人並不能保證病人能得到良好的恢復。此指引的價值並不能取代臨床醫師的個人經驗，臨床醫師仍應依據個別病人的臨床狀況及臨床資料做出判斷，決定並採行對於個別病人最適合的治療方式。

## 七、參考文獻

1. 衛生福利部統計處. 台灣十大死因. <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/lp-3352-113.html> Accessed July 4, 2018.
2. 衛生福利部統計部. 中華民國105年度全民健康保險醫療統計年報. <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/lp-3734-113.html> Accessed July 4, 2018.
3. 衛生福利部統計處. 十大主要死因相關疾病戶籍縣市鄉鎮別就診統計. <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/cp-3748-39018-113.html> Accessed July 4, 2018.
4. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險簡介. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=F02F2F627FE4BEC4&topn=CDA985A80C0DE710](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=F02F2F627FE4BEC4&topn=CDA985A80C0DE710) Accessed Aug 2, 2018.
5. 衛生福利部統計處. 105年醫療機構現況及醫院醫療服務量統計. Accessed Aug 2, 2018.
6. 內政部. 內政部統計年報. [https://www.moi.gov.tw/files/site\\_stuff/321/2/year/year.html](https://www.moi.gov.tw/files/site_stuff/321/2/year/year.html) Accessed July 4, 2018.
7. 衛生福利部統計處. 105年醫療機構現況及醫院醫療服務量統計. <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/lp-3555-113.html> Accessed July 4, 2018.
8. 全國法規資料庫. 老人福利機構設立標準. <http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?PCode=D0050039> Accessed July 4, 2018.
9. 衛生福利部統計處. 長期照護統計. <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/lp-3550-113.html> Accessed July 4, 2018.
10. The Infectious Diseases Society of the Republic of China. Guidelines on antimicrobial therapy of pneumonia in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 1999;32(1):292-4.
11. Infectious Diseases Society Of Taiwan, Taiwan Society of Pulmonary Critical Care Medicine, et al. Guidelines on antimicrobial therapy of pneumonia in adults in Taiwan, revised 2006. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40(3):279-83.
12. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94.
13. Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schunemann HJ, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol* 2016;80(Dec):3-7.
14. Eccles S, Pincus C, Higgins B, et al. Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014;349:g6722.
15. Cao B, Huang Y, She DY, et al. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in adults: 2016 clinical practice guidelines by the Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association. *Clin Respir J* 2018;12(4):1320-60.
16. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Executive Summary: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63(5):575-82.
17. Boyles TH, Brink A, Calligaro GL, et al. South African guideline for the management of community-acquired pneumonia in adults. *J Thorac Dis* 2017;9(6):1469-502.
18. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). *Eur Respir J* 2017;50(3).

## 簡寫及中英文專有名詞對照表

簡寫	英文全文	中文
	adalimumab (Humira)	復邁
ALI	acute lung Injury	急性肺損傷
	alveolar pneumonia	肺泡性肺炎
	aminoglycosides	胺基糖苷類抗生素
ANC	absolute neutrophil count	嗜中性白血球細胞數目
	anthrax	炭疽病
ARDS	acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窘迫症候群
APIC	advisory board on immunization practices	台灣衛生福利部傳染病防治諮詢委員會預防接種組
ART	antiretroviral therapy	抗反轉錄病毒藥物治療
ATS	American Thoracic Society	美國胸腔醫學會
<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	鮑氏不動桿菌
<i>A. flavus</i>	<i>Aspergillus flavus</i>	黃麴菌
<i>A. fumigatus</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	薰煙麴菌
<i>A. nidulans</i>	<i>Aspergillus nidulans</i>	小巢狀麴菌
<i>A. niger</i>	<i>Aspergillus niger</i>	黑麴菌
<i>A. terreus</i>	<i>Aspergillus terreus</i>	土麴菌
<i>A. ustus</i>	<i>Aspergillus ustus</i>	曲麴菌
BAL	bronchoalveolar lavage	支氣管肺泡灌洗
BALF	bronchoalveolar lavage fluid	支氣管肺泡灌洗液
BL	$\beta$ -lactam	$\beta$ -內醯胺類抗生素
BL-FQ	$\beta$ -lactam with fluoroquinolone	$\beta$ -內醯胺類抗生素合併 氟諾酮類抗生素
BL-M	$\beta$ -lactam with macrolide	$\beta$ -內醯胺類抗生素合併 巨環內酯類抗生素
BMI	body mass index	身體質量指數
	bronchial aspirate	支氣管抽取液

## 簡寫及中英文專有名詞對照表

簡寫	英文全文	中文
BOOP	bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia	阻塞性細支氣管炎合併器質化肺炎
<i>B. anthracis</i>	<i>Bacillus anthracis</i>	炭疽桿菌
<i>B. holmesii</i>	<i>Bordetella holmesii</i>	博德氏菌
<i>B. pertussis</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	百日咳博德氏菌
<i>B. cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	洋蔥柏克氏菌
<i>B. pseudomallei</i>	<i>Burkholderia pseudomallei</i>	類鼻疽伯克氏菌
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>	白色念珠菌
<i>C. canimorsus</i>	<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	犬咬二氧化碳嗜纖維菌
CAP	community-acquired pneumonia	社區型肺炎
	carbapenem-resistant <i>Acinetobacter</i> spp.	碳青黴烯類抗藥不動桿菌
CA-MRSA	community-acquired methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	社區型抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌
CAPiTA	Community-acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults	社區型肺炎成人疫苗施打臨床試驗
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	疾病管制署
CFU	colony forming unit	菌落形成單位
CI	confidence interval	信賴區間
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institutes	臨床與實驗室標準協會
CMV	cytomegalovirus	巨大細胞病毒
	<i>Coccidioides</i>	球黴菌屬
	colistin	粘杆菌素
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性阻塞性肺病

## 簡寫及中英文專有名詞對照表

簡寫	英文全文	中文
CPIS	clinical pulmonary infection score	臨床肺部感染指數
CRE	carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i>	碳青黴烯類抗藥腸內菌屬
CR <i>E. coli</i>	carbapenem-resistant - <i>Escherichia coli</i>	碳青黴烯類抗藥 大腸桿菌氏菌
CRKP	carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i>	碳青黴烯類抗藥 肺炎克雷白氏菌
	certolizumab pegol (Cimzia)	欣膝亞
CRP	C-reactive protein	C-反應蛋白
CURB-65	confusion、urea、respiratory rate、blood pressure、age $\geq$ 65	肺炎嚴重度指數
CXR	chest X ray	胸部X光
	cholecystitis	膽囊炎
CrCl	creatinine clearance	肌酸酐清除率
<i>C. pneumophila</i>	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	肺炎披衣菌
<i>C. psittaci</i>	<i>Chlamydomphila psittaci</i>	鸚鵡熱披衣菌
<i>C. indologenes</i>	<i>Chryseobacterium indologenes</i>	產吶哞金黃桿菌
<i>C. burnetti</i>	<i>Coxiella burnetti</i>	貝氏考克斯菌
	cryptococcosis	隱球菌感染
	cryptococcal antigen	隱球菌抗原檢驗
<i>C. gattii</i>	<i>Cryptococcus gattii</i>	格特隱球菌
<i>C. neoformans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	新型隱球菌
DBP	diastolic blood pressure	舒張血壓
DFA	direct fluorescent antibody	直接螢光抗體
DS	double strength	雙倍劑量
EBUS	endobronchial ultrasound	支氣管內超音波
EBV	Epstein-Barr virus	EB病毒
EIA	enzyme immunoassay	酵素免疫分析

## 簡寫及中英文專有名詞對照表

簡寫	英文全文	中文
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫分析法
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	葉克膜 (體外循環維生系統)
	<i>Enterobacteriaceae</i>	腸道菌屬
	empyema thoracis	膿胸
	endocarditis	心內膜炎
EPIC study	Etiology of Pneumonia in the Community study	美國疾病管制局的社區型肺炎病原分析研究
ESBL	extended-spectrum $\beta$ -lactamase	廣效性內醯胺分解酶
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases	歐洲臨床微生物及感染症醫學會
	etanercept (Enbrel)	恩博
<i>E. meningoseptica</i>	<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	腦膜敗血伊莉莎白菌
<i>E. cloace</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	陰溝腸桿菌
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	大腸桿菌
FQ	fluoroquinolones	氟喹諾酮類抗生素
FDA	food and drug administration	食品藥物管理局
<i>F. tularemia</i>	<i>Francisella tularemia</i>	土倫法蘭西斯桿菌
G6PD deficiency	glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency	蠶豆症
	golimumab (Simponi)	欣普尼
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒性白血球聚落刺激因子
GM	galactomannan	半乳甘露聚糖
GVHD	graft versus host disease	移植物對抗宿主疾病
HAI	health-care associated infection	醫療照護相關性感染
HAP	hospital acquired pneumonia	院內型肺炎
	<i>Histoplasma</i>	荚膜組織漿菌

## 簡寫及中英文專有名詞對照表

簡寫	英文全文	中文
HIV	human immunodeficiency virus	人類免疫缺乏病毒
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	血液幹細胞移植
HSV	herpes simplex virus	單純疱疹病毒
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	流感嗜血桿菌
IBD	inflammatory bowel disease	發炎性腸道疾病
ICU	intensive care unit	加護病房
IDSA	Infectious Diseases Society of America	美國感染症醫學會
IF	immunofluorescence	免疫螢光法
IFA	indirect immunofluorescent staining	間接螢光染色
IHA	indirect hemagglutination assay	間接血球凝集法
IGRA	interferon- $\gamma$ release assay	丙型干擾素釋放檢驗
IL-12	interleukin-12	白血球介素-12
	interstitial pneumonia	間質性肺炎
IgM	immunoglobulin M	免疫球蛋白-M
INF- $\gamma$	interferon-gamma	丙型干擾素
IPD	invasive pneumococcal disease	侵襲性肺炎鏈球菌感染症
IVAC	infection-related ventilator-associated condition	呼吸器相關感染合併症
IVIG	intravenous immunoglobulin	靜注型免疫球蛋白
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase	克雷伯氏菌碳青黴烯酶
<i>K. oxytoca</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	產酸克雷伯氏菌
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脫氫酶
<i>L. pneumophila</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	嗜肺性退伍軍人桿菌
MAC	<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> complex	鳥及細胞內型分枝桿菌

## 簡寫及中英文專有名詞對照表

簡寫	英文全文	中文
	macrolide	巨環內酯
MDR	multidrug-resistant	多重抗藥性
MDRAB	multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	多重抗藥性鮑氏不動桿菌
MERS	Middle East respiratory syndrome	中東冠狀病毒呼吸症候
MIC	minimum inhibition concentration	最低抑菌濃度
mL	milliliter	毫升
	mold	霉菌
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	抗甲氧苯青黴素 金黃色葡萄球菌
MSSA	methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	抗甲氧苯青黴素敏感 金黃色葡萄球菌
<i>M. catarrhalis</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	卡他莫拉菌
<i>M. kansasii</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	堪薩斯分枝桿菌
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	結核分枝桿菌
	Mycoplasma	黴漿菌
NAAT	nucleic acid amplification test	核酸增幅檢驗
	nasal aspirate	鼻抽取液
	nasopharyngeal swab	鼻咽拭子
NDM	New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase	新德里金屬- $\beta$ - 內醯胺酶
NIPPV	non-invasive positive pressure ventilation	非侵襲性正壓通氣
NNIS	National Nosocomial Infection Surveillance	(美國) 全國院內感染監測
	<i>Nocardia</i>	奴卡氏菌
NPV	negative predictive value	陰性預測能力
NTM	nontuberculous mycobacteria	非結核分枝桿菌



## 簡寫及中英文專有名詞對照表

簡寫	英文全文	中文
OR	odds ratio	勝算比
	patchy pulmonary infiltrates	片狀肺侵潤
PCP	<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia	肺囊蟲肺炎
PCR	polymerase chain reaction	聚合酶連鎖反應
PCT	procalcitonin	前降鈣素
PCV13	pneumococcal conjugate vaccine 13 valent	13價肺炎鏈球菌結合型疫苗
PICU	pediatric intensive care unit	兒童加護病房
	plague	鼠疫
	post hoc analysis	事後比較分析
PPI	proton pump inhibitors	氫離子幫浦阻斷劑
PPV	positive predictive value	陽性預測能力
PPV23	pneumococcal polysaccharide vaccine 23 valent	23價肺炎球菌多醣疫苗
pro-ADM	proadrenomedullin	前腎上腺髓質素
PSB	protected specimen brush or protected sheath brush	保護性檢體刷拭術
PSI	pneumonia severity index	肺炎嚴重度指數
<i>P. marneffeii</i>	<i>Penicillium marneffeii</i>	馬氏青黴菌
	rapid antigen test	快速抗原檢測
RCT	randomized controlled trial	隨機分派臨床試驗
RT-PCR	real-time polymerase chain reaction	即時聚合酶連鎖反應
SARS	severe acute respiratory syndrome	冠狀病毒引起之嚴重急性呼吸道症候群
SBP	systolic blood pressure	縮收血壓
SDD	selective digestive tract decontamination	選擇性消化道減菌
SOD	selective oral decontamination	選擇性口腔減菌

## 簡寫及中英文專有名詞對照表

簡寫	英文全文	中文
	solid organ transplantation	實質器官移植
SS	single strength	單倍劑量
sTREM-1	soluble triggering receptor expressed on myeloid cells	可溶性髓樣細胞誘導受體第一型
<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>	粘質沙雷氏菌
<i>S. maltophila</i>	<i>Stenotrophomonas maltophila</i>	嗜麥芽窄食單胞菌
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	肺炎鏈球菌
	systematic review	系統性文獻回顧
	teicoplanin	壁黴素
	tetracycline	四環黴素
TMP-SMX	trimethoprim-sulfamethoxazole	
TNIS	Taiwan Nosocomial Infection Surveillance System	台灣院內感染監視資訊系統
	throat swab	喉拭子
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor-alpha	腫瘤壞死因子
TNF- $\alpha$ blocker	tumor necrosis factor-alpha blocker	腫瘤壞死因子阻斷劑
	toxoplasmosis	弓形蟲感染症
TPIDA	Taiwan Pediatric Infectious Diseases Consortium	台灣小兒感染症臨床試驗合作聯盟
VAC	ventilator-associated condition	呼吸器相關疾病
VAE	ventilator-associated event	呼吸器相關事件
	vancomycin	萬古黴素
VAP	ventilator-associated pneumonia	呼吸器相關肺炎
VAT	ventilator-associated tracheobronchitis	呼吸器相關氣管支氣管炎
	viral culture	病毒培養
VZV	Varicella zoster virus	水痘帶狀皰疹病毒
	Wegener's granulomatosis	韋格納肉芽腫

## 簡寫及中英文專有名詞對照表

簡寫	英文全文	中文
WHO	World health organization	世界衛生組織
XDRAB	extensively drug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	廣泛抗藥性鮑氏不動桿菌
	yeast	酵母菌
<i>Y. pestis</i>	<i>Yersinia pestis</i>	鼠疫桿菌
	zygomycoses	接合黴菌感染症

# 第一章

## 肺炎定義





## 重點提要

本節探討肺炎定義，包含社區型肺炎(CAP)、院內型肺炎(HAP)、呼吸器相關肺炎(VAP)和健康照護相關肺炎(HCAP)的概念，亦提醒注意呼吸照護病房肺炎(Pneumonia in respiratory care ward)的特點。由於台灣特有的健保制度及長照政策長期照護機構普及和醫療資源頻繁使用，本指引特別區分健康照護相關肺炎，包括血液透析相關肺炎(HDAP)和安養中心相關肺炎(NHAP)。

主編：方文豐, 盛望徽/副編：盧柏樑, 湯宏仁, 劉偉倫

## 一、肺炎定義

肺炎為病患(包括兒童、免疫不全宿主)下呼吸道肺部實質等處，受到病原菌(包括細菌、病毒、黴菌、真菌、結核菌等)感染之肺部發炎。

肺炎之操作型定義如下：

- (一) 病人具有急性下呼吸道症狀<sup>1</sup>，例如包括咳嗽以及至少下列一項症狀：  
有(膿)痰、氣促、喘鳴、胸部不適或胸痛。
- (二) 不論有無胸腔影像設備的狀況<sup>2</sup>，需具備以下條件：
  1. 新的胸腔病徵，如：聽診之異常（支氣管音，加上/或是局部囉音）、叩診之異常（濁音、實音）等等。
  2. 至少一項系統性病徵，如：發燒（大於攝氏38度）、出汗、寒顫、或其他非特異性症狀（頭痛、肌肉痠痛、食慾差、疲倦等）。
  3. 症狀非導因於其他之診斷，如：氣喘、鼻竇炎。
- (三) 在有胸腔影像設備的狀況（胸部X光或胸部電腦斷層），需具備以下條件：
  1. 新出現或進展之肺浸潤。
  2. 此影像學表現非因其他懷疑之診斷，如：肺水腫、肺栓塞。

## 二、社區型肺炎 (Community-acquired pneumonia, CAP)

當患者在社區內發生之肺炎，稱為社區型肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)。若病情嚴重到須住進加護病房<sup>3</sup>或併發器官衰竭敗血症<sup>4</sup>則屬嚴重社區型肺炎(severe CAP)<sup>5</sup>。

## 三、院內型肺炎 (Hospital-acquired pneumonia, HAP)

住院48小時以後，或距上次住院結束後14天內發生之肺炎<sup>6,7</sup>，治療需考慮病患之共病<sup>8</sup>，住院過程及當地常見菌種<sup>9</sup>及抗藥性菌種<sup>10</sup>之可能。

## 四、呼吸器相關肺炎 (Ventilator-associated pneumonia, VAP)

使用呼吸器(例如使用氣管內管連接病人和呼吸器) 48小時以後產生的肺炎<sup>6, 7, 11, 12</sup>。

## 五、健康照護相關肺炎 (Healthcare-associated pneumonia, HCAP)

健康照護相關肺炎是指肺炎病人有下列情況者稱之：在90天內曾在急性病院住院大於二天以上者、住在安養院或長期照護機構者、30天內接受針劑抗生素、化學治療、傷口照護以及洗腎的病人<sup>13</sup>。這些病人得到肺炎應考慮多重抗藥性菌株感染<sup>14</sup>。雖然2016年美國感染症醫學會 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 及美國胸腔學會 (American Thoracic Society, ATS) 公布的院內型肺炎治療指引已經將健康照護相關肺炎的概念移除掉，他們認為健康照護相關肺炎可歸併於社區型肺炎治療指引<sup>7</sup>。然而，考量台灣特有的全民健康保險系統及長期照護機構的普及和醫療資源頻繁使用情形，特別將健康照護相關肺炎的概念保留於本治療指引。

針對健康照護相關肺炎中的血液透析相關肺炎 (hemodialysis-associated pneumonia, HDAP)，安養中心相關肺炎 (nursing home-acquired pneumonia, NHAP) 進一步描述。

### (一)血液透析相關肺炎 (HDAP)

末期腎臟病人接受血液透析常面臨相關的感染問題，其中包括肺炎<sup>15</sup>。使用血液透析病患產生之肺炎稱之血液透析相關肺炎<sup>16</sup>，其死亡率比一般族群肺炎的死亡率高<sup>17</sup>。然而，目前關於血液透析相關肺炎致病菌的微生物學特性及患者的臨床特徵資訊相當有限。血液透析族群容易得到methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 的移生並增加後續發生感染的風險<sup>18</sup>。然而，MRSA肺炎在血液透析族群的發生率在各個研究中並不一致。必須透過更進一步研究才能釐清MRSA在血液透析相關肺炎的風險。

### (二)安養中心相關肺炎 (NHAP)

有些健康照護相關肺炎病人雖然沒有住院，但因常常進出醫療院所，或因住在慢性照護機構，故使該些病人感染抗藥性菌之風險有上升之可能<sup>13</sup>。住在安養中心以後產生的肺炎，稱之安養中心相關肺炎 (NHAP)<sup>19,20</sup>，台灣長期照護機構住民中，有些只是單純因衰老需照顧而居住於機構內，但有些卻是長期臥病在床，且需依賴長期管路維持生理機能，故可知機構內之住民身體狀況差異甚大，罹患肺炎之原因並不相同，控制其原本之潛在疾病更是肺炎治療中需要注意之事項。

## 六、呼吸照護病房肺炎 (Pneumonia in respiratory care ward, RCW)

在RCW照護期間所發生的肺炎<sup>21</sup>。如病患有使用氣管內管或氣切，則歸類為VAP。若是由醫院轉入RCW 14天內發生之肺炎，其菌種接近院內型肺炎，若由醫院轉入RCW超過14天發生之肺炎，則菌種會接近病人所在RCW流行菌種。

## 七、參考文獻

1. Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014;370(19):1863.
2. Postma DF, Van Werkhoven CH, Van Elden LJ, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372(14):1312-23.
3. Fang WF, Yang KY, Wu CL, et al. Application and comparison of scoring indices to predict outcomes in patients with healthcare-associated pneumonia. *Crit Care* 2011;15(1):R32.
4. Fang WF, Douglas IS, Chen YM, et al. Development and validation of immune dysfunction score to predict 28-day mortality of sepsis patients. *PLoS One* 2017;12(10):e0187088.
5. Tseng CC, Fang WF, Leung SY, et al. Impact of serum biomarkers and clinical factors on intensive care unit mortality and 6-month outcome in relatively healthy patients with severe pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Dis Markers* 2014;2014:804654.
6. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017;50(3):1700582.
7. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63(5):e61-e111.
8. Fang WF, Chen YM, Lin CY, et al. Immune profiles and clinical outcomes between sepsis patients with or without active cancer requiring admission to intensive care units. *PLoS One* 2017;12(7):e0179749.
9. Tseng CC, Fang WF, Huang KT, et al. Risk factors for mortality in patients with nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30(12):1193-202.
10. Chen YM, Fang WF, Kao HC, et al. Influencing factors of successful eradication of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the respiratory tract with aerosolized colistin. *Biomed J* 2014;37(5):314-20.
11. Tseng CC, Liu SF, Wang CC, et al. Impact of clinical severity index, infective pathogens, and initial empiric antibiotic use on hospital mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control* 2012;40(7):648-52.
12. Huang KT, Tseng CC, Fang WF, et al. An early predictor of the outcome of patients with ventilator-associated pneumonia. *Chang Gung Med J* 2010;33(3):274-82.
13. American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):388-416.
14. Wu CL, Ku SC, Yang KY, et al. Antimicrobial drug-resistant microbes associated with hospitalized community-acquired and healthcare-associated pneumonia: a multi-center study in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2013;112(1):31-40.
15. Berman SJ, Johnson EW, Nakatsu C, et al. Burden of infection in patients with end-stage renal disease requiring long-term dialysis. *Clin Infect Dis* 2004;39(12):1747-53.
16. Lee JH, Moon JC. Clinical characteristics of patients with hemodialysis-associated pneumonia compared to patients with non-hemodialysis community-onset pneumonia. *Respir Med* 2016;111:84-90.
17. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Clinical epidemiology of pneumonia in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *Kidney Int* 2006;70(6):1135-41.
18. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Ziakas PD, et al. Meta-analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and risk of infection in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(9):2131-41.
19. Lim CW, Choi Y, An CH, et al. Facility characteristics as independent prognostic factors of nursing home-acquired pneumonia. *Korean J Intern Med* 2016;31(2):296-304.
20. Dhawan N, Pandya N, Khalili M, et al. Predictors of mortality for nursing home-acquired pneumonia: a systematic review. *Biomed Res Int* 2015;2015:285983.
21. Chang YC, Huang KT, Chen YM, et al. Ventilator Dependence Risk Score for the Prediction of Prolonged Mechanical Ventilation in Patients Who Survive Sepsis/Septic Shock with Respiratory Failure. *Sci Rep* 2018;8(1):5650.

# 第二章

## 社區型肺炎







## 重點提要

台灣社區型肺炎常見致病菌與國外情形類似，以肺炎鏈球菌、肺炎黴漿菌、肺炎披衣菌、肺炎克雷伯氏菌和流感嗜血桿菌為主；重度肺炎病人需考慮綠膿桿菌或多重抗藥菌種導致的肺炎感染。不同菌種的肺炎，臨床症狀類似，不易由臨床表現區分，需合併微生物檢驗做病因確診。對於某些病人族群頻繁曝觸於外在醫療環境和治療處置、或宿主本身內在共病存在與否，都有可能是導致多重抗藥性菌種產生社區型肺炎的高風險因子。

主編：柯文謙/副編：歐芷瑩

## 2-1 肺炎常見菌種

### 一、台灣的流行病學

抗生素發明以前，肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)引起95%的肺炎病例。儘管肺炎鏈球菌仍是社區型肺炎最常見的致病菌，但其發生頻率有逐年下降趨勢<sup>1</sup>，平均佔27.3%<sup>2</sup>。其他導致社區型肺炎致病菌，包括流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、卡他莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)和其他革蘭氏陰性桿菌<sup>1</sup>。

從亞洲地區的社區型肺炎致病菌系統分析研究得知，與西方國家統計資料比較起來，肺炎鏈球菌角色相對沒有那麼重要<sup>3</sup>。平均而言，台灣社區型肺炎最常見五種致病菌，依序是肺炎鏈球菌(23%)，肺炎黴漿菌(*Mycoplasma pneumoniae*，14%)，肺炎披衣菌(*Chlamydia pneumoniae*，8%)，肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*，7%)和流感嗜血桿菌(5%)<sup>3</sup>。但致病菌發生率會因年紀、共病或危險因子，略有差異。肺炎鏈球菌仍是肺炎最常見致病菌，尤其是大於60歲的病人，其發生率較高<sup>4</sup>。中壯年病人的重度肺炎，應將克雷伯氏肺炎桿菌列入致病菌<sup>4,5</sup>。年輕病人的肺炎，除常見肺炎鏈球菌外，須考慮肺炎黴漿菌<sup>4</sup>。感染兩種或兩種以上致病菌的混合感染，約佔社區型肺炎13%~16%<sup>4,5</sup>。重度肺炎併嚴重呼吸衰竭案例，則要考慮肺炎鏈球菌、肺炎克雷伯氏菌、綠膿桿菌、和金黃色葡萄球菌等<sup>4,7</sup>，偶有多重抗藥菌種感染。

除上述病原菌外，尚有少見但重要病菌，須列入台灣地域性考量。每年有近50例類鼻疽(melioidosis)感染，常見於颱風或豪雨過後的南台灣，其中70%有肺炎，預後較差<sup>8,9</sup>。每年50~100例Q熱病人，其中13.5%表現肺炎，有相關直接或間接動物接觸病史需考慮此病<sup>10</sup>。另每年約400例恙蟲病人，36%病人以肺炎表現；若未接受適當治療，15%會惡化為急性呼吸窘迫症候群<sup>11</sup>。

## 二、不同菌種的臨床症狀

社區型肺炎症狀依其病原菌不同，臨床表徵亦不同。典型社區型肺炎多由肺炎鏈球菌、流感嗜血桿菌引起，症狀通常較為急性，包括發燒、畏寒、咳嗽合併痰液，另也可能出現單側肋膜性胸痛與呼吸困難等症狀<sup>12</sup>。相對非典型社區型肺炎症狀則依病菌不同可能呈現急性或慢性表現，且易合併其他肺外症狀；如退伍軍人菌引起的肺炎，患者可出現頭痛、意識改變、腹瀉和低鈉血症等症狀<sup>13,14</sup>；黴漿菌肺炎可能出現上呼吸道症狀（中耳炎、咽炎）、皮膚病變（如Steven-Johnson like syndrome）和溶血性貧血等<sup>15</sup>。針對典型與非典型肺炎臨床表現，2014年已有專家建議簡單症狀分類，供臨床參考（如附表2.1）<sup>1</sup>，其中歸類在非典型細菌性肺炎的退伍軍人菌肺炎，因為臨床特徵和典型細菌性肺炎較相似，故表2.1中將其歸類在同一類別。過去有許多研究證實，基於臨床症狀區分不同病原菌較不準確，治療上仍需考慮同時治療典型與非典型病原菌。

表2.1、不同病原菌臨床特徵<sup>1</sup>

典型細菌性肺炎 或 退伍軍人菌肺炎	非典型細菌 (肺炎黴漿菌或披衣菌) 肺炎	病毒性肺炎	流感肺炎
<ul style="list-style-type: none"> <li>急性症狀</li> <li>合併敗血性休克</li> <li>缺乏上呼吸道症狀</li> <li>起初上呼吸道症狀但後續急性惡化（可能病毒與細菌合併感染）</li> <li>白血球數量 &gt; 15,000 或 ≤ 6000/mm<sup>3</sup>，合併不成熟白血球釋出</li> <li>肺葉實質化病變</li> <li>血中前降鈣素 ≥ 0.25 µg/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>缺乏上述典型細菌性肺炎特徵</li> <li>家庭群聚史</li> <li>咳嗽持續大於 5 天但無急性惡化</li> <li>乾咳為主</li> <li>正常或輕微白血球升高</li> <li>血中前降鈣素 ≤ 0.1 µg/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>缺乏上述典型細菌性肺炎特徵</li> <li>明顯接觸史</li> <li>上呼吸道症狀為初始症狀</li> <li>片狀肺浸潤 (patchy pulmonary infiltrates)</li> <li>正常或輕微白血球升高</li> <li>血中前降鈣素 ≤ 0.1 µg/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>缺乏上述典型細菌性肺炎特徵</li> <li>出現於流感好發區域或季節</li> <li>明顯類流感症狀</li> <li>流感病毒診斷試驗陽性</li> </ul>

## 三、多重抗藥菌種的危險因子

不適當的初始抗生素治療 (inappropriate initial antibiotic treatment)，不僅會篩選抗藥性菌種，還會影響病人預後。除此之外，多重抗藥菌種的社區型肺炎，其危險因子，可分成外因性(環境相關)和內因性(宿主相關)<sup>16</sup>。環境相關危險因子，如近期曾經住院、頻繁接受醫療照顧、長期住在慢性照護機構、和身上有鼻胃管或其他管路；宿主相關危險因子，則包括年紀、嗜食、慢性肺疾、服用胃酸抑制劑、免疫力低下、糖尿病和認知障礙<sup>16</sup>。大體而言，綠膿桿菌、鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*)、抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)、具廣效性乙內醯胺分解酶腸道菌(extended-

spectrum  $\beta$ -lactamase(ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*) 及嗜麥芽窄食單胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*) 等，為具潛在抗藥性菌株。據文獻記載，多重抗藥菌種所致社區型肺炎，盛行率介於1.9%~3.3%<sup>17,18</sup>。研究發現，痰培養陽性病人族群中，感染MRSA或綠膿桿菌比例，分別高達9.4%或4.1%<sup>18</sup>。這些感染社區型抗藥性菌株肺炎病人，多具以下這些危險因子<sup>19</sup>：

- (一)最近90天內曾接受過抗生素治療。
- (二)使用胃酸抑制劑(氫離子幫浦抑制劑或組織胺第二型受體阻斷劑)。
- (三)管灌飲食。
- (四)長期臥床狀態。

另外，針對綠膿桿菌、鮑氏不動桿菌、MRSA、ESBL-producing *Enterobacteriaceae*感染危險因子，進一步介紹，供臨床治療參考：

#### (一) 綠膿桿菌 (*P. aeruginosa*)<sup>20,21</sup>

1. 具有結構性肺部病變病史(如肺阻塞或支氣管擴張)。
2. 近期使用過抗生素。
3. 長期使用類固醇。

#### (二) 鮑氏不動桿菌(*A. baumannii*)<sup>20,22</sup>

1. 酗酒。
2. 抽菸。
3. 慢性病病史，例如糖尿病或慢性肺疾。

#### (三) 抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌 (MRSA)<sup>20,21,23</sup>

1. 近期使用過抗生素。
2. 臨床病況嚴重(如就醫時意識不清、於急診使用升壓劑或呼吸器)。
3. 胸部X光影像呈現多處浸潤或空洞性病灶。
4. 慢性病病史(如糖尿病、肝硬化或慢性腎病變)。
5. 來自長期養護機構。
6. 近期曾與皮膚感染患者有密切接觸。
7. MRSA 感染病史。

#### (四) 產廣效性內醯胺分解酶之腸內菌(ESBL-producing *Enterobacteriaceae*)<sup>21,24</sup>

1. 近期接受抗生素治療。
2. 來自長期養護機構。
3. 氣切病人。

#### 四、參考文獻

1. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014; 371(17): 1619-1628.
2. Said MA, Johnson HI, Nonyane BA, et al, and the AGEDD Adult Pneumococcal Burden Study Team. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One* 2013; 8(4): e60273.
3. Peto L, Nadjm B, Horby P, et al. The bacterial aetiology of adult community-acquired pneumonia in Asia: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2014; 108(6): 326-337.
4. Lauderdale TL, Chang FY, Ben RJ, et al. Etiology of community acquired pneumonia among adult patients requiring hospitalization in Taiwan. *Respir Med* 2005; 99(9): 1079-1086.
5. Yen MY, Hu BS, Chen YS, et al. A prospective etiology study of community-acquired pneumonia in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2005; 104(10): 724-730.
6. Wu CL, Chan MC, Chang GC, et al. Etiology and cytokine expression in patients requiring mechanical ventilation due to severe community-acquired pneumonia. *J Formos Med Assoc* 2006; 105(1): 49-55.
7. Lee YT, Chen SC, Chan KC, et al. Impact of infectious etiology on the outcome of Taiwanese patients hospitalized with community acquired pneumonia. *J Infect Dev Ctries* 2013; 7(2): 116-124.
8. Chou, DW, Chung KM, Chen CH, et al. Bacteremic melioidosis in southern Taiwan: clinical characteristics and outcome. *J Formos Med Assoc* 2007; 106(12): 1013-1022.
9. Kung, CT, Li CJ, Hung SC, et al. Acute melioid community-acquired pneumonia. *Int J Infect Dis.* 2011; 15(9): e627-30.
10. Lai, CH, Chang LL, Lin JN, et al. Clinical characteristics of Q fever and etiology of community-acquired pneumonia in a tropical region of southern Taiwan: a prospective observational study. *PLoS One* 2014; 9(7): e102808.
11. Tsay, RW, Chang FY. Serious complications in scrub typhus. *J Microbiol Immunol Infect* 1998; 31(4): 240-244.
12. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet (London, England)* 2015; 386(9998): 1097-1108.
13. Haubitz S, Hitz F, Graedel L, et al. Ruling out Legionella in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2014; 127(10): 1010.e11-9.
14. Fiumefreddo R, Zaborsky R, Haeuptle J, et al. Clinical predictors for Legionella in patients presenting with community-acquired pneumonia to the emergency department. *BMC Pulm Med* 2009; 9:4.
15. Cunha BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl 3): 12-24.
16. Webb BJ, Dascomb K, Stenehjem E, et al. Predicting risk of drug-resistant organisms in pneumonia: moving beyond the HCAP model. *Respir Med* 2015; 109(1): 1-10.
17. Gross AE, Van Schooneveld TC, Olsen KM, et al. Epidemiology and predictors of multidrug-resistant community-acquired and health care-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(9): 5262-5268.
18. Aliberti S, Di Pasquale M, Zanaboni AM, et al. Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. *Clin Infect Dis* 2012; 54(4): 470-478.
19. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, et al. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8): 985-995.
20. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl 2): S27-72.
21. Prina E, Ranzani OT, Polverino E, et al. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(2): 153-160.
22. Dexter C, Murray GL, Paulsen IT, et al. Community-acquired *Acinetobacter baumannii*: clinical characteristics, epidemiology and pathogenesis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015; 13(5): 567-573.
23. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as an etiology of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2012; 54(8): 1126-1133.
24. Lin MF, Huang ML, Lai SH. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. *J Hosp Infect* 2003; 53(1): 39-45.



## 重點提要

社區型肺炎需要考量到的特殊病原菌的時機，除在細菌性抗生素治療失敗時，還包括當病人為免疫不全宿主，特別是近年來使用腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品必須特別考慮肺結核發生，另外吸入型類固醇也有實證會增加肺炎風險。還有在不同流行季節或地域需考慮到新興傳染病及疫情，如季節性和新興流行性感冒、如台灣南部地區雨季或水災後易有類鼻疽肺炎等。近年來流感重症後肺炎有發生侵襲性麴菌肺炎。診斷方法沒有太多更新，主要是在快速診斷和分子診斷方面的發展。

主編：李欣蓉/副編：許超群

## 2-2 特殊病原菌之診斷時機

### 一、特殊病原菌簡介

社區型肺炎需要考量到特殊病原菌的時機包括當病人為免疫不全宿主，如嗜中性白血球低下<sup>1</sup>、脾臟切除<sup>2</sup>、人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染者<sup>3</sup>、及使用免疫製劑如器官移植患者<sup>4,5</sup>、使用腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品 (tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) blockers)<sup>6</sup>或全身性或吸入性類固醇<sup>7,8</sup>等 (見表2.2.1)。其他特殊病原菌包括病毒性肺炎如流行性感冒病毒、冠狀病毒引起之嚴重急性呼吸道症候群 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 和中東呼吸症候群 (Middle East respiratory syndrome, MERS)，黴菌性肺炎如隱球菌及麴菌肺炎，肺囊蟲肺炎，類鼻疽肺炎，肺結核及非結核分枝桿菌肺炎。

表2.2.1. 免疫不全之宿主易感染之特殊病原菌

免疫不全情況	定義	病原菌	注意
嗜中性白血球低下 <sup>1</sup>	嗜中性白血球 (Absolute neutrophil count, ANC) < 500 /mm <sup>3</sup>	以革蘭氏陰性菌(尤其綠膿桿菌)為主，其他特殊狀況也要考慮革蘭氏陽性菌，黴菌與厭氧菌等	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.有導管植入、表皮與軟組織傷口、肺炎或生命徵象不穩的狀況要考慮革蘭氏陽性菌。</li> <li>2.嗜中性白血球 &lt; 100/mm<sup>3</sup>，連續大於10天以上，黴菌感染的機會增加。</li> <li>3.有鼻竇炎、牙周病、骨盆或會陰部、腹腔內感染時要考慮厭氧菌。</li> </ol>

免疫不全情況	定義	病原菌	注意
脾臟切除 <sup>2</sup>	選擇性或非計畫性脾臟切除	以細菌性感染為主，尤其是有莢膜的菌種，例如肺炎鏈球菌、流感嗜血桿菌，或是腦膜炎雙球菌。	其餘少見的菌種包含有 <ul style="list-style-type: none"> <li>結核病</li> <li>黴漿菌(Mycoplasma)</li> <li>巨細胞病毒(cytomegalovirus, CMV)</li> <li>犬咬二氧化碳嗜嗜纖維菌(<i>Capnocytophaga canimorsus</i>)</li> <li>博德氏菌(<i>Bordetella holmesii</i>)</li> <li>寄生蟲。</li> </ul>
人類免疫缺乏病毒(HIV)感染者 <sup>3</sup>	人類免疫缺乏病毒(human immunodeficiency virus, HIV) 感染	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺結核</li> <li>肺囊蟲肺炎</li> <li>非結核分枝桿菌如禽型分枝桿菌(<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> complex, MAC)</li> <li>隱球菌</li> <li>念珠菌及麴菌</li> <li>巨細胞病毒(CMV)</li> <li>單純皰疹病毒(HSV)</li> <li>奴卡氏菌(<i>Nocardia</i>)</li> <li>馬氏青黴菌(<i>Talaromyces marneffeii</i>, 原<i>Penicillium marneffeii</i>)</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>CD4 &gt; 200/μL以一般細菌性肺炎及肺結核較常見。</li> <li>CD4 &lt; 200/μL需考慮各種細菌、黴菌、病毒的伺機性感染。</li> <li>除感染以外，尚須考慮卡波西氏肉瘤，淋巴瘤等非感染之原因。</li> </ol>
器官移植病人	血液幹細胞移植 <sup>5</sup> (Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>細菌</li> <li>巨細胞病毒(CMV)</li> <li>單純皰疹病毒(HSV)</li> <li>黴菌(念珠菌、麴菌)</li> <li>肺囊蟲肺炎</li> <li>奴卡氏菌(<i>Nocardia</i>)</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>移植後0~30天(植入前階段pre-engraftment phase) 以白血球低下常見的革蘭氏陰性菌及導管相關的革蘭氏陽性菌與念珠菌、麴菌等黴菌，以及單純皰疹病毒為主；急性和慢性移植抗宿主病(acute graft versus host disease, GVHD) 時則需注意巨細胞病毒(CMV)及肺囊蟲肺炎。</li> <li>移植後 &gt; 100天須注意帶莢膜的細菌、奴卡氏菌(<i>Nocardia</i>)、麴菌與單純皰疹病毒</li> </ol>
	實質器官移植 <sup>4</sup> (solid organ transplantation)	伺機性感染： 酵母菌(yeast)： <ul style="list-style-type: none"> <li>莢膜組織漿菌(<i>Histoplasma</i>)</li> <li>隱球菌(<i>Cryptococcus</i>)</li> <li>念珠菌(<i>Candida</i>)</li> </ul> 黴菌(Mold): <ul style="list-style-type: none"> <li>麴菌(<i>Aspergillus</i>)</li> <li>接合黴菌感染症(zygomycoses)</li> <li>肺囊蟲肺炎</li> <li>巨細胞病毒(CMV)</li> <li>單純皰疹病毒(HSV)</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>移植後一個月內以院內感染及導管相關感染的細菌與念珠菌為主。</li> <li>移植後1~6個月需注意伺機性感染的黴菌與病毒。</li> </ol>

免疫不全情況	定義	病原菌	注意
<b>腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品<sup>6</sup> (TNF-<math>\alpha</math> blockers)</b>	如生物製劑包括： • 復邁adalimumab (Humira) • 欣普尼golimumab (Simponi) • 欣膝亞certolizumab pegol (Cimzia) • 恩博etanercept (Enbrel)	結核菌(TB)最常見 其他伺機性感染，如： 奴卡氏菌( <i>Nocardia</i> )、巨細胞病毒(CMV)、單純胞疹病毒(HSV)、人類疱疹病毒第四型(Epstein-Barr virus, EBV)、水痘帶狀胞疹病毒(Varicella zoster virus, VZV)、念珠菌、肺囊蟲肺炎、荚膜組織漿菌( <i>Histoplasma</i> )、嗜肺性退伍軍人桿菌( <i>Legionella pneumophila</i> )	在使用腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品治療之前應進行結核菌素皮膚試驗(tuberculin skin test, TST) 或丙型干擾素釋放檢驗(interferon- $\gamma$ release assay, IGRA)來篩檢潛伏結核感染(latent TB infection, LTBI) 並建議給予治療。
<b>類固醇<sup>7, 8</sup></b>	長期使用口服類固醇 15毫克/天大於21天以上	細菌、黴菌、病毒及某些寄生蟲感染(如糞小桿線蟲、弓形蟲感染症(toxoplasmosis))	近期或正在使用吸入型類固醇，劑量越大或使用期間越長也有機會得到肺炎 <sup>7</sup> 或肺結核 <sup>8</sup> 感染

## 二、病毒性肺炎

下呼吸道病毒感染可引發哮喘、細支氣管炎、氣管支氣管炎、氣喘或慢性阻塞性肺病之急性發作、肺炎等臨床病癥。病毒性肺炎即是指病毒引發肺部實質的發炎，通常會在影像檢查呈現異狀，並伴隨肺泡氣體交換功能異常，隨著病毒特性、宿主的年齡與免疫力等因素，會有差異很大的臨床表現。在平時健康的成年人，大多僅有流行性感冒肺炎以純粹的病毒性肺炎表現；年長者病毒性肺炎的發生率與一般成年人差不多，但常有較多下呼吸道症狀，甚至在平時健康的成年人只引發上呼吸道感染的病毒也可能在年長者引發肺炎。

### (一) 病毒性肺炎診斷時機

在免疫力正常成年人病毒性肺炎常見的病原包括：流行性感冒病毒、呼吸道融合病毒、副流行性感冒病毒、腺病毒、麻疹病毒、水痘帶狀胞疹病毒等；在免疫功能不全病人，有較多種類的病毒（包括：人類巨細胞病毒、單純胞疹病毒、水痘帶狀胞疹病毒、腺病毒、呼吸道融合病毒、副流行性感冒病毒、流行性感冒病毒、鼻病毒等）均可引發病毒性肺炎，發病率與死亡率也較高。心肺疾病（特別是瓣膜性心臟病、慢性阻塞性肺病等）是病毒性肺炎的危險因子，孕婦（特別是在第二、三孕程）也常會因流行性感冒肺炎引發心肺併發症而住院<sup>9</sup>。

成人的病毒性肺炎常以發燒及乾咳表現，有時會伴隨結膜炎、鼻炎等症狀，某些嚴重的病毒性肺炎會有粉紅色泡沫痰，甚至會伴隨低血氧、發紺等現象。身體檢查常無特異性發現，通常病人呈現急性病態、呼吸急促，胸部聽診常可聽到瀰漫性囉音或喘鳴音。在胸部X光上常以雙側瀰漫性間質性肺浸潤為主，但也可能以大葉性浸潤的表現，因此往往無法輕易與細菌性肺炎區分。痰液少，抹片通

常僅可見少量多核球與極少量的細菌<sup>9</sup>。

成人病毒性肺炎常同時伴隨細菌性肺炎，若在典型病毒感染症狀改善的2~14天內重新產生發燒、咳嗽或呼吸困難等症狀，須考慮到繼發性細菌感染，發生率約26~77%。流行性感冒後常見引起繼發性感染的細菌主要為肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)，而*S. aureus*與流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)亦頗常見<sup>9</sup>。

## (二) 病毒性肺炎診斷方法：

由於不易取得適當檢體來做培養或病毒分離，常無法藉此確認確切病因或病毒種類，尤其是一些病毒（如疱疹病毒、腺病毒等）在全身散布時常無症狀，更難掌握適當採檢時機。血清學檢查可以協助了解時序性，但無法確認病毒與症狀的因果關係，在高盛行時期更是容易誤導判斷。總歸而言，病毒性肺炎的表現除了病毒本身之外，宿主的年齡與免疫力狀態是主要決定因素<sup>9</sup>。

一般門診的感冒症狀不需作病毒檢測，但在流感流行期間住院的重度肺炎、符合防疫單位採檢規定（如「H5N1病毒採檢定義」）或有群聚現象等情況，為了防止病原散播並早期投予抗病毒藥物治療，應做流行性感冒病毒檢測。病毒檢測可取鼻咽拭子（nasopharyngeal swab）、喉拭子（throat swab）、鼻抽取液（nasal aspirate）或支氣管抽取液（bronchial aspirate）作病毒培養（viral culture）、快速抗原檢測（rapid antigen test）、直接螢光抗體（direct fluorescent antibody, DFA）或酵素免疫分析（enzyme immunoassay, EIA）、或即時聚合酶鏈鎖反應(RT-PCR)，或血清抗體分析。其中以抗原檢測最為快速，可在30分鐘內得到結果（DFA與EIA要2~4小時；RT-PCR要1~2天；病毒培養要3~10天；血清抗體要兩週以上）。若以人類流感病毒培養結果作為參考基準，快速檢驗的敏感度約為70%，專一性約為90%。如果在流感流行期間對於具有典型症狀與明顯接觸史的病人進行檢測，可大大增加其診斷的敏感度。快速抗原檢驗對H5N1病毒的敏感度偏低<sup>9, 10</sup>。

## 三、真菌肺炎

### (一) 隱球菌肺炎

隱球菌為一帶有莢膜之真菌，在免疫不全或免疫正常的人身上都可能造成隱球菌感染(cryptococcosis)。隱球菌感染為目前死亡率最高的一種侵襲性真菌感染，在全世界每年超過一百萬的感染病人當中，約造成65萬人死亡<sup>11, 12</sup>。在70種(species)隱球菌中，主要造成人類感染的菌種為新型隱球菌(*Cryptococcus neoformans*)及格特隱球菌(*Cryptococcus gattii*)，其中新型隱球菌分佈全球，多存在於土壤中且會經由鳥類，如鴿子及雞傳播而散佈，而格特隱球菌原本被認為大多存在於熱帶及亞熱帶區域，但近年來在北美太平洋沿岸北部地區亦發現增多案例<sup>13, 14</sup>。在台灣，經統計在1997年至2010年間，超過95%的隱球菌感染之病原菌為新型隱球菌，而其餘感染皆由格特隱球菌所造成<sup>15</sup>。



## 1. 隱球菌肺炎診斷時機

隱球菌肺炎的臨床表現變化多端，可以是無症狀的感染也可能以嚴重肺炎併呼吸衰竭表現。在無免疫低下狀況的病人中，隱球菌肺炎多侷限在肺部感染，大部分沒有症狀，或以非特異性症狀如發燒、全身倦怠、咳嗽帶痰及喘來表現<sup>11, 14</sup>。如為人類免疫不全病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 感染病人，隱球菌肺炎較好發在CD4 T淋巴球小於 100 cells/mL的病人<sup>3</sup>。如為單純隱球菌肺炎，臨床上則大多以非特異性症狀為主，但在此群病人身上通常合併有其他全身性隱球菌感染，特別是隱球菌腦膜炎，因此多合併其他系統性症狀如頭痛等，亦可能因嚴重感染呈現呼吸衰竭的情形<sup>13, 16</sup>。

隱球菌肺炎在肺部影像上的表現和宿主的免疫程度相關。在無免疫低下狀況的病人，電腦斷層上的異常多以肺部團塊 (solitary mass) 或多發性肺部小結節 (nodules) 來表現，亦常見肺部實質化 (consolidation)，其他如肋膜積水、空洞化、或間質性病變偶爾亦可見。而在免疫不全的病人上較少見侷限性的結節，多以彌漫性病變、肋膜積水、空洞化病灶或肺部實質化為主<sup>13</sup>。

由於隱球菌感染與宿主免疫情況高度相關，如肺炎病人有以下危險因子時，應考慮是否有隱球菌肺炎之可能：愛滋病（特別在CD4 T 淋巴球 < 100 cells/ $\mu$ L時）、自體免疫疾病、使用免疫抑制劑、曾經使用類固醇、血液腫瘤疾病、癌症、肝硬化、肺部疾病、糖尿病等<sup>15, 17</sup>。

## 2. 隱球菌肺炎診斷方法

隱球菌肺炎的診斷須具備三個條件：疑似臨床症狀、影像學表現，及在痰液中染色或培養出隱球菌。痰液細胞學染色檢查及病理檢驗亦可輔助診斷。隱球菌抗原檢驗 (cryptococcus antigen)，在全身性隱球菌感染及隱球菌腦膜炎為一敏感且具特異性之檢查工具，但如為單純隱球菌肺部感染，檢驗結果通常為陰性，無法使用來作為隱球菌肺炎之診斷工具。如在隱球菌肺炎病人得到隱球菌抗原陽性結果，須考慮是否有全身性隱球菌感染的可能性。此外，在免疫不全病人中，如有診斷為隱球菌肺炎，須同時進行全身性隱球菌感染的檢查，包括腦脊髓液及血液的隱球菌培養和隱球菌抗原檢驗<sup>11, 13, 14</sup>。

### (二) 侵襲性麴菌肺炎

侵襲性麴菌感染為目前造成伺機性肺炎最常見的黴菌 (mold)。在超過900種 (species)的麴菌中，對人類有致病力者最常見的兩種為薰煙麴菌 (*Aspergillus fumigatus*) 及黃麴菌 (*Aspergillus flavus*)，其餘則有黑麴菌 (*Aspergillus niger*)、小巢狀麴菌 (*Aspergillus nidulans*)、土麴菌 (*Aspergillus terreus*)及曲麴菌 (*Aspergillus ustus*) 等。麴菌遍佈世界各地，存在於土壤、水、空氣及腐生植物中，可於免疫不全或肺部構造病變的病人造成侵襲性肺部感染<sup>14</sup>。在台灣，侵襲性麴菌感染為侵襲性真菌感染中的最大宗<sup>12</sup>。於文獻中統計，台灣2000年到2009年造成侵襲性麴菌感染最多的病原菌為薰煙麴菌 (*A. fumigatus*) 及黃麴菌 (*A. flavus*)，總共佔了所有感染中的八成<sup>18</sup>。

### 1. 侵襲性麴菌肺炎診斷時機

要診斷侵襲性麴菌肺炎相當困難，在感染早期往往沒有明顯症狀，主要為發燒、咳嗽、咳血及胸痛等非特異性表現。若合併有其他部位的感染，則可能會有中樞神經，皮膚等臨床病灶。感染部位與宿主本身疾病及免疫狀況有很大關係，如為血液惡性疾病病人，侵襲性麴菌感染多為全身性感染<sup>14</sup>。

影像學上，侵襲性麴菌肺炎在肺部電腦斷層上的典型病灶為肺部結節及實質化病變 (consolidation)。在嗜中性球低下病人中，如在電腦斷層上見到肺部結節併周圍毛玻璃狀病灶 (halo sign)，或見肺部結節併開洞病灶 (air crescent sign) 皆須考慮有肺部麴菌感染之可能性。

侵襲性麴菌肺炎好發於免疫不全及有慢性疾病或重症之病人。如肺炎病人有以下危險因子，需考慮是否有侵襲性麴菌肺炎之可能<sup>12, 14, 19</sup>: (i) 免疫不全: 血液惡性疾病、嗜中性球低下時間過久、長期類固醇使用、骨髓移植、器官移植、巨細胞病毒感染等。(ii) 其他: 加護病房病人、慢性肺病、肝硬化、洗腎。

### 2. 侵襲性麴菌肺炎診斷方法

侵襲性麴菌肺炎的診斷以培養結果及病理檢驗為確診依據。在特定族群，如血液惡性疾病及骨髓移植病人，亦可進行血清及支氣管沖洗液的半乳甘露聚糖檢驗 (galactomannan test) 確認診斷。另外在歐美國家亦會採行血清檢驗 (1 → 3)-β-D-glucan 於特定族群病人診斷侵襲性麴菌肺炎，但於台灣臨床醫療常規中無此檢驗項目，且此法檢驗特異性較低<sup>19</sup>。

臨床問題：在臨床上懷疑有侵襲性麴菌肺炎的病人，是否應進行支氣管鏡檢查以輔助診斷？如病人在臨床上懷疑有侵襲性麴菌肺炎，則應審慎評估病人之臨床狀況，考慮行支氣管鏡檢查併支氣管肺泡灌洗，並進行灌洗液之培養以增加麴菌感染的診斷率<sup>19</sup>。

## (三) 肺囊蟲肺炎

肺囊蟲肺炎 (*Pneumocystis pneumonia*, PCP) 是由名為卡式肺囊蟲 (*Pneumocystis jirovecii*) 的真菌所致，主要發生在免疫力低下的宿主 (見表 2.2.2)。大部分個案發生在 HIV 感染者<sup>5</sup>。在沒有抗反轉錄病毒藥物治療 (antiretroviral therapy, ART) 治療時代，PCP 的發生率約 70~80%，死亡率約 20~40%。但在有 ART 以及 PCP 預防用藥後，發生率大幅下降，死亡率也下降至 10~12%。在非 HIV 感染者如惡性腫瘤、接受器官移植病人、自體免疫疾病病人、發炎性腸道疾病 (Inflammatory bowel disease, IBD) 病人等，因為化學治療或免疫抑制劑使用，發生率漸增，死亡率約 30~50%。

### 1. 肺囊蟲肺炎診斷時機

在所有免疫低下病人的肺炎，都應該要考慮肺囊蟲肺炎的可能性。以下將免疫低下的病人分為 HIV 感染者及非 HIV 感染者<sup>20, 21</sup>：

- (i) HIV 感染者：病程較亞急性或慢性，症狀常為漸進的喘、乾咳、低燒及倦怠。可能侵犯肺部以外，包括眼睛、淋巴結、骨髓、甲狀腺、肝、脾、腎等

器官。

(ii)非HIV感染者：病程較急性(平均7天)，症狀除乾咳及喘，更常快速進展到呼吸衰竭，高燒，較少有肺外症狀。

表 2.2.2. 肺囊蟲肺炎感染之危險因子

潛在疾病		危險因子(有更高機會得到肺囊蟲肺炎)
HIV 感染者		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 曾經有過肺囊蟲肺炎</li> <li>• CD4 T淋巴球小於200 cells/<math>\mu</math>L</li> <li>• 併有口咽念珠菌感染</li> </ul>
非 HIV 感染者	一般人	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用prednisolone每日 <math>\geq</math> 20 mg 超過4 週</li> <li>• 使用腫瘤壞死因子抑制劑 (TNF-alpha inhibitors)，尤其有併用類固醇或其它免疫抑制劑</li> <li>• 併用類固醇及其它免疫抑制劑 (如methotrexate及azathioprine)</li> <li>• 併用cyclophosphamide及類固醇</li> </ul>
	癌症病人	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用類固醇</li> <li>• 使用阿來組單抗 (alemtuzumab)期間及停藥兩個月內 (除非CD4 &gt; 200 cells/<math>\mu</math>L)</li> <li>• 使用帝盟多 (temozolomide)及接受放射線治療 (除非CD4 &gt; 200 cells/<math>\mu</math>L)</li> <li>• 併用福達樂 (fludarabine)和T淋巴球淨除製劑(T-cell-depleting agent) 如立達克 (cladribine) (除非CD4 &gt; 200 cells/<math>\mu</math>L)</li> <li>• 接受急性骨髓性白血病治療</li> </ul>
	自體免疫疾病病人	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 接受cyclophosphamide +/- 類固醇的韋格納肉芽腫 (Wegener's granulomatosis)病人</li> </ul>
	接受器官移植病人	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 接受自體幹細胞移植6個月內</li> <li>• 接受自體週邊血幹細胞移植3~6個月內</li> <li>• 接受臟器移植6~12個月內</li> </ul>
	原發性免疫缺陷病人	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 嚴重複合型免疫缺乏症</li> <li>• 不明原因CD4 T淋巴球低下</li> <li>• 高免疫球蛋白M症候群</li> </ul>

## 2.肺囊蟲肺炎診斷方式

影像學上，典型胸部X光表現為雙側間質性浸潤，但在疾病早期也可以是正常的。胸部電腦斷層可見以狀塊分佈的瀰漫性毛玻璃陰影 (ground-glass opacity, GGO)，也可能出現囊性病變。一般實驗室檢查較常見或稍具特異性的表現有動脈血氧氧合不足、血液中乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase, LDH) 升高。

表2.2.3、肺囊蟲肺炎診斷方式<sup>3, 21</sup>

	檢體	敏感度及特異度	
微生物學檢查	特殊染色* (診斷黃金標準) 1. Giemsa, Diff-Quik, Wright stains: 可染肺囊蟲的囊體或營養體，無法染上囊體壁 2. Grocott-Gomori methenamine silver, Gram-Weigert, cresyl violet, and toluidine blue O stains: 可染囊體壁 3. 直接和間接螢光染色 (Direct and indirect immunofluorescent staining, DFA, IFA)	組織切片 (經支氣管或開肺手術)	敏感度95% ~ 100%
		支氣管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage (BAL) fluid)	敏感度90% ~ 99%
		自咳痰	敏感度 < 50% ~ > 90%
	聚合酶連鎖反應 (Polymerase chain reaction, PCR)	BAL fluid 自咳痰 組織切片	高敏感度 (99%) 高特異度 (80~90%)。 無法分辨是疾病還是移生 (colonization)。
血清學檢查	1,3β-D-glucan (存在於肺囊蟲囊體細胞壁上)	血清	高敏感度 (> 90%) 低特異度(其它黴菌感染、洗腎、藥物等皆可偽陽)。 cutoff value不統一。

\* 在非 HIV 感染者的肺囊蟲肺炎，通常病原體數量較少，因此偽陰性機會較高。

## 四、類鼻疽肺炎

類鼻疽是感染類鼻疽柏克氏菌 (*Burkholderia pseudomallei*) 所致，此菌存在於土壤和積水環境，而疾病的發生常和降雨氣候相關，例如颱風時節。好發在全球熱帶及亞熱帶地區，包括新加坡、馬來西亞、泰國、澳洲等，其中台灣也屬好發地區。其病程可以急性到慢性，少部分可以潛伏人體多時再發病。急性疾病常見的形式即為肺炎及菌血症，死亡率高。

### (一) 類鼻疽肺炎診斷時機

急性類鼻疽肺炎平均潛伏期為9天，且常合併有菌血症(40~60%)和敗血性休克(20%)，甚至快速進展成呼吸衰竭。多發生在雨季、颱風季節，病人平均年紀在40-60歲。八成的病人有一種以上的慢性疾病或危險因子<sup>22</sup>：糖尿病(23%~60%)、酗酒(12%~39%)、慢性腎臟病(10%~27%)、慢性肺部疾病(12%~27%)、地中海貧血(7%)、非典型的分枝桿菌疾病、類固醇或其它免疫抑制劑(< 5%)、癌症(< 5%)。也需注意有機會接觸泥土及水的職業史或暴露史。

### (二) 類鼻疽肺炎診斷方法

胸部影像學上變化萬千如偉大的模仿者。急性類鼻疽肺炎最常見實質化或多發結節併肺泡浸潤，多見於上肺野，可以合併開洞或膿胸<sup>23</sup>。除胸部外，類鼻疽可以經血行到肺外產生膿瘍，常見有脾、肝、腦等。

表 2.2.4. 類鼻疽肺炎診斷方法

	特色	檢體
微生物學檢查	革蘭氏染色	痰、尿、組織、血液、傷口滲液等
	細菌培養*(診斷黃金標準)	
	聚合酶連鎖反應 (Polymerase chain reaction, PCR)	
血清學檢查	1.間接血球凝集法 Indirect haemagglutination assay (IHA)	血清
	2.酵素免疫分析法 Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	

## 五、肺結核

人類的結核病多由結核分枝桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 所引起。結核分枝桿菌生長緩慢，約20小時分裂一次，需要數週的時間培養，其細胞壁富含脂質，不容易被染色，但一旦染上色就不易被強酸脫色，為耐酸性桿菌。我國結核病的發生率於2015年為每十萬人口46人。關於結核病詳細的診斷治療介紹，請參考由衛生福利部台灣疾病管制署出版之結核病診治指引<sup>24</sup>。

### (一) 肺結核的診斷時機

在以下幾種情形，須懷疑病人有肺結核、或具有較高肺結核的可能性：

1. 具有肺結核的臨床症狀：肺結核最主要的症狀為咳嗽，尤其是帶有黏液痰、大於2週以上的持續性咳嗽，其他症狀還有發燒、盜汗、體重減輕、食慾不振、咳血等。病人具備越多項以上症狀，肺結核的機率就越高。
2. 初始診斷為肺炎，但經過適當抗生素治療後，症狀或肺部影像卻沒有完全緩解。
3. 肺部影像有疑似活動性肺結核病灶：如空洞性病灶、單側或雙側的上肺野浸潤、肺炎病灶發生於上肺葉的頂段及後段，或下肺葉的上段時。
4. 以下族群之結核病發生率較大眾為高：HIV感染者、接受器官移植者、服用抗腫瘤壞死因子阻斷劑 (Anti-TNF $\alpha$ )者、慢性腎病變及洗腎病人、體重過輕者 (體重指數 body mass index, BMI < 18.5)、接受過胃切除或小腸繞道手術

- 者、長期使用類固醇者、糖尿病病人、酒癮病人、長期抽菸者<sup>24, 25</sup>。
5. 具有特定環境或職業暴露史者：如活動性肺結核病人之居家或密切接觸者、曾暴露於矽土(silica)者、醫療工作者<sup>25</sup>。

## (二) 肺結核的診斷方式

肺結核的診斷需要綜合病人的病史與症狀、肺部影像學檢查、以及微生物學檢驗三者，加以判定診斷：

1. **病史詢問**：詢問病人的臨床症狀、職業史、暴露史等。
2. **胸部影像學檢查**：懷疑有肺結核的病人，建議皆需進行胸部X光檢查。當胸部X光有異常時，最好能跟過去的X光進行比較，若有需要，胸部電腦斷層可提供比胸部X光更精確的影像與豐富的資訊。
3. **痰液耐酸性染色鏡檢(簡稱痰液塗片)**：懷疑有肺結核時建議進行至少2套、最好3套的痰液塗片檢查，且至少有1套為清晨之痰液<sup>24, 26</sup>。
4. **痰液培養**：由痰液培養出結核分枝桿菌，是100%確診肺結核的方式，但此方法最大的限制在於其時效性。一般需至少1週，多則8週的時間方能獲得報告。
5. **核酸增幅檢驗 (nucleic acid amplification test, NAAT)**：此技術可大幅降低偵測結核菌之門檻，並在數小時內完成檢驗。NAAT在痰液塗片陽性時，敏感度高達90%以上，特異度95%以上；痰液塗片陰性時，敏感度降低至40~93%，特異度維持在95%以上<sup>24</sup>。世界衛生組織，以及我國結核病診治指引，皆建議針對所有懷疑肺結核的病人，常規進行NAAT<sup>24, 25</sup>。以下簡述NAAT分別在痰液塗片陽性及陰性時，展現出的診斷價值：
  - (1) 當痰液塗片陽性時，NAAT可迅速分辨結核分枝桿菌或非結核分枝桿菌。若痰液塗片陽性，NAAT也陽性，可直接診斷肺結核，立刻予以治療；若痰液塗片陽性，NAAT陰性，則很可能是非結核分枝桿菌，可避免病人接受不必要的抗結核藥物治療。
  - (2) 當痰液塗片呈陰性時，NAAT因為可偵測到數量更少的結核菌，可做為提高診斷率的工具。也就是當痰液塗片陰性，NAAT陽性時，要仔細考慮病人很可能仍有肺結核。
6. **GeneXpert MTB/RIF**：在各種不同的NAAT方式中，GeneXpert MTB/RIF是WHO目前唯一建議的即時NAAT套組，可在一般實驗室的環境下、2小時內獲得檢驗結果，對於痰液塗片陽性的檢體，敏感度為98%、特異度99%，對於痰液塗片陰性的檢體，敏感度降低為68%，特異度仍高達99%，並能同時偵測rifampin的抗藥性基因<sup>24</sup>。

## 六、非結核分枝桿菌肺炎

Nontuberculous mycobacteria (NTM) 是一群嗜氧、非移動性的微生物，廣泛地存在於周遭環境，尤其是土壤及水環境，NTM一般來說致病性不高，即使日常生活中偶爾接觸到，也不易遭受感染。但當宿主的身體構造出現異常、或免疫力出現缺陷時，NTM感染的機會就會增加。近年來，我國NTM在肺部移生及造成肺部疾病的發生率有上升趨勢。

### (一) 肺部NTM疾病(pulmonary NTM disease)的診斷時機

以下情形要懷疑病人有肺部NTM疾病：

- 1. 具有肺部NTM疾病的症狀：**雖然肺部NTM疾病臨床表徵多變，亦常不具特異性，但幾乎所有的病人都會有慢性咳嗽，其他症狀還有疲勞、發燒、有痰、氣促、咳血、胸痛、體重減輕等。
- 2. 具有肺部構造異常的病人：**例如陳舊性肺結核、慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、支氣管擴張症 (bronchiectasis)、囊性纖維化 (cystic fibrosis)，塵肺症 (pneumoconiosis) 等<sup>27, 28</sup>。
- 3. 免疫功能出現缺陷者：**例如接受器官移植病人、長期服用免疫抑制劑者、使用腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品 (TNF- $\alpha$  blockers) 者、HIV感染者、具白血球介素 12 (interleukin-12)、丙型干擾素interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、或TNF- $\alpha$ 相關細胞激素傳導途徑缺陷者、體內有抗丙型干擾素自身抗體(anti-IFN  $\gamma$  autoantibody)者等<sup>29</sup>。
- 4. 具有相符合的肺部影像學病人：**肺部NTM疾病肺部影像大致可分成兩大類，其一是以纖維化/開洞 (fibrocavitary) 來表現，另一類是以小結節/支氣管擴張 (nodular/bronchiectatic) 來表現。前者比較容易經由胸部X光發現病灶，後者有時單靠胸部X光仍不易發現，需要胸部電腦斷層方能看清楚病灶。
- 5. 初始診斷為肺炎，但經適當抗生素治療後，症狀或肺部影像卻沒有完全緩解者。**

### (二) 肺部NTM疾病 (pulmonary NTM disease) 的診斷方式

要診斷肺部NTM疾病需同時符合以下三個面向<sup>28, 30</sup>：

- 1. 臨床症狀：**符合的肺部症狀，且排除可能造成這些症狀的其他病因。
- 2. 微生物學證據：**至少兩套痰液培養、或是一套經由支氣管鏡沖洗取得的呼吸道檢體，長出NTM；或是肺部病理切片符合分枝桿菌感染的變化，且其切片檢體培養出NTM。
- 3. 影像學：**胸部X光、或胸部電腦斷層有符合NTM疾病之影像變化。

## 七、參考文獻

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):427-31.
2. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. *Br J Haematol* 2011;155(3):308-17.
3. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf) Accessed Mar 7, 2018.
4. Chakinala MM, Trulock EP. Pneumonia in the solid organ transplant patient. *Clin Chest Med* 2005;26(1):113-21.
5. Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 1996;109(4):1066-77.
6. Baddley JW, Cantini F, Goletti D, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumour necrosis factor-alpha agents). *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl 2):S10-S20.
7. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, et al. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(5):675-8.
8. Wang CY, Lai CC, Yang WC, et al. The association between inhaled corticosteroid and pneumonia in COPD patients: the improvement of patients' life quality with COPD in Taiwan (IMPACT) study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2775-83.
9. 2015. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. In *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, eds. MA Grippi, JA Elias, JA Fishman, RM Kotloff, AI Pack, RM Senior & MD Siegel. United States of America: McGraw-Hill Education.
10. 台灣衛生福利部疾病管制署網站資料. <http://www.cdc.gov.tw/rwd/professional> Accessed Jan 29.
11. Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and Pneumocystis pneumonia. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14281.
12. Kung HC, Huang PY, Chen WT, et al. 2016 guidelines for the use of antifungal agents in patients with invasive fungal diseases in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2018;51(1):1-17.
13. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Pulmonary cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32(6):727-34.
14. Smith JA, Kauffman CA. Pulmonary fungal infections. *Respirology* 2012;17(6):913-26.
15. Tseng HK, Liu CP, Ho MW, et al. Microbiological, epidemiological, and clinical characteristics and outcomes of patients with cryptococcosis in Taiwan, 1997-2010. *PLoS One* 2013;8(4):e61921.
16. Huang L, Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias. *Respirology* 2009;14(4):474-85.
17. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis* 2003;36(6):789-94.
18. Hsiue HC, Wu TH, Chang TC, et al. Culture-positive invasive aspergillosis in a medical center in Taiwan, 2000-2009. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(7):1319-26.
19. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63(4):e1-e60.
20. Tasaka S, Tokuda H. Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected patients in the era of novel immunosuppressive therapies. *J Infect Chemother* 2012;18(6):793-806.



21. Carmona EM, Limper AH. Update on the diagnosis and treatment of Pneumocystis pneumonia. *Ther Adv Respir Dis* 2011;5(1):41-59.
22. Kingsley PV, Arunkumar G, Tipre M, et al. Pitfalls and optimal approaches to diagnose melioidosis. *Asian Pac J Trop Med* 2016;9(6):515-24.
23. Burivong W, Wu X, Saenkote W, et al. Thoracic radiologic manifestations of melioidosis. *Curr Probl Diagn Radiol* 2012;41(6):199-209.
24. 衛生福利部台灣疾病管制署. 結核病診治指引第六版. 2017. <http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=6744c19c09435458&tid=B02B73C3D6F15437> (last accessed Mar 7, 2018).
25. W.H.O. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. Placed Published: Geneva, Switzerland; 2013. [http://www.who.int/tb/publications/Final\\_TB\\_Screening\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/tb/publications/Final_TB_Screening_guidelines.pdf) (last accessed Jan 29, 2018).
26. TB Care I/UNAIDS. International Standards for TB care ed. Placed Published: The Hague; 2014. <http://www.who.int/tb/publications/standards-tb-care-2014/en/> (last accessed Jan 29, 2018).
27. Huang HL, Cheng MH, Lu PL, et al. Epidemiology and Predictors of NTM Pulmonary Infection in Taiwan - a Retrospective, Five-Year Multicenter Study. *Sci Rep* 2017;7(1):16300.
28. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(4):367-416.
29. Lake MA, Ambrose LR, Lipman MC, et al. "Why me, why now?" Using clinical immunology and epidemiology to explain who gets nontuberculous mycobacterial infection. *BMC Med* 2016;14:54.
30. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 2017;72(Suppl 2):ii1-ii64.



### 重點提要

社區型肺炎的嚴重性評估，除臨床症狀外，可使用肺炎嚴重度指數 (Pneumonia Severity Index (PSI) 以及CURB-65，作為病人醫療處置及預後評估參考。胸部X光檢查是建立肺炎診斷的黃金標準，需要住院治療之社區型肺炎及所有院內型肺炎病人宜例行作血液培養。血清學檢查僅適用於某些不易培養之致病菌之輔助診斷，分子生物學檢驗無法分辨是移生或是致病菌，建議用下呼吸道的檢體檢驗。CRP在鑑別社區型肺炎的嚴重度及病原菌種類為典型或非典型時，其預測效果不一，儘管PCT較低可能暗示肺炎為病毒感染機率較高，但仍需配合臨床狀況謹慎評估。尿液抗原檢測可協助診斷肺炎鏈球菌或退伍軍人桿菌所引起之肺炎。

主編：古世基/副編：盛望徽

## 2-3 診斷措施 (一)： 臨床、放射線、血液、尿液檢查

### 一、臨床嚴重度評估

#### (一) 症狀及嚴重度評估

可因嚴重度而有不同的表現，典型的症狀包含發燒、咳嗽、膿痰帶有血絲，嚴重一點的病人可能呈現單側胸痛（部分可能隨深呼吸而加劇）以及呼吸困難；而一些非典型的細菌引起的肺炎可以是全身性症狀包含乾咳、鼻塞、喉嚨痛、頭痛、發燒、腹瀉、噁心、嘔吐等等。診斷主要的依據為肺炎症狀加上影像有肺部實質化或是浸潤表現<sup>1</sup>。

臨床上評估肺炎嚴重度在社區型肺炎比較著名的指標包含肺炎嚴重度指數 Pneumonia Severity Index, PSI<sup>2</sup>以及CURB-65<sup>3</sup>，部分研究顯示PSI相較於CURB-65對於低風險的肺炎有比較好的預測率<sup>4</sup>，但其評估方式相對複雜耗時，需分成兩個步驟，第一個步驟先看危險因子，第二步驟再從危險因子加上臨床表現來做評分分類。CURB-65相對簡單(見表2.3.1.)，只需要看病人是否有下列危險因子：意識不清、尿素氮 > 20 mg/dL、呼吸速率每分鐘 ≥ 30次、血壓是否太低(收縮壓 < 90 mmHg或舒張壓 ≤ 60 mmHg) 以及年紀是否 ≥ 65歲。通常0或1個危險因子是輕度肺炎，建議門診治療，2或3個危險因子是中度肺炎，一般建議住院觀察治療，4個以上危險因子為重度肺炎，死亡率在部分研究甚至高達40%以上，另外為了方便門診病人使用(不用抽血)，也有研究指出可以使用CRB-65(少了尿素氮檢查)，包含一項以上就建議住院治療<sup>5</sup>。要提醒的是，臨床肺部感染指數 (Clinical pulmonary infection score, CPIS) 不適合使用在社區型肺炎嚴重的評估，主要是其研究對象幾乎都是呼吸器肺炎或是院內型肺炎病人<sup>6</sup>，在社區型肺炎的病人使用幾乎是沒有相關的文獻。美國胸腔科醫學會 (American Thoracic

Society, ATS) 也有針對嚴重的社區型肺炎作定義<sup>7</sup>，其主要的定義要至少符合兩個主要的標準其中一個或是三個次要標準其中兩個。主要標準包含需要使用呼吸器或是敗血性休克，次要包含標準收縮壓  $\leq 90$  mmHg，多個肺葉疾病，和PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 比值  $< 250$ 。符合嚴重社區型肺炎定義病人建議要入住加護病房。

表 2.3.1. CURB65 診斷項目與嚴重度評估

項目	內容	分數	建議
C	意識混淆(Confusion)	0-1 分	輕度肺炎， 建議門診治療
U	血中尿素氮(BUN) $> 20$ mg/dL		
R	呼吸次數(Respiratory rate) 每分鐘 $\geq 30$ 次	2-3 分	中度肺炎， 建議住院治療
B	血壓 (Blood pressure): 縮收壓 (SBP) $< 90$ mmHg 或 舒張壓 (DBP) $\leq 60$ mmHg	4-5 分	嚴重肺炎， 建議可能需要住加護病房
65	年齡 $\geq 65$ 歲		

\* 以上每項目各 1 分 \*

## (二) 本節重要臨床問題

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	建議使用 CURB-65 ( 見表 2.3.1) 來評估社區型肺炎的嚴重度。	3, 4

## 二、放射線

### (一)胸部X光檢查(CXR)

1. 建立肺炎的診斷主要工具之一<sup>1, 8, 9</sup>。
2. 依照影像表現，可以猜測可能的致病原<sup>1, 10, 11</sup>。
  - (1) 細菌：在CXR上常以大葉性實質化 (lobar consolidation) 來表現，但一些非典型的細菌像是 *Legionella spp.*，*Mycoplasma spp.* 或是 *Chlamydophila spp.* 較常以雙側肺部浸潤來表現。
  - (2) 病毒：較常以雙側肺部浸潤來表現。
  - (3) 黴菌：在胸部X光較難直接診斷，如病人有危險因子可考慮進行電腦斷層檢查。
  - (4) 肺結核：初次感染跟再復發影響的肺葉較不同，胸部X光常可看到濃淡不均且邊緣不清楚的肺實質變化，也可能伴隨著淋巴結鈣化或是開洞病灶。
3. 偵測併發症：

如肋膜積液、膿胸，若有併發症產生會影響到後續治療，考慮引流甚至外科手術。

4. 觀察對治療的反應。

## (二) 胸部電腦斷層 (Chest computed tomography)

1. 胸部電腦斷層相較於CXR可以增加肺炎的偵測<sup>12</sup>，也可以減少不必要的治療<sup>13</sup>，但由於價錢、可及性 (accessibility) 以及輻射量的考量，並非懷疑社區型肺炎的常規檢查。
2. 特定的微生物造成的肺炎具特徵性的影像變化 (如：*Aspergillus*, *M. tuberculosis*, and *Pneumocystis*)，可以在還沒有侵襲性檢查或微生物培養前提早診斷並儘早使用藥物治療。
3. 對於免疫功能不全或是老年人來說，胸部電腦斷層對於治療以及預後有較重要的角色<sup>14, 15</sup>。

## (三) 本節重要臨床問題

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1C	胸部 X 光檢查是建立肺炎診斷時最重要的檢查。	1, 8, 9
2C	在無法確定肺炎診斷時或是病人有免疫不全危險因子可以考慮胸部電腦斷層檢查。	12, 14, 15

## 三、血液學檢查 (血液培養、血清學檢查、分子生物學檢驗、生物標記)

### (一) 血液培養

血液培養儘量取兩處以上不同部位血管之血液檢體進行檢查。

1. **優點：**血液檢體容易取得、操作簡單、便宜、特異性高。血液培養具診斷與評估預後之臨床價值，雖然 < 20% 的肺炎可經由血液培養檢查確定診斷，但可提供預後評估的參考；血液培養呈陽性患者屬高危險群，常併發其他部位之感染。建議需要住院治療之社區型肺炎及所有院內型肺炎病人宜例行作血液培養。並應注意肺炎鏈球菌和其他革蘭氏陽性菌可能在厭氧的血瓶中生長狀況最好。血液培養最重要的關鍵點是每套血量需10 mL，不是抽血時間。
2. **缺點：**靈敏度低。

### (二) 血清學檢驗

1. **優點：**血液檢體容易取得，可提供有關流行病學資料。
2. **缺點：**靈敏度低與特異度不高，需取急性期及恢復期之血清檢體進行檢查，無法在肺炎初期確定診斷，臨床價值不高。僅適用於某些不易培養之致病菌，如 *Mycoplasma pneumoniae* (1~33%)、*Legionella pneumophila* (0~13%) 及

*Chlamydophila pneumoniae* (7~37%)，和*Bordetella pertussis*。例如，在19歲以上的肺炎感染者以*M. pneumoniae*免疫球蛋白M抗體 (IgM) 檢驗，其靈敏度和特異性分別為40%和82%。

- 此外，常被分離出的病毒病原菌，若可檢測配對急性期和恢復期的血清學檢查，對診斷亦有幫助，如呼吸道融合病毒和腺病毒<sup>16</sup>。
- 在嚴重(如侵襲性肺炎鏈球菌感染症)和罕見病原菌(如隱球菌或肺囊蟲肺炎)造成之社區型肺炎，建議做人類免疫缺乏病毒(human immunodeficiency virus, HIV)篩檢<sup>17</sup>。

### (三)分子生物學檢驗

- 優點：**適用於某些不易培養或生長緩慢之致病菌，如*Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Chlamydophila species*, *Bordetella*及 *Pneumocystis jirovecii*。目前除耐酸性染色呈陽性之分枝桿菌和influenza, adenovirus可使用聚合酶連鎖反應 (Polymerase chain reaction, PCR)外，不建議例行使用<sup>18</sup>。
- 缺點：**無法分辨是移生 (colonization) 或是污染 (contamination)，需要特別的技術和設備。若要降低偽陽性和偽陰性的機率，建議用下呼吸道的檢體(如透過支氣管肺泡灌洗術BAL收集檢體)。在群突發的狀況下，聚合酶連鎖反應是個不錯的工具，主要是因其較敏感，低菌量的狀況下仍能偵測到。

### (四)生物標記

- C-反應蛋白 (C-reactive protein, CRP)：**CRP主要由肝細胞製造，調控補體系統與促進發炎反應，在發炎或組織受損等原因刺激後約6小時釋出，約48小時達最高值<sup>19</sup>。CRP受眾多干擾因素影響，敏感性高但特異性低，故多被視為非特異性發炎反應的生物標記<sup>20</sup>。CRP因檢驗成本相較其他發炎相關生物標記低，而較常被使用。在判斷病人是否感染社區型肺炎與是否投以抗生素治療時，CRP高只能視為輔助臨床判斷工具之一，而非診斷肺炎之單一標準；CRP低且肝細胞製造功能無異常者，仍應謹慎評估病人臨床狀況是否需要抗生素治療<sup>21</sup>。在鑑別社區型肺炎的嚴重度及病原菌種類為典型或非典型時，CRP的預測效果不一<sup>22-26</sup>。
- 前降鈣激素 (procalcitonin, PCT)：**前降鈣激素 (PCT) 是降鈣激素的前驅產物，作為內分泌賀爾蒙，由甲狀腺C細胞與肺部K細胞分泌；同時具有細胞激素之功能，當器官如肝、腎等，受外來微生物毒素或促發炎因子刺激後，約2~4小時便會釋放，因釋放速度不一，臨床應用可考慮於不同時間點量測以比較變化趨勢<sup>18, 20, 27</sup>。在判斷病人是否投以抗生素治療時，使用PCT輔助決策組較對照組之30天死亡率低 (8.6% 及10.0%，校正後勝算比 (adjusted odds ratio, OR) 0.83, 95%信賴區間 (confidence interval, CI): 0.70 to 0.99,  $P = 0.037$ )，治療失敗率無差異 (23.0% 及 24.9%)，抗生素使用效期縮短約2.4

天 (5.7 及 8.1 天, 95% CI: -2.71~ -2.15,  $P < 0.001$ ), 且抗生素相關副作用較低。PCT可輔助臨床判斷, 作為社區型肺炎啟用、調整或停用抗生素時之重要參考依據<sup>28-30</sup>。在鑑別社區型肺炎的嚴重度, 將PCT合併臨床風險評估指標如CURB-65等, 比起單一評估指標更能鑑別社區型肺炎的嚴重度<sup>28, 29</sup>。在鑑別社區型肺炎的病原菌種類, PCT預測效果不一。儘管PCT較低可能暗示肺炎為病毒感染機率較高, 但仍需配合臨床狀況謹慎評估<sup>25, 26, 31</sup>。

3. **前腎上腺髓質素 (proadrenomedullin, pro-ADM)**: 腎上腺髓質素 (adrenomedullin, ADM) 與PCT來自相同基因, ADM能使血管擴張, 且具調節免疫與代謝之功能, 進而對抗細菌<sup>32</sup>。由於ADM半衰期很短, 故應用上會以較穩定的前腎上腺髓質素 (pro-ADM) 作為測量標的。已知pro-ADM在敗血症患者濃度會上升<sup>33</sup>。在鑑別社區型肺炎的嚴重度時, pro-ADM濃度上升與患者死亡率上升及肺炎相關併發症增加成正相關<sup>26, 34, 35</sup>。將pro-ADM合併臨床風險評估指標如CURB-65等, 比起單一評估指標更能鑑別社區型肺炎的嚴重度<sup>34, 35</sup>。

## (五) 本節重要臨床問題

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1C	對輕微至中等程度的社區型肺炎 (定義為門診病人), 並不建議常規做血液培養檢查。	18, 36, 37
1C	對嚴重程度的社區型肺炎 (定義為需住院, 或發生在免疫不全患者), 考慮血液培養合併適當的痰液培養。	18, 36, 37
1C	黴菌和分枝桿菌的血液培養合併適當的痰液培養, 考慮用於高危險族群的免疫不全病人 (如愛滋病毒感染者, 器官移植患者或罹患血液腫瘤的病人)。	38, 39
1B	為使血液培養結果最佳化, 建議在使用經驗性抗生素前先抽血, 兩套血液培養要從不同部位抽取 (每套同時包括嗜氧和厭氧共兩瓶), 每套血量需 10mL。	36
1B	在評估社區型肺炎病人病情嚴重度與治療反應時, 生物標記可作為輔助臨床病況與影像檢查之參考工具。	20, 28, 40
1B	在判斷社區型肺炎病人是否需投以抗生素治療時, 前降鈣激素 (PCT) 可輔助臨床病況與影像檢查, 作為抗生素管理使用之參考依據。	28, 30

## 四、尿液抗原檢驗

尿液抗原檢驗：可協助診斷肺炎鏈球菌或退伍軍人桿菌所引起之肺炎。

### (一)肺炎鏈球菌肺炎：

尿液抗原檢驗之敏感性約52%~78%，尤其在病情較為嚴重者，如合併菌血症其敏感性更高，約80%~85%；特異性大於90%<sup>36, 41</sup>。優點為檢查快速(約15分鐘)、簡單、特異性高，且在病人接受抗生素治療後仍有機會診斷病因<sup>42</sup>。缺點為價格高昂、無法得知細菌對抗生素之藥物敏感性、少部分口腔內鏈球菌(*S. mitis* and *S. oralis*) 會導致偽陽性，前次感染後4到6週仍可維持40%~70% 陽性率<sup>43</sup>。前述尿液抗原檢驗方法，是針對肺炎鏈球菌的C端多醣體採用免疫色層分析膜進行檢驗(BinaxNow<sup>®</sup> assay)，然而C端多醣體在肺炎鏈球菌不同血清型上皆有，故篩檢陽性亦無法得知肺炎鏈球菌的血清分型。Luminex<sup>®</sup> 為新型態檢驗方式，透過多抗原接合(multiple antigen-binding assay)，可偵測細菌套膜上的多醣體，進而區分出13種不同血清型的肺炎鏈球菌；此外，即使病人病情較輕，其敏感度仍高達97.1%，特異性約100%<sup>44</sup>。對於程度嚴重的社區型肺炎，建議進行肺炎鏈球菌之尿液抗原快速檢驗。

### (二)退伍軍人症肺炎：

尿液抗原篩檢為檢測退伍軍人症之主要方法。感染退伍軍人桿菌後約2 ~ 3天可偵測到該抗原，敏感性約56% ~ 99%，且會隨病人之病情嚴重度上升而增加。其中針對嗜肺性退伍軍人桿菌血清型第一型mAb 3/1敏感性約80% ~ 90%，非此特殊血清型則敏感性較低；特異性約99%<sup>45, 46</sup>。尿液抗原檢驗優點為檢查快速(約30分鐘)、價格相對其他方法便宜、且在病人接受抗生素治療後仍有助於診斷病因。缺點為目前市售的檢驗試劑只能檢測血清型第一型、前次感染後可維持約1到2個月的陽性率、免疫功能低下患者之陽性率甚至可長達10個月以上<sup>47</sup>。其他診斷退伍軍人症的方法，多為低敏感性，高特異性(見表2.3.2.)。其中細菌培養的敏感性雖受病人病情嚴重度而異，卻能避免尿液抗原僅能檢測血清型第一型之困境。而分子檢驗(如PCR: 聚合酶連鎖反應)大多用於研究，臨床上或許可協助診斷較輕症之病人。一般針對退伍軍人症肺炎，建議同時進行痰液培養與尿液抗原檢驗；但若已知所處環境中退伍軍人桿菌大多非血清型第一型，則建議同時進行培養與分子檢驗。若所處醫療機構僅提供血清型第一型尿液抗原檢驗，且病人臨床條件符合退伍軍人症表現，可考慮通報疾病管制署並採檢送驗。對於程度嚴重的社區型肺炎，建議進行退伍軍人桿菌之尿液抗原快速檢驗。

表 2.3.2. 退伍軍人症診斷方法

方法	檢體種類	敏感性	特異性
尿液抗原 <sup>45, 46</sup>	尿液	56~99%	99%
培養 <sup>48</sup>	痰、下呼吸道檢體* 肺或肺外組織、肋膜積液、 血液、其他體液	20~95%	100%
免疫螢光染色顯微鏡檢查 <sup>48</sup>		20~50%	99%
分子檢驗 (PCR) <sup>49</sup>	痰、下呼吸道檢體*、尿液	70~95%	90~95%
抗體 <sup>50</sup>	配對血清	20~70%	95~99%

\* 下呼吸道檢體 (如透過支氣管肺泡灌洗術收集之檢體)

註：PCR: polymerase chain reaction, 聚合酶連鎖反應。

### (三) 本節重要臨床問題

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	對於程度嚴重的社區型肺炎，建議進行肺炎鏈球菌及退伍軍人桿菌之尿液抗原快速檢驗。	9, 21, 51

### 五、參考文獻

1. John E. Bennett RD, Martin J. Blaser. 2015. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Springer.
2. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *New Engl J Med* 1997;336(4):243-50.
3. Lim W, Van Der Eerden M, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58(5):377-82.
4. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005;118(4):384-92.
5. Bauer TT, Ewig S, Marre R, et al. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2006;260(1):93-101.
6. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *American Review of Respiratory Disease* 1991;5 Pt 1(143):1121-9.
7. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1730-54.
8. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;31(2):347-82.
9. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 (Suppl 2):S27-72.
10. Boersma WG, Daniels JM, Lowenberg A, et al. Reliability of radiographic findings and the relation to etiologic agents in community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2006;100(5):926-32.
11. Kim EA, Lee KS, Primack SL, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics* 2002;22 Spec No:S137-49.
12. Syrjala H, Broas M, Suramo I, et al. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1998;27(2):358-63.
13. Claessens YE, Debray MP, Tubach F, et al. Early Chest Computed Tomography Scan to Assist Diagnosis and Guide Treatment Decision for Suspected Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(8):974-82.
14. Nyamande K, Laloo UG, Vawda F. Comparison of plain chest radiography and high-resolution CT in human immunodeficiency virus infected patients with community-acquired pneumonia: a sub-Saharan Africa study. *Br J Radiol* 2007;80(953):302-6.
15. Haga T, Fukuoka M, Morita M, et al. Computed Tomography for the Diagnosis and Evaluation of the Severity of Community-acquired Pneumonia in the Elderly. *Intern Med* 2016;55(5):437-41.
16. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010;50(2):202-9.
17. Blasi F, Matteelli A. Indicator condition-guided HIV testing in Europe: a step forward to HIV control. *Eur Respir J* 2013;42(3):572-5.
18. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17 Suppl 6:E1-59.
19. Hebecker M, Okemefuna AI, Perkins SJ, et al. Molecular basis of C-reactive protein binding and modulation of complement activation by factor H-related protein 4. *Mol*



- Immunol* 2010;47(6):1347-55.
20. Krüger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2012;6(2):203-14.
  21. National Clinical Guideline C. 2014. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. In *Pneumonia: Diagnosis and Management of Community- and Hospital-Acquired Pneumonia in Adults*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), National Clinical Guideline Centre, 2014.
  22. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000;28(2):68-73.
  23. Garcia Vazquez E, Martinez JA, Mensa J, et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003;21(4):702-5.
  24. Hohenthal U, Hurme S, Helenius H, et al. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(11):1026-32.
  25. Kruger S, Ewig S, Papassotiriou J, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res* 2009;10:65.
  26. Bello S, Laserra AB, Mincholé E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J* 2012;39(5):1144-55.
  27. Morley D, Torres A, Cilloniz C, et al. Predictors of treatment failure and clinical stability in patients with community acquired pneumonia. *Ann Transl Med* 2017;5(22):443.
  28. Schuetz P, Litke A, Albrich WC, et al. Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26(2):159-67.
  29. Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest* 2010;138(1):121-9.
  30. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:Cd007498.
  31. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, et al. Viral pneumonia. *Lancet* 2011;377(9773):1264-75.
  32. Huang DT, Angus DC, Kellum JA, et al. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest* 2009;136(3):823-31.
  33. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, et al. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides* 2004;25(8):1369-72.
  34. Cavallazzi R, El-Kersh K, Abu-Atherah E, et al. Midregional proadrenomedullin for prognosis in community-acquired pneumonia: a systematic review. *Respir Med* 2014;108(11):1569-80.
  35. Kruger S, Ewig S, Giersdorf S, et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(11):1426-34.
  36. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis* 2013;57(4):e22-e121.
  37. Afshar N, Tabas J, Afshar K, et al. Blood cultures for community-acquired pneumonia: are they worthy of two quality measures? A systematic review. *J Hosp Med* 2009;4(2):112-23.
  38. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357(25):2601-14.
  39. Letourneau AR, Issa NC, Baden LR. Pneumonia in the immunocompromised host. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20(3):272-9.
  40. Leoni D, Rello J. Severe community-acquired pneumonia: optimal management. *Curr Opin Infect Dis* 2017;30(2):240-7.
  41. Horita N, Miyazawa N, Kojima R, et al. Sensitivity and specificity of the Streptococcus pneumoniae urinary antigen test for unconcentrated urine from adult patients with pneumonia: a meta-analysis. *Respirology* 2013;18(8):1177-83.
  42. Sinclair A, Xie X, Teltscher M, et al. Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae. *J Clin Microbiol* 2013;51(7):2303-10.
  43. Klugman KP, Madhi SA, Albrich WC. Novel approaches to the identification of

- Streptococcus pneumoniae as the cause of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47 Suppl 3:S202-6.
44. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372(12):1114-25.
  45. Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL, et al. Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for Legionellosis. *Chest* 2009;136(6):1576-85.
  46. Phin N, Parry-Ford F, Harrison T, et al. Epidemiology and clinical management of Legionnaires' disease. *Lancet Infect Dis* 2014;14(10):1011-21.
  47. Mercante JW, Winchell JM. Current and emerging Legionella diagnostics for laboratory and outbreak investigations. *Clin Microbiol Rev* 2015;28(1):95-133.
  48. Edelstein PH, Roy CR. 2015. 234 - Legionnaires' Disease and Pontiac Fever. In *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)*, eds. JE Bennett, R Dolin & MJ Blaser, 2633-44.e6. Philadelphia: Content Repository Only!
  49. Mentasti M, Fry NK, Afshar B, et al. Application of Legionella pneumophila-specific quantitative real-time PCR combined with direct amplification and sequence-based typing in the diagnosis and epidemiological investigation of Legionnaires' disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(8):2017-28.
  50. Den Boer JW, Yzerman EP. Diagnosis of Legionella infection in Legionnaires' disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(12):871-8.
  51. Wunderink RG, Waterer GW. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014;370(6):543-51.



## 重點提要

社區型肺炎診斷方式可分為非侵入性檢查：如痰液鏡檢與培養及嚴重社區型肺炎接受插管病人之氣管內管抽吸液鏡檢與培養；與侵入性檢查：包含支氣管鏡檢查、經皮超音波導引及經皮電腦斷層導引細針抽取或切片等。在肺炎治療前應取得良好品質的檢體，並將其快速送至實驗室進行痰液鏡檢與培養；插管病人之氣管內管抽吸液診斷價值與院內型肺炎原則相同；侵入性檢查使用時機主要為臨床治療效果不佳、影像學改善不明顯、懷疑特殊病原菌、或是懷疑其他非感染性病因等。

主編：陽光耀 / 副編：劉永慶

## 2-4 診斷措施（二）： 呼吸道檢體

### 一、痰液鏡檢與培養

#### （一）痰液鏡檢的價值

國際所有的治療準則皆建議所有的社區型肺炎的病人都應該進行痰液的鏡檢<sup>1,2</sup>，也就是革蘭氏染色 (Gram stain)。Gram stain的臨床價值主要來自於對初始病原菌的診斷，舉例而言當染色中發現金黃色葡萄球菌或是革蘭氏陰性桿菌的形態，它們皆不是常見的社區型肺炎致病菌，如此可以使我們能及時給予合適的抗生素治療。從染色中若發現主要 (predominant) 菌種(係指在一個環境中，其中主要的微生物菌群)，且具有典型型態的細菌染色結果，再配合細菌培養的結果，就可以較明確的診斷出此次社區型肺炎的致病菌為何。但臨床上有許多的病人無法咳痰或是無法在一開始就提供痰液送檢，此時就有賴氣管內管的抽吸液或是經支氣管鏡取得的下呼吸道檢體來做鏡檢及培養。

痰液鏡檢最主要的問題是痰液檢體的品質，以及必須快速的送到實驗室處理。檢體應於兩小時內送至實驗室，若無法及時運送，可儲存於2~8°C，但勿超過24小時。痰液鏡檢的診斷率會因痰液收集前的抗生素使用而減低，但最近的研究顯示在菌血性的肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*) 肺炎的案例中，在抗生素使用的10小時內，其痰液鏡檢診斷價值沒有顯著的降低<sup>4</sup>。另外一個研究顯示在肺炎鏈球菌以及卡他莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*) 的肺炎病人，使用有效的抗生素一小時後，就可以看到細菌量的快速下降<sup>5</sup>。一個來自希臘的研究發現，痰液鏡檢對肺炎鏈球菌肺炎的診斷敏感性為82%，對金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) 肺炎的診斷敏感性為79%，對流感嗜血桿菌 (*Haemophilus influenzae*) 肺炎的診斷敏感性為79%，對其他革蘭氏陰性桿菌肺炎的診斷敏感性為78%，診斷的特異性為93~96%，此研究顯示痰液鏡檢在早期診斷社區型肺炎的致病菌，是個可靠的工具<sup>6</sup>。另一個結合社區型肺炎以及健康照護相關肺炎的研究，痰液鏡

檢對肺炎鏈球菌肺炎的診斷敏感性則為62.5%，對流感嗜血桿菌肺炎的診斷敏感性為60.9%，對綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 肺炎的診斷敏感性為22.2%，對金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 肺炎的診斷敏感性為9.1%，但是整體對上述細菌診斷的特異性為91.5~100%<sup>7</sup>。

非典型病原菌，例如 *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella species* 以及呼吸道病毒，它們皆無法從痰液鏡檢及一般培養中發現，換言之若 Gram stain 下是發炎的痰液但沒有病原菌，就該考慮到上述的非典型病原菌。

## (二) 痰液培養的價值

痰液培養的敏感性及特異性容易受到上呼吸道移生的菌叢所影響，痰液培養的結果若是和先前的 Gram stain 結果相符，就更有助於致病菌的確立。

## (三) 本節重要臨床問題

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	所有的病人如果能取得良好品質的檢體以及檢體能快速送至實驗室，在治療前痰液都應進行 Gram stain 以及培養。	1, 2

### 1. 所有的病人都要在治療前接受痰液的革蘭氏染色(Gram stain)以及培養

美國感染症醫學會(Infectious Diseases Society of America, IDSA) 2007年的社區型肺炎準則<sup>1</sup>建議如果能取得良好品質的痰液檢體以及檢體能快速送至實驗室，病人治療前應接受痰液的 Gram stain 以及培養。歐洲臨床微生物及感染症醫學會 (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) 2011年的準則<sup>2</sup>也是建議所有病人如果有膿性(purulent)的痰液，且痰液檢體能快速運送至實驗室的前提下，都應該接受痰液的 Gram stain 以及培養，此為一致性的建議等級。綜合新的一些文章，本指引給予1B (強建議，證據等級中)。

## 二、支氣管鏡檢查 (BAL, PSB, EBUS)

### (一)支氣管鏡檢查簡介

支氣管鏡檢查，主要分為兩部分：一是保護性檢體刷拭術 (protected specimen brush or protected sheath brush, PSB)，二是支氣管肺泡灌洗 (bronchoalveolar lavage, BAL)。上述檢體之培養須定量檢測 (閾值:10<sup>3</sup> CFU/mL for PSB, 10<sup>4</sup> CFU/mL for BAL)，診斷正確約在70 ~ 80%。所獲得的結果，可提高床醫師使用抗生素用藥之正確<sup>8</sup>。支氣管內超音波 (Endobronchial ultrasound, EBUS) 檢查目前尚無針對社區型肺炎的文獻報告。

有研究指出，對於社區型肺炎病人，使用支氣管鏡取樣可以增加培養陽性率<sup>9</sup>。BAL或PSB定量培養也可以增加微生物學診斷率，分別為增加26.1%及36.4%，也有27.3%因此調整治療處方<sup>3</sup>。也有研究發現支氣管鏡檢查針對無法咳痰病人或是治療反應不佳者，可以增加49%及52%的診斷率<sup>10</sup>。非支氣管鏡(nonbronchoscopic)輔助之BAL檢查曾在急診室用於插管的社區型肺炎病人。即使有些人已經接受第一劑抗生素使用，87%接受檢查的病人會有陽性的BAL培養結果，然而，對照組雖僅有1/3接受氣管內管抽吸，但這些病人檢體培養均為陽性。因此對於非支氣管鏡輔助之BAL檢查與氣管內管抽吸孰優孰劣，目前仍不清楚<sup>11</sup>。

與呼吸器相關肺炎不同，針對治療反應不佳的社區型肺炎無隨機試驗比較侵入性與非侵入性取樣的差異。對於治療反應不佳的社區型肺炎，支氣管鏡檢查可以提供更多診斷資訊。支氣管鏡BAL可以找出非感染性的原因，例如肺出血或急性嗜酸性球肺炎；BAL也可以協助找出感染的線索，例如淋巴球比率增加的肺炎為病毒或披衣菌感染。此外經支氣管鏡切片可以得到更專一的診斷。

## (二) 支氣管鏡檢查適應症<sup>12</sup>

1. 對臨床治療反應不佳的肺炎病人
2. 胸部X光顯示肺部浸潤延遲吸收
3. 感染特殊致病菌如結核菌、黴菌
4. 懷疑腫瘤
5. 異物吸入
6. 免疫功能不全病人 (如：血液腫瘤、膠原性疾病、白血球低下或器官移植之病人等)

## (三) 支氣管鏡檢查禁忌症

(請參閱 3.3 院內型肺炎診斷措施: 呼吸道檢體)

## (四) 診斷限制

(請參閱 3.3 院內型肺炎診斷措施: 呼吸道檢體)

## (五) 本節重要臨床問題

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1C	支氣管鏡檢查並非社區型肺炎的常規檢查項目，建議的適應症包含：對臨床治療反應不佳的肺炎病人，胸部X光顯示肺部浸潤延遲吸收，感染特殊致病菌如結核菌、黴菌，懷疑腫瘤，異物吸入，或免疫功能不全病人。	12

### 三、氣管內管抽吸液

對於嚴重社區型肺炎導致呼吸衰竭插管使用機械通氣之病人，都應盡速收取氣管內管抽吸液做細菌培養。其他的檢體取得方式，如以支氣管鏡輔助之BAL、PSB，或非支氣管鏡輔助之BAL，目前並未有足夠證據顯示可取代氣管內管抽吸液作為嚴重社區型肺炎病人之第一線處理方式。對已住院開始治療社區型肺炎後取得之檢體培養結果，其可信度會降低，尤其是革蘭氏陰性菌，須非常小心判讀是否為移生 (colonization) 菌<sup>1</sup>。氣管內管抽吸液之培養結果，必須合併革蘭氏染色與其他檢測(如尿液與血清之抗原或抗體檢驗)做綜合判斷。氣管內管抽吸液用於輔助診斷社區型肺炎或院內型肺炎，目前證據並未顯示有明顯不同之處，其餘原則請參見院內型肺炎氣管內管抽吸液章節。

### 四、其他侵入性檢查

#### (一) 侵入性診斷工具簡介

本章節所稱之其他侵入性診斷工具包括經皮超音波導引 (sono-guided) 及經皮電腦斷層導引 (CT-guided) 進行細針抽取 (fine needle aspiration) 或切片 (biopsy)，須由接受過特殊訓練的醫師執行。

#### (二) 使用時機

- 背景：**一部分的社區型肺炎或院內型肺炎病人無法經由傳統的診斷工具 (如痰液鏡檢、培養或血清學檢查) 確定致病菌，這些病人若是經過經驗性療法仍無法獲得臨床上的改善，侵入性診斷工具就可以考慮進行。這樣的病人通常會優先考慮使用支氣管鏡進行支氣管肺泡沖洗術或經支氣管切片以取得肺部檢體進行後續檢查。但臨床上可能有些病人或相關病灶不適合進行支氣管鏡檢查，或是經過支氣管鏡檢查後仍無法獲得明確的診斷。
- 建議：**對免疫功能不全宿主、嚴重院內型肺炎或社區型肺炎，疑似感染非常見病原菌或抗微生物製劑治療效果不佳者，應該積極的使用進一步的侵入性診斷工具進行診斷 (如支氣管鏡檢查)，但若是病人的臨床情況 (如病灶過小) 或病灶位置 (如周邊的肋膜下病灶) 不適合進行支氣管鏡檢查，或經過支氣管鏡檢查後仍無法獲得正確診斷的病人，則可以考慮使用這類的其他侵入性診斷工具進行檢查。

#### (三) 診斷價值

- 背景：**肺部經皮超音波導引穿刺切片或經皮電腦斷層導引穿刺切片與支氣管鏡相關檢查相比，可以在即時影像的導引下，更精準的針對病灶進行侵襲性檢查，此種侵入性檢查取得的檢體可以減少上呼吸道移生 (colonization) 菌叢所帶來的可能污染，所取得的檢體可以進行培養與病理鏡檢或特殊染色，進而增加診斷的正確性，或是用以排除非感染的肺部發炎，如組織化肺炎

(organizing pneumonia) 或是白血病肺浸潤疾病。整體而言，病人的可忍受度高，檢查完成率也高，但相對的檢查相關風險也較高。因此臨床醫師在進行這些侵入性診斷檢查前，應該詳細考慮進行這些侵入性診斷工具對病人所可能帶來的風險與好處，也應考慮目前所處的醫療機構是否有足夠的醫療設備與經驗進行相關檢查。

## 2.建議

- (1)須由有足夠經驗的醫事人員進行，或是在有資深醫事人員指導的情形下，進行其他侵入性診斷檢查。
- (2)應詳細考慮病人是否有增加檢查風險的醫療狀況，如出血傾向、意識躁動無法配合、無法控制的咳嗽、嚴重肺氣腫與肺動脈高壓等。
- (3)超音波或電腦斷層導引穿刺切片可以用以診斷少見的肺部感染，如特殊黴菌感染。
- (4)超音波或電腦斷層導引穿刺切片可以用以診斷非感染的肺部發炎，如 organizing pneumonia 或是白血病肺浸潤疾病。

## (四) 診斷限制

經過文獻回顧，目前現有針對社區型肺炎或院內型肺炎使用超音波導引或電腦斷層導引進行細針抽取及切片的相關研究非常有限，缺乏大型前瞻性隨機分配研究評估這些侵入性診斷工具在社區型肺炎或院內型肺炎的診斷價值，少數的回溯性研究彼此間的研究設計不一，病人族群不同，確定診斷的標準也不一樣，實難進行有系統的分析與比較。目前的研究顯示，肺部經皮超音波導引穿刺切片的敏感度為37.8~80.8%<sup>13,14</sup>，肺部經皮電腦斷層導引穿刺切片診斷肺炎的敏感度約25~100%<sup>15,16</sup>，整體而言，切片的敏感度會優於細針抽取。兩者的特異性約為80~100%<sup>17</sup>。

肺部經皮穿刺細針抽取或切片的併發症包括氣胸、出血、感染、空氣栓塞等，其中以氣胸與出血的機率較高。過去報告氣胸的發生率在超音波或電腦斷層導引穿刺切片約為5~30%<sup>18,19</sup>，需要胸管引流的比例約為1~15%<sup>20,21</sup>，切片的氣胸發生率會高於細針抽取，與氣胸相關的危險因子包括病灶的大小、是否貼近胸壁、病人有無肺氣腫，是否使用正壓呼吸器，切片的次數等。

肺出血的發生率在超音波或電腦斷層導引穿刺切片約4~27%<sup>22,23</sup>，有明顯咳血症狀的病人約4%<sup>22,23</sup>。與咳血相關的危險因子包括較小的病灶，較長的穿刺路徑，沒有肋膜積水與穿刺的次數等。

### 建議：

- 1.整體而言，經皮超音波導引細針抽取切片及經皮電腦斷層導引細針抽取切片是特異度高，敏感度中等的檢查。
- 2.此類侵入性診斷工具相關的併發症發生率並不低，臨床醫師在檢查前須仔細評估病人接受檢查好處與風險，並在檢查後小心追蹤病人可能發生的併發症。

## (五) 本節重要臨床問題

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1C	與支氣管鏡檢查相比，對於較小的病灶或是位置較為周邊的病灶，應可優先考慮使用經皮超音波導引細針抽取切片或經皮電腦斷層導引細針抽取切片，對肺炎進行診斷。	13-16

### 1. 與支氣管鏡相比，經皮超音波導引細針抽取切片或經皮電腦斷層導引細針抽取切片對於較小的病灶或是位置較為周邊的病灶有較高的診斷率。

關於比較支氣管鏡與超音波或電腦斷層導引穿刺切片在肺炎的診斷率，文獻上並沒有找到任何前瞻性隨機分配研究或是觀察性研究探討這個問題，因此只能以專家意見的方式進行討論。我們認為對於散在性廣泛性病灶，應比較適合使用支氣管鏡肺泡沖洗術、保護性檢體刷拭術或切片進行診斷，而對於較小的病灶或是位置較為周邊的病灶，應可優先考慮使用經皮超音波導引細針抽取切片或經皮電腦斷層導引細針抽取切片，對肺炎進行診斷。由於發生相關併發症的比例並不低，因此決定進行這些侵入性診斷檢查時，應慎選病人，檢查前詳細做好評估，以盡量減少併發症發生的機會。

## 五、參考文獻

- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 2:S27-72.
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17 Suppl 6:E1-59.
- Manali E, Papadopoulos A, Tsiodras S, et al. The impact on community acquired pneumonia empirical therapy of diagnostic bronchoscopic techniques. *Scand J Infect Dis* 2008;40(4):286-92.
- Abers MS, Musher DM. The yield of sputum culture in bacteremic pneumococcal pneumonia after initiation of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2014;58(12):1782-3.
- Fujisaki R, Yamaoka T, Yamamura M, et al. Usefulness of gram-stained sputum obtained just after administration of antimicrobial agents as the earliest therapeutic indicator for evaluating the effectiveness of empiric therapy in community-acquired pneumonia caused by pneumococcus or *Moraxella catarrhalis*. *J Infect Chemother* 2013;19(3):517-23.
- Anevlavis S, Petroglou N, Tzavaras A, et al. A prospective study of the diagnostic utility of sputum Gram stain in pneumonia. *J Infect* 2009;59(2):83-9.
- Fukuyama H, Yamashiro S, Kinjo K, et al. Validation of sputum Gram stain for treatment of community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a prospective observational study. *BMC Infect Dis* 2014;14:534.
- Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(1):231-40.
- Jimenez P, Saldias F, Meneses M, et al. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy in patients with community-acquired pneumonia. Comparison between bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter cultures. *Chest* 1993;103(4):1023-7.
- Van Der Eerden MM, Vlaspoeder F, De Graaff CS, et al. Value of intensive diagnostic microbiological investigation in low- and high-risk patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(4):241-9.
- Rodriguez RM, Fancher ML, Phelps M, et al. An emergency department-based



- randomized trial of nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage for early pathogen identification in severe community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2001;38(4):357-63.
12. Miller RJ, Casal RF, Lazarus DR, et al. Flexible Bronchoscopy. *Clin Chest Med* 2018;39(1):1-16.
  13. Yang PC, Luh KT, Chang DB, et al. Ultrasonographic evaluation of pulmonary consolidation. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(3):757-62.
  14. Saito A. Transthoracic needle aspiration: a useful technique to detect causative organisms of pneumonia. *Intern Med* 2001;40(9):849-50.
  15. Thanos L, Galani P, Mylona S, et al. Percutaneous CT-guided core needle biopsy versus fine needle aspiration in diagnosing pneumonia and mimics of pneumonia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004;27(4):329-34.
  16. Staroselsky AN, Schwarz Y, Man A, et al. Additional information from percutaneous cutting needle biopsy following fine-needle aspiration in the diagnosis of chest lesions. *Chest* 1998;113(6):1522-5.
  17. Dorca J, Manresa F, Esteban L, et al. Efficacy, safety, and therapeutic relevance of transthoracic aspiration with ultrathin needle in nonventilated nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(5):1491-6.
  18. Klein JS, Zarka MA. Transthoracic needle biopsy. *Radiol Clin North Am* 2000;38(2):235-66, vii.
  19. Winokur RS, Pua BB, Sullivan BW, et al. Percutaneous lung biopsy: technique, efficacy, and complications. *Semin Intervent Radiol* 2013;30(2):121-7.
  20. Saji H, Nakamura H, Tsuchida T, et al. The incidence and the risk of pneumothorax and chest tube placement after percutaneous CT-guided lung biopsy: the angle of the needle trajectory is a novel predictor. *Chest* 2002;121(5):1521-6.
  21. Wu CC, Maher MM, Shepard JA. Complications of CT-guided percutaneous needle biopsy of the chest: prevention and management. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(6):W678-82.
  22. Khan MF, Straub R, Moghaddam SR, et al. Variables affecting the risk of pneumothorax and intrapulmonary hemorrhage in CT-guided transthoracic biopsy. *Eur Radiol* 2008;18(7):1356-63.
  23. Yeow KM, Su IH, Pan KT, et al. Risk factors of pneumothorax and bleeding: multivariate analysis of 660 CT-guided coaxial cutting needle lung biopsies. *Chest* 2004;126(3):748-54.



## 重點提要

社區型肺炎治療失敗包括治療後生命徵象不穩定或臨床惡化，早期（治療後 72 小時內）原因包括疾病的自然病程、藥物因素或診斷錯誤，晚期（治療後 72 小時以上）則包括疾病合併症、藥物因素或診斷錯誤。治療失敗時應再次評估診斷是否正確以及是否因為感染導致的併發症引起的治療失敗。反覆的病史詢問、理學檢查，微生物檢驗（痰液革蘭氏染色及培養、抗原或抗體檢測）、影像學檢查、甚至侵入性檢查（如：超音波導引肋膜液抽吸或肋膜切片、氣管內視鏡檢）以獲得感染的致病原證據，為初始治療失敗之後續策略。

主編：詹明澄 / 副編：何茂旺

## 2-5 治療評估及診斷流程

### 一、初始治療穩定 (clinical stability) 的診斷標準<sup>1</sup>：

符合下列六項條件：體溫  $< 37.8^{\circ}\text{C}$ ，心跳  $< 100/\text{分鐘}$ ，呼吸速率  $< 24/\text{分鐘}$ ，收縮壓  $> 90\text{ mmHg}$ ，血氧飽和度  $> 90\%$  ( $\text{FiO}_2: 21\%$ )，能經口進食，意識正常。

### 二、初始治療失敗定義<sup>2-4</sup>：

(一)社區型肺炎:符合社區型肺炎定義之病人具備下列任一臨床狀況即認定為治療失敗

1. 門診病患: 已於門診接受抗生素治療，後因抗藥性或臨床療效不佳而需要調整抗生素或住院治療。

2. 住院病患:

(1) 早期失敗：住院病人經抗生素治療，72小時內出現臨床惡化 (clinical deterioration)，生命徵象不穩定，如持續性發燒、休克、呼吸情況惡化甚至衰竭或死亡。

(2) 晚期失敗：住院病人經抗生素治療，超過72小時後出現臨床惡化 (clinical deterioration)，生命徵象不穩定，如持續性發燒、休克、呼吸情況惡化甚至衰竭或死亡。

### 三、處置建議

治療失敗時應再次評估診斷是否正確以及是否是因為感染導致的併發症引起的治療失敗。一般來說，感染症病人於初始治療須一段時間觀察反應。治療反應會因為疾病以及病人因素有所不同，目前文獻上<sup>1</sup>以三天作為分界線。

此外，肺炎為臨床診斷，其他疾病也可能有類似肺炎之表現。過去文獻指出，有約12%病患在治療過程中無法對抗生素有反應，後來證實為非感染之臨床情況<sup>2, 5</sup>。另外心臟衰竭合併肺水腫甚至是非感染性的血管炎有時也會被誤認為肺炎而進行肺炎的治療，會有治療反應不佳之情況發生。故治療失敗時應再次評估診斷是否正確以及是否是因為感染導致的併發症引起的治療失敗。表2.5.1.為常見反應不佳之原因之整理。

表2.5.1 社區型肺炎治療失敗的原因<sup>1, 6</sup>

治療早期 ( < 72 小時 )	因為肺炎改善在抗生素治療需要數天的時間，一般會觀察 3 天，所以在前三天的改善不如預期有可能是疾病自然演變史。	
	抗藥性菌種	抗生素未有效涵蓋病原 未考慮抗生素藥敏 忽略藥物動力學
	散佈性感染	肺炎性肋膜積液或膿胸，合併心內膜炎、腦膜炎、細菌性關節炎、心包膜炎、膽囊炎
	診斷不符	肺栓塞、嗆咳、急性呼吸窘迫症候群、血管炎（例如全身性紅斑性狼瘡）
治療晚期 ( ≥ 72 小時 )	<b>感染</b>	
	有抗藥性菌種存在	初始抗生素有未涵蓋的病原 未考慮抗生素藥敏 忽略藥物動力學
	肺炎相關合併症	肋膜積液或膿胸
	醫療照護相關性感染	醫療照護相關性肺炎 肺外來源
	<b>非感染</b>	
	其他診斷	阻塞性細支氣管炎 (BOOP)、肋膜積液、肺挫傷、肺塌陷、支氣管阻塞、血管炎、過敏性肺炎、嗜伊紅性白血球肺炎、類肉瘤病、韋格納肉芽腫、間質性肺炎、膠原病、肺出血
	診斷不符	肺梗塞、心臟衰竭、肺血管栓塞、肺癌、胰臟炎
	共病惡化	心肌梗塞、腎衰竭
	<b>其他</b>	藥物熱，異物

註：BOOP, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia 阻塞性細支氣管炎

### (一) 再次詳細詢問病史以及身體檢查評估 (見圖2.5.1.及圖2.5.2.)

如果發生治療反應不佳時，應再次詢問病史，包含TOCC (travel旅遊史、occupation職業史、contact接觸史、cluster群聚感染)，並再一次進行身體檢查評估是否有新的病灶，例如：呼吸音變低沉暗示有肋膜積水需要做進一步化驗等<sup>4</sup>。病史與相關病原如表2.5.2.：

表2.5.2. 病史與病原菌的相關性<sup>1</sup>

考慮狀況	常見病原
吸入或嗆咳	<ul style="list-style-type: none"> <li>革蘭氏陰性桿菌 (Gram-negative enteric pathogens)</li> <li>口腔厭氧菌 (<i>oral anaerobes</i>)</li> </ul>
酗酒	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺炎鏈球菌 (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)</li> <li>口腔厭氧菌 (<i>oral anaerobes</i>)</li> <li>肺炎克雷伯氏菌 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)</li> <li>不動桿菌屬 (<i>Acinetobacter species</i>)</li> <li>結核分枝桿菌 (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)</li> </ul>
肺阻塞及抽菸	<ul style="list-style-type: none"> <li>流感嗜血桿菌 (<i>Haemophilus influenzae</i>)</li> <li>綠膿桿菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)</li> <li>退伍軍人桿菌屬 (<i>Legionella species</i>)</li> <li>肺炎鏈球菌 (<i>S. pneumoniae</i>)</li> <li>卡他莫拉菌 (<i>Moraxella catarrhalis</i>)</li> <li>肺炎披衣菌 (<i>Chlamydia pneumoniae</i>)</li> </ul>
糖尿病	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺炎鏈球菌 (<i>S. pneumoniae</i>)</li> <li>流行性感冒病毒 (<i>influenza virus</i>)</li> <li>結核分枝桿菌 (<i>M. tuberculosis</i>)</li> <li>呼吸道黴菌 (<i>Respiratory mycosis</i>)<sup>7</sup></li> <li>肺炎克雷伯氏桿菌 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)</li> </ul>
氣管內阻塞	<ul style="list-style-type: none"> <li>厭氧菌 (<i>Anaerobes</i>)</li> <li>肺炎鏈球菌 (<i>S. pneumoniae</i>)</li> <li>流感嗜血桿菌 (<i>H. influenzae</i>)</li> <li>金黃色葡萄球菌 (<i>S. aureus</i>)</li> </ul>
禽鳥接觸史	<ul style="list-style-type: none"> <li>流行性感冒病毒 <i>Influenza virus</i> (若有接觸家禽: 禽流感病毒 <i>avian influenza virus</i>)</li> <li>鸚鵡熱披衣菌 (<i>Chlamydia psittaci</i>)</li> </ul>
動物接觸史	<ul style="list-style-type: none"> <li>貝氏考克斯菌 (<i>Coxiella burnetii</i>, 引起Q熱)</li> </ul>

考慮狀況	常見病原
人類免疫不全病毒感染(早期)	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺炎鏈球菌 (<i>S. pneumoniae</i>)</li> <li>流感嗜血桿菌 (<i>H. influenzae</i>)</li> <li>結核分枝桿菌 (<i>M. tuberculosis</i>)</li> </ul>
人類免疫不全病毒感染(晚期)	<p>包括早期感染病原菌以外，</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>肺囊蟲肺炎 (<i>Pneumocystis jirovecii</i>)</li> <li>隱球菌 (<i>Cryptococcus</i>)</li> <li>荚膜組織漿菌 (<i>Histoplasma</i>)</li> <li>黃麴菌 (<i>Aspergillus</i>)</li> <li>非典型分枝桿菌 (atypical mycobacteria)</li> <li>特別是鳥及細胞內型分枝 (<i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i>)</li> <li>堪薩斯分枝桿菌 (<i>Mycobacterium kansasii</i>)</li> <li>綠膿桿菌 (<i>P. aeruginosa</i>)</li> <li>流感嗜血桿菌 (<i>H. influenzae</i>)</li> </ul>
藥癮患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>金黃色葡萄球菌 (<i>S. aureus</i>)</li> <li>厭氧菌 (anaerobes)</li> <li>結核分枝桿菌 (<i>M. tuberculosis</i>)</li> <li>肺炎鏈球菌 (<i>S. pneumoniae</i>)</li> </ul>
肺膿瘍	<ul style="list-style-type: none"> <li>社區型抗甲氧苯青黴素抗藥金黃色葡萄球菌 (CA-MRSA)</li> <li>口腔厭氧菌 (oral anaerobes)</li> <li>本土性黴菌 (endemic fungus)</li> <li>結核分枝桿菌 (<i>M. tuberculosis</i>)</li> <li>非結核分枝桿菌 (atypical mycobacteria)</li> </ul>
肺部結構性疾病	<ul style="list-style-type: none"> <li>綠膿桿菌 (<i>P. aeruginosa</i>)</li> <li>洋蔥柏克氏菌 (<i>Burkholderia cepacia</i>)</li> <li>金黃色葡萄球菌 (<i>S. aureus</i>)</li> </ul>
全身性紅斑性狼瘡	<ul style="list-style-type: none"> <li>結核分枝桿菌 (<i>M. tuberculosis</i>)</li> <li>奴卡氏菌屬 (<i>Nocardia spp</i>)</li> <li>黃麴菌屬 (<i>Aspergillus species</i>)<sup>8</sup></li> </ul>
特定旅遊特定旅遊使或是群聚史	
美國西南部	<ul style="list-style-type: none"> <li>球黴菌屬 (<i>Coccidioides species</i>)</li> <li>漢他病毒 (Hantavirus)</li> </ul>
東南亞	<ul style="list-style-type: none"> <li>類鼻疽伯克氏 (<i>Burkholderia pseudomallei</i>)</li> <li>流行性感冒病毒 (influenza virus)</li> <li>禽流感病毒 (avian influenza virus)</li> <li>新型冠狀病毒 (SARS coronavirus)</li> </ul>
流感盛行社區	<ul style="list-style-type: none"> <li>流行性感冒病毒 (influenza virus)</li> <li>肺炎鏈球菌 (<i>S. pneumoniae</i>)</li> <li>金黃色葡萄球菌 (<i>S. aureus</i>)</li> <li>流感嗜血桿菌 (<i>H. influenzae</i>)</li> </ul>

考慮狀況	常見病原
接觸到咳嗽大於兩天合併呼哮性咳嗽以及咳嗽後嘔吐現象或有群聚史	<ul style="list-style-type: none"> <li>百日咳博德特氏菌 (<i>Bordetella pertussis</i>)</li> </ul>
生化恐攻	<ul style="list-style-type: none"> <li>炭疽桿菌 (<i>Bacillus anthracis</i>，引起炭疽病anthrax)</li> <li>鼠疫桿菌 (<i>Yersinia pestis</i> 引起鼠疫 plague)</li> <li>土倫法蘭西斯氏菌 (<i>Francisella tularensis</i>，引起兔熱病 tularemia)</li> </ul>
冷卻水塔相關之群聚	退伍軍人桿菌屬 ( <i>Legionella species</i> )

## (二) 宿主因素以及除細菌以外病原，包括病毒，黴菌及結核菌之可能性。

黴菌感染危險因子最重要為宿主因素，例如：血球低下，而非血球低下黴菌感染危險因子包括：長期大量使用類固醇，肺阻塞，肝硬化，住加護病房超過一星期，後天免疫缺乏症候群，肺移植等<sup>9-13</sup>。

其他宿主因素造成社區型肺炎疾病嚴重度增加或是治療失敗風險包括：年紀大，有喝酒或是抽菸<sup>3, 14</sup>，一開始即為多葉性肺炎或有合併膿胸或是菌血症者，脾臟切除<sup>15</sup>患有惡性腫瘤，患有神經學相關之疾病包含腦血管病變多發性硬化症，腦內腫瘤，退化性病變<sup>5, 16</sup>以及免疫抑制患者<sup>17</sup>。

## (三) 實驗室檢驗

- 1.在治療失敗時，可考慮進行抽血檢驗C-反應蛋白 (C-reactive protein, CRP) 或是前降鈣素 (procalcitonin, PCT) 搭配臨床作為臨床鑑別診斷之工具。不建議單獨只憑CRP、PCT來當作治療或是追蹤的單一考量。當治療失敗時，如果病患呈現低CRP或是低PCT時，則需要再考慮其他鑑別診斷<sup>18, 19</sup>。且如果已經認為是感染相關治療失敗時不建議持續追蹤CRP跟PCT作為治療之成效評估。
- 2.必要時進行藥物濃度監測。治療失敗時應考慮藥物動力學之影響，有可能是藥物濃度不足造成治療失敗，尤其是使用胺基糖苷類(aminoglycosides)或萬古黴素(vancomycin) 時需監測藥物濃度<sup>20</sup>。
- 3.如果一開始沒有進行微生物抗原或是抗體測試時可考慮尿液抗原或血清學等臨床檢驗，包括：肺炎鏈球菌以及退伍軍人症尿液抗原檢驗 (urinary antigen tests for *Streptococcus pneumoniae* and *Legionella pneumophila*)，肺炎黴漿菌抗體檢驗 (*Mycoplasma pneumoniae* antibody)，和退伍軍人症血清抗體測定 (*Legionella* antibody test)。
- 4.重新收集痰液作革蘭氏染色及病原菌培養 (Good Practice)。

#### (四) 影像學檢查

在治療失敗時可以考慮使用影像檢查，包括胸部X光，胸部超音波以及胸部電腦斷層<sup>4</sup>。

#### (五) 支氣管鏡檢查

在治療反應不佳患者，支氣管鏡可以搭配肺泡灌洗術及切片，提供更多的資訊，以協助鑑別診斷。(見2.4. 診斷措施 (二)：呼吸道檢體)

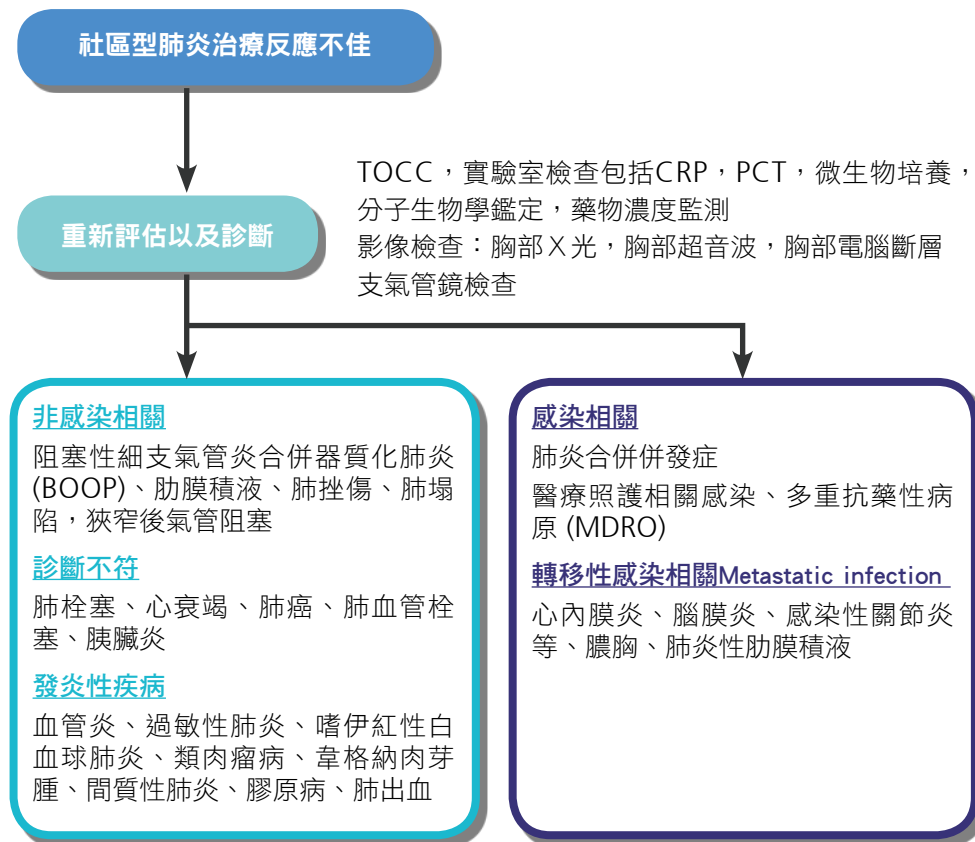
圖2.5.1.社區型肺炎診斷流程



a 若無胸部X光片，可由臨床症狀判斷

b 若因共病，家庭照顧困難等因素，可考慮住院治療

圖 2.5.2. 社區型肺炎初始治療失敗診斷處置建議



## 五、參考文獻

1. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 2:S27-72.
2. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):154-60.
3. Menendez R, Torres A, Zalacain R, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004;59(11):960-5.
4. Martin-Loeches I, Fau - Valles X, Valles X Fau - Menendez R, Menendez R Fau - Sibila O, et al. Predicting treatment failure in patients with community acquired pneumonia: a case-control study. *Respir Res* 2014(1465-993X (Electronic)).
5. Genne D, Sommer R, Kaiser L, et al. Analysis of factors that contribute to treatment failure in patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(3):159-66.
6. Goncalves-Pereira J, Conceicao C, Pova P. Community-acquired pneumonia: identification and evaluation of nonresponders. *Ther Adv Infect Dis* 2013;1(1):5-17.
7. Klekotka RB, Mizgala E, Krol W. The etiology of lower respiratory tract infections in people with diabetes. *Pneumonol Alergol Pol* 2015;83(5):401-8.
8. Narata R, Wangkaew S, Kasitanon N, et al. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2007;38(3):528-36.
9. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2007;45(2):205-16.



10. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813-21.
11. Jensen J, Guinea J, Torres-Narbona M, et al. Post-surgical invasive aspergillosis: an uncommon and under-appreciated entity. *J Infect* 2010;60(2):162-7.
12. Munoz P, Ceron I, Valerio M, et al. Invasive aspergillosis among heart transplant recipients: a 24-year perspective. *J Heart Lung Transplant* 2014;33(3):278-88.
13. Munoz P, Vena A, Ceron I, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in heart transplant recipients: two radiologic patterns with a different prognosis. *J Heart Lung Transplant* 2014;33(10):1034-40.
14. Roson B, Carratala J, Fernandez-Sabe N, et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164(5):502-8.
15. Tajiri T, Tate G, Enosawa T, et al. Clinicopathological findings in fulminant-type pneumococcal infection: report of three autopsy cases. *Pathol Int* 2007;57(9):606-12.
16. Cilloniz C, Ewig S, Polverino E, et al. Community-acquired pneumonia in outpatients: aetiology and outcomes. *Eur Respir J* 2012;40(4):931-8.
17. Pneumonia in immunocompromised patients. *Respirology* 2009;14 Suppl 2:S44-50.
18. Balc IC, Sungurtekin H, Gurses E, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003;7(1):85-90.
19. Pova P, Coelho L, Almeida E, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(2):101-8.
20. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43(3):304-77.



## 重點提要

社區型肺炎除了適切的診斷與治療外，如何預防及減少肺炎之發生亦是重要的課題。預防肺炎最直接且證據較強的方式是疫苗的接種。而除了疫苗之外，尚有其他日常生活中可以注意的措施，也有預防及減少肺炎發生的效益。本章分兩大部分介紹肺炎的預防措施，第一節是肺炎預防的一般通則，可以採取的措施包括加強手部衛生及戴口罩，戒菸，減少及避免接觸空氣污染，注意老人吞嚥困難的問題，以及營養與運動。第二節介紹疫苗在社區型肺炎預防的重要性，回顧介紹流行性感疫苗以及肺炎鏈球菌疫苗的效益，並詳細說明疫苗注射建議的對象及施打時機建議。

主編：黃立民 / 副編：謝孟哲

## 2-6-1 一般預防

### 一、手部衛生（洗手）及戴口罩

手部衛生(洗手)對於預防院內感染及避免抗藥性細菌散布佔有非常重要的地位<sup>1</sup>。但是對於社區型肺炎的預防證據就不如院內感染那麼充分。肺炎的病原菌，特別是病毒，主要是藉由飛沫傳播及碰觸病菌污染的物體表面，以雙手為媒介，接觸到鼻腔或口咽。所以理論上手部衛生(洗手)應可有效減少呼吸道疾病及肺炎產生。雖然有隨機對照試驗 (randomized, controlled trials, RCT) 及前瞻觀察性的研究 (prospective observational study)，但是都侷限於特定的族群。例如：在一個巴基斯坦鐵皮屋住民進行研究，發現洗手對五歲以下幼童可以減少50% (95%CI: 34 64%) 的肺炎風險<sup>2</sup>。另一號稱是針對一般社區民眾的隨機對照試驗 (RCT)，以大學教職員及州市政府員工做為一般民眾族群的代表，發現每天洗手五次以上的實驗組相較於對照組的感冒、發燒比例有顯著下降，雖說是一般族群，其實應屬社會的中產階級，且兩組分別各僅64人及65人<sup>3</sup>。以上這些受試者對於實驗措施的順應性及問卷的信度都有值得商榷之處。但是2006年<sup>4</sup>及2008年<sup>5</sup>分別有兩篇文章針對洗手對預防呼吸道疾病感染進行綜合分析 (meta-analysis)，發現雖然有上述缺點，洗手可減少16~21%的呼吸道感染<sup>4,5</sup>。

2003年冠狀病毒引起之嚴重急性呼吸道症候群 (severe acute respiratory syndrome, SARS)及2009年新型流感H1N1病毒感染帶給全球莫大的壓力。有一研究針對家中人口超過3人的族群，觀察到洗手加口罩並不會降低得到流感的機會，但是可以降低家中二次傳染的機會<sup>6</sup>。而在香港進行一個研究，類流感症狀36小時內，若勤洗手及戴口罩可降低流感傳染 (調整後勝算比Adjusted odds ratio: 0.33, 95% CI:0.13~0.87)<sup>7</sup>。有一篇綜合分析發表雖然這些研究有所偏差，但是洗手及口罩應可降低流感傳播<sup>8</sup>。

## 二、戒菸 (Smoking Cessation)

抽菸 (Cigarette smoking) 是社區型肺炎一個重要危險因子，一般認為抽菸會造成呼吸道上皮組織受到破壞，使得病原體容易入侵而增加社區型肺炎的危險<sup>9</sup>。所以戒菸及減少二手菸 (passive smoking) 曝露也被認為有助於預防社區型肺炎。一個西班牙的族群病例對照研究顯示，抽菸或是曾經抽菸的人罹患肺炎的風險是不抽菸的人的1.88至2.14倍，戒菸5年後風險約可下降一半<sup>10</sup>。二手菸對老人與兒童也都會造成危害，增加肺炎及呼吸道感染的風險。成人曝露於二手菸的環境下，肺炎的風險為1.26倍，大於65歲的老人則提高到1.48倍<sup>11</sup>。二手菸對兒童的危害已毋庸置疑，5歲以下兒童曝露在二手菸環境下，肺炎住院的風險上升為1.55倍<sup>12</sup>。

肺炎鏈球菌是社區型肺炎中最常見的病原菌，抽菸會增加肺炎鏈球菌在口腔附著的能力，減少肺泡巨噬細胞的吞噬能力以及抗菌能力，因而增加肺炎鏈球菌感染的風險<sup>13</sup>。戒菸及避免接觸二手菸是最重要的手段。西班牙的研究顯示戒菸5年後可減少一半的肺炎風險<sup>10</sup>。年齡24~65歲抽菸的人罹患侵襲性肺炎鏈球菌疾病的風險為不抽菸的人的2.6倍，65歲以上的老人也高達2.2倍<sup>14</sup>。然而抽菸是否影響肺炎鏈球菌相關疾病的預後仍有爭議<sup>15,16</sup>。美國一個超過兩萬五千人的研究顯示，不抽菸者因肺炎住院的風險只有抽菸者的0.48倍，戒菸超過10年的人則是0.62倍<sup>17</sup>。顯見戒菸確實能減少肺炎的風險。有些縱向研究發現抽菸者肺炎死亡率較高<sup>18-20</sup>，而有兩個綜合分析 (meta-analyses) 則認為抽菸不影響預後<sup>21,22</sup>。綜合而言，抽菸會增加肺炎鏈球菌感染的機率，戒菸可以減少肺炎發生率與住院風險，但對肺炎死亡率之預後的影響則不明確。

慢性阻塞性肺病 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 病人有4倍的風險罹患社區型肺炎<sup>23</sup>，戒菸可減少COPD的發生及惡化，進一步減少呼吸道感染的風險。

對HIV感染的病人而言，抽菸不僅會增加細菌性肺炎的風險，也增加抗病毒藥物治療中斷的比例<sup>24</sup>。吸菸的HIV病人罹患細菌性肺炎的風險是不吸菸者的1.37倍，但是對肺囊蟲肺炎的罹病率則無影響<sup>25</sup>。另一個世代研究顯示不抽菸或是戒菸超過一年的HIV病人罹患細菌性肺炎的風險是吸菸者的0.48及0.50倍<sup>26</sup>。HIV感染的病人戒菸將有助於減少細菌性肺炎之風險。

## 三、空氣汙染

空氣汙染可能對人體的健康產生威脅，包括心血管疾病、呼吸道疾病以及癌症都與空汙有關聯性。世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 評估2012年全球約3百萬人死於空汙相關疾病<sup>27</sup> (其中心血管疾病與中風占72%，慢性阻塞性肺病與急性下呼吸道感染占14%，肺癌占14%)；空氣汙染已被視為社區型肺炎的危險因子之一。空汙又可分為室外與室內空汙；室外空汙的成份常見者為一氧化碳 (carbon monoxide, CO)、二氧化硫 (sulfur dioxide, SO<sub>2</sub>)，二氧化

氮(nitrogen dioxide, NO<sub>2</sub>)，臭氧(ozone, O<sub>3</sub>)，懸浮微粒 (particulate matter, PM<sub>10</sub>與PM<sub>2.5</sub>) 等。室內空汙多與使用生質燃料及接觸二手菸有關，研究對象多為五歲以下兒童。

### (一)室外空汙

室外空汙與社區型肺炎的關聯性均為觀察型研究，主要以統計方式比較空氣污染監測指標與肺炎就醫人次變化之相關性。回顧過去研究指出<sup>28</sup>，65歲以上族群在接觸嚴重空汙後數日內因肺炎而住院風險增加，與空汙成分之PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、CO、O<sub>3</sub>有相關；肺炎死亡風險亦增加，與PM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、CO、O<sub>3</sub>有相關；長期觀察研究的結果也顯示空汙增加65歲以上族群呼吸道疾病或肺炎的死亡風險。近年關於PM<sub>2.5</sub>的研究也逐漸增加；研究顯示長期接觸較高濃度的NO<sub>2</sub>與PM<sub>2.5</sub>增加65歲以上族群社區型肺炎住院風險<sup>29</sup>。另一報告發現65歲以上族群因PM<sub>2.5</sub>上升後短期 (6天) 內肺炎發生機會增加，肺炎住院死亡率增加；在65歲以下族群O<sub>3</sub>濃度上升與肺炎的增加相關<sup>30</sup>。長期曝露於較高濃度的PM<sub>2.5</sub>造成65歲以上族群肺炎死亡率上升<sup>31</sup>。另一研究顯示PM<sub>2.5</sub>、SO<sub>2</sub>與NO<sub>2</sub>的增加會增加肺炎死亡風險<sup>32</sup>。另外，沙塵暴也有影響；在台灣的研究，回溯十年期間 (2000~2009) 亞洲沙塵暴 (Asian dust storm) 發生當日與發生後1~4日肺炎住院人數增加<sup>33</sup>。日本研究則報告沙塵濃度上升會增加肺炎死亡風險<sup>34</sup>。上述諸多研究顯示空汙與社區型肺炎的相關性；無法確定的是空汙可能是增加肺炎的發生率，也可能是增加肺炎的嚴重度，才會呈現出統計上的相關；相關研究多以65歲以上族群為主，可能是65歲以上族群較易受空汙影響導致肺炎，也可能因為65歲以上族群肺炎發生機率較65歲以下者為高，比較容易得到統計上結果<sup>35</sup>。另有報告指出病人的共病狀態 (comorbidity, 如心血管疾病、氣喘、糖尿病)也是易受空汙影響導致肺炎的族群<sup>36, 37</sup>。室外空汙與兒童的肺炎風險研究與成人類似；統合分析(meta-analysis)結果指出，空汙增加兒童因肺炎住院的風險<sup>38</sup>。空汙是否增加兒童肺炎死亡風險則尚無報告。目前尚無研究報告以介入性方式可以預防或減少空汙發生時的肺炎發生機率。

### (二)室內空汙

室內空汙多來自以生質燃料 (biomass fuel, 含木材、煤炭、煤油、動物糞便、農作物等)做為烹煮、取暖或照明之用，台灣應該仍有民眾於生活中使用生質燃料。世界衛生組織(World health organization, WHO) 於2008年發表統合分析報告指出，生質燃料的使用會增加5歲以下兒童發生肺炎的風險<sup>39</sup>。另一統合分析報告進一步指出室內空汙會增加5歲以下兒童肺炎死亡風險<sup>40</sup>。有一隨機試驗 (randomized controlled trial, RCT) 比較開放式木材生火與使用具有煙囪的爐具對18個月以下幼兒肺炎的影響，發現煙囪爐具沒有顯著減少肺炎發生，但似乎可減少嚴重肺炎的比例<sup>41</sup>。另外一個研究以隨機控制試驗比較開放式生火與使用帶

風扇爐具增加排煙對5歲以下兒童肺炎的影響，結果帶有風扇的爐具仍未能減少肺炎發生風險<sup>42</sup>。有一統合分析報告室內空汙對成人肺炎的影響較無一致的結果<sup>43</sup>。在中國回溯性觀察報告，使用煤炭增加成人肺炎死亡率；而爐具改進可以減少50%的肺炎死亡率<sup>44</sup>。室內空汙還包含二手菸的接觸。有研究針對因肺炎住院的兒童(18歲以下)家中抽菸人數的影響，發現家中有兩人以上抽菸(對比於一人或無人抽菸)會增加肺炎嚴重度，包含較長的住院時間與較高機會住進加護病房<sup>45</sup>。以族群為基礎的病例對照研究指出，家中二手菸的接觸增加成年人肺炎風險，特別是65歲以上族群風險更高<sup>46</sup>。

#### 四、吞嚥困難與吸入性肺炎

吞嚥困難(dysphagia)是吸入性肺炎的危險因子之一<sup>47</sup>，特別是在腦血管疾病或退化性神經系統疾病造成吞嚥困難和咳嗽反射受損的病人上<sup>48, 49</sup>，會因此造成病人罹患肺炎而反覆的住院<sup>50</sup>。在年紀大的社區性肺炎病人，更應該注意或篩檢出這些病人是否有吞嚥困難的問題<sup>51</sup>。

在一個回顧性的研究中建議，因吸入性肺炎而住院的病人，應避免不需要的禁食(Nil per os)，因為這樣可能會導致治療時間延長或是引起病人吞嚥功能的下降<sup>52</sup>。另一個回顧性的研究則顯示，延遲開始進食與體重不足相關，且病人的肺炎嚴重程度較高<sup>53</sup>。

在護理之家(nursing home)的住民，口腔菌量增加是一個肺炎發生的危險因子<sup>54</sup>。但是有臨床試驗結果發現，使用0.05%或是0.12% chlorhexidine口腔清洗液做口腔清潔並沒辦法預防吸入性肺炎<sup>55, 56</sup>。

在藥物和吸入性肺炎方面，血管張力素轉化酶抑制劑(angiotensin-converting enzyme inhibitor)可能對肺炎有保護的角色，但資料證據不強<sup>57</sup>。另一個隨機安慰劑對照試驗則顯示，血管張力素轉化酶抑制劑不能預防老年神經性吞嚥困難病人的肺炎，並可能增加這些病人的死亡率<sup>58</sup>。還有一個常被提及與肺炎有關係的藥物是氫離子幫浦阻斷劑(proton pump inhibitor)<sup>59</sup>。有報告指出，使用氫離子幫浦阻斷劑或是H2受體阻劑(histamine 2 receptor antagonist)有可能會增加社區型肺炎的風險<sup>60</sup>。另一篇系統性文獻回顧及統合分析的文章也表示在門診病人使用氫離子幫浦阻斷劑可能增加社區性肺炎的風險<sup>61</sup>。

#### 五、營養與運動

加強對肺炎的免疫力，除了疫苗接種外，加強飲食營養，再配合運動習慣，亦是一個增強免疫力的方式。然而運動和營養對肺炎的預防的研究並不容易評估，因此參考文獻相對有限。

##### (一)營養素的補充

營養不良是老年人感染肺炎的危險因素<sup>62, 63</sup>低蛋白血症(hypoalbuminemia)

是老年人得到下呼吸道感染的危險因素之一<sup>63</sup>，也會增加感染的死亡風險<sup>64</sup>。

營養介入措施 (nutritional intervention)，在營養不佳的老年肺炎病人中，每天添加500mL營養補充液，可以在三個月後使這些老人獲得較良好的健康狀態<sup>63</sup>。Cochrane library數據庫曾經分析，營養介入措施可以增加體重 (0.6公斤， $p = 0.003$ )，減低0.5天的住院日(但未達統計意義， $p = 0.65$ )，降低病人的肺炎死亡風險<sup>65</sup>。

## (二)運動訓練的介入

國人運動風氣日益興盛，很多民眾相信運動可以增加體力和抵抗力。過往研究顯示運動確實可以改變免疫功能，適當的運動量對於免疫力有正面效果，然而過度的運動反而降低免疫力<sup>66</sup>。

有個研究在白血病和淋巴瘤的病人，給予耐力運動3週，結果顯示接受運動訓練的病人，可以減低發燒( $p = 0.06$ )和肺炎發生率( $p = 0.04$ )<sup>67</sup>。另外有個研究是以家庭為基礎的運動(home base exercise)，探討運動對老人預防吸入性肺炎的影響，參加者是社區的體弱老年婦女(平均75歲)，每周至少進行三次、為期6個月的訓練計劃，訓練組是介入伸展運動、呼吸訓練、平衡訓練、肌肉強化訓練，對照組只進行一般的伸展運動，結果顯示訓練組的自主咳嗽流量顯著增加( $p < 0.01$ )，因此建議這種訓練可能有助於預防體弱老年人的吸入性肺炎<sup>68</sup>。但也有文獻指出體力活動(physical activity)與肺炎的發生率並無直接相關性<sup>69</sup>。

運動介入對於肺炎的預防，相關文獻相當有限，但是考量運動對於病人的身體活力與免疫力均有益處，仍然建議民眾平常養成運動得習慣。

## 六、參考文獻

1. Stewardson A, Allegranzi B, Sax H, et al. Back to the future: rising to the Semmelweis challenge in hand hygiene. *Future Microbiol* 2011;6(8):855-76.
2. Luby SP, Agboatwalla M, Feikin DR, et al. Effect of handwashing on child health: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9481):225-33.
3. Hubner NO, Hubner C, Wodny M, et al. Effectiveness of alcohol-based hand disinfectants in a public administration: impact on health and work performance related to acute respiratory symptoms and diarrhoea. *BMC Infect Dis* 2010;10:250.
4. Rabie T, Curtis V. Handwashing and risk of respiratory infections: a quantitative systematic review. *Trop Med Int Health* 2006;11(3):258-67.
5. Aiello AE, Coulborn RM, Perez V, et al. Effect of hand hygiene on infectious disease risk in the community setting: a meta-analysis. *Am J Public Health* 2008;98(8):1372-81.
6. Larson EL, Ferng YH, Wong-McCloughlin J, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions on URIs and influenza in crowded, urban households. *Public Health Rep* 2010;125(2):178-91.
7. Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, et al. Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151(7):437-46.
8. Smith SM, Sonogo S, Wallen GR, et al. Use of non-pharmaceutical interventions to reduce the transmission of influenza in adults: A systematic review. *Respirology* 2015;20(6):896-903.
9. Ginesu F, Pirina P. Etiology and risk factors of adult pneumonia. *J Chemother* 1995;7(4):277-85.

10. Almirall J, Gonzalez CA, Balanzo X, et al. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest* 1999;116(2):375-9.
11. Almirall J, Serra-Prat M, Bolibar I, et al. Passive smoking at home is a risk factor for community-acquired pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *BMJ Open* 2014;4(6):e005133.
12. Suzuki M, Thiem VD, Yanai H, et al. Association of environmental tobacco smoking exposure with an increased risk of hospital admissions for pneumonia in children under 5 years of age in Vietnam. *Thorax* 2009;64(6):484-9.
13. Phipps JC, Aronoff DM, Curtis JL, et al. Cigarette Smoke Exposure Impairs Pulmonary Bacterial Clearance and Alveolar Macrophage Complement-Mediated Phagocytosis of *Streptococcus pneumoniae*. *Infection and Immunity* 2010;78(3):1214-20.
14. Pastor P, Medley F, Murphy TV. Invasive pneumococcal disease in Dallas County, Texas: results from population-based surveillance in 1995. *Clin Infect Dis* 1998;26(3):590-5.
15. Beatty JA, Majumdar SR, Tyrrell GJ, et al. Current Smoking and Reduced Mortality in Bacteremic Pneumococcal Pneumonia: A Population-Based Cohort Study. *Chest* 2016;150(3):652-60.
16. Bello S, Menendez R, Antoni T, et al. Tobacco smoking increases the risk for death from pneumococcal pneumonia. *Chest* 2014;146(4):1029-37.
17. Cecere LM, Williams EC, Sun H, et al. Smoking cessation and the risk of hospitalization for pneumonia. *Respir Med* 2012;106(7):1055-62.
18. Gupta PC, Pednekar MS, Parkin DM, et al. Tobacco associated mortality in Mumbai (Bombay) India. Results of the Bombay Cohort Study. *International Journal of Epidemiology* 2005;34(6):1395-402.
19. Inoue Y, Koizumi A, Wada Y, et al. Risk and Protective Factors Related to Mortality from Pneumonia among Middleaged and Elderly Community Residents: The JACC Study. *Journal of Epidemiology* 2007;17(6):194-202.
20. Doll R, Peto R, Wheatley K, et al. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309(6959):901-11.
21. Jha P, Jacob B, Gajalakshmi V, et al. A Nationally Representative Case-Control Study of Smoking and Death in India. *New England Journal of Medicine* 2008;358(11):1137-47.
22. Sitas F, Urban M, Bradshaw D, et al. Tobacco attributable deaths in South Africa. *Tobacco Control* 2004;13(4):396-9.
23. Braeken DC, Rohde GG, Franssen FM, et al. Risk of community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease stratified by smoking status: a population-based cohort study in the United Kingdom. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2425-32.
24. Gordin FM, Roediger MP, Girard PM, et al. Pneumonia in HIV-infected persons: increased risk with cigarette smoking and treatment interruption. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(6):630-6.
25. De P, Farley A, Lindson N, et al. Systematic review and meta-analysis: influence of smoking cessation on incidence of pneumonia in HIV. *BMC Med* 2013;11:15.
26. Benard A, Mercie P, Alioum A, et al. Bacterial pneumonia among HIV-infected patients: decreased risk after tobacco smoking cessation. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2007. *PLoS One* 2010;5(1):e8896.
27. W.H.O. Ambient (outdoor) air quality and health. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/> Accessed Jan 29, 2018.
28. Simoni M, Baldacci S, Maio S, et al. Adverse effects of outdoor pollution in the elderly. *J Thorac Dis* 2015;7(1):34-45.
29. Neupane B, Jerrett M, Burnett RT, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and risk of hospitalization with community-acquired pneumonia in older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(1):47-53.
30. Pirozzi CS, Jones BE, Vanderslice JA, et al. Short-Term Air Pollution and Incident Pneumonia: A Case-Crossover Study. *Ann Am Thorac Soc* 2017;E pub ahead of print.
31. Pun VC, Kazemiparkouhi F, Manjourides J, et al. Long-Term PM2.5 Exposure and Respiratory, Cancer, and Cardiovascular Mortality in Older US Adults. *Am J Epidemiol* 2017;186(8):961-9.

32. Katanoda K, Sobue T, Satoh H, et al. An association between long-term exposure to ambient air pollution and mortality from lung cancer and respiratory diseases in Japan. *J Epidemiol* 2011;21(2):132-43.
33. Kang JH, Keller JJ, Chen CS, et al. Asian dust storm events are associated with an acute increase in pneumonia hospitalization. *Ann Epidemiol* 2012;22(4):257-63.
34. Kashima S, Yorifuji T, Tsuda T, et al. Asian dust and daily all-cause or cause-specific mortality in western Japan. *Occup Environ Med* 2012;69(12):908-15.
35. Zanobetti A, Woodhead M. Air pollution and pneumonia: the "old man" has a new "friend". *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(1):5-6.
36. Zanobetti A, Schwartz J, Gold D. Are there sensitive subgroups for the effects of airborne particles? *Environ Health Perspect* 2000;108(9):841-5.
37. Zanobetti A, Schwartz J. Are diabetics more susceptible to the health effects of airborne particles? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(5):831-3.
38. Nhung NTT, Amini H, Schindler C, et al. Short-term association between ambient air pollution and pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis of time-series and case-crossover studies. *Environ Pollut* 2017;230:1000-8.
39. Dherani M, Pope D, Mascarenhas M, et al. Indoor air pollution from unprocessed solid fuel use and pneumonia risk in children aged under five years: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2008;86(5):390-8C.
40. Sonego M, Pellegrin MC, Becker G, et al. Risk factors for mortality from acute lower respiratory infections (ALRI) in children under five years of age in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2015;10(1):e0116380.
41. Smith KR, Mccracken JP, Weber MW, et al. Effect of reduction in household air pollution on childhood pneumonia in Guatemala (RESPIRE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378(9804):1717-26.
42. Mortimer K, Ndamala CB, Naunje AW, et al. A cleaner burning biomass-fuelled cookstove intervention to prevent pneumonia in children under 5 years old in rural Malawi (the Cooking and Pneumonia Study): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389(10065):167-75.
43. Jary H, Simpson H, Havens D, et al. Household Air Pollution and Acute Lower Respiratory Infections in Adults: A Systematic Review. *PLoS One* 2016;11(12):e0167656.
44. Shen M, Chapman RS, Vermeulen R, et al. Coal use, stove improvement, and adult pneumonia mortality in Xuanwei, China: a retrospective cohort study. *Environ Health Perspect* 2009;117(2):261-6.
45. Ahn A, Edwards KM, Grijalva CG, et al. Secondhand Smoke Exposure and Illness Severity among Children Hospitalized with Pneumonia. *J Pediatr* 2015;167(4):869-74. e1.
46. Almirall J, Serra-Prat M, Bolibar I, et al. Professions and Working Conditions Associated With Community-Acquired Pneumonia. *Arch Bronconeumol* 2015;51(12):627-31.
47. Van Der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JN, Bronkhorst EM, et al. Meta-analysis of dysphagia and aspiration pneumonia in frail elders. *J Dent Res* 2011;90(12):1398-404.
48. Marik PE, Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest* 2003;124(1):328-36.
49. Cabre M, Serra-Prat M, Palomera E, et al. Prevalence and prognostic implications of dysphagia in elderly patients with pneumonia. *Age Ageing* 2010;39(1):39-45.
50. Cabre M, Serra-Prat M, Force L, et al. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for readmission for pneumonia in the very elderly persons: observational prospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69(3):330-7.
51. Almirall J, Rofes L, Serra-Prat M, et al. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for community-acquired pneumonia in the elderly. *Eur Respir J* 2013;41(4):923-8.
52. Maeda K, Koga T, Akagi J. Tentative nil per os leads to poor outcomes in older adults with aspiration pneumonia. *Clin Nutr* 2016;35(5):1147-52.
53. Momosaki R, Yasunaga H, Matsui H, et al. Predictive factors for oral intake after aspiration pneumonia in older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16(5):556-60.



54. Kikutani T, Tamura F, Tashiro H, et al. Relationship between oral bacteria count and pneumonia onset in elderly nursing home residents. *Geriatr Gerontol Int* 2015;15(4):417-21.
55. Hollaar VRY, Van Der Putten GJ, Van Der Maarel-Wierink CD, et al. The effect of a daily application of a 0.05% chlorhexidine oral rinse solution on the incidence of aspiration pneumonia in nursing home residents: a multicenter study. *BMC Geriatr* 2017;17(1):128.
56. Juthani-Mehta M, Van Ness PH, Mcgloin J, et al. A cluster-randomized controlled trial of a multicomponent intervention protocol for pneumonia prevention among nursing home elders. *Clin Infect Dis* 2015;60(6):849-57.
57. Caldeira D, Alarcao J, Vaz-Carneiro A, et al. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4260.
58. Lee JS, Chui PY, Ma HM, et al. Does Low Dose Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Prevent Pneumonia in Older People With Neurologic Dysphagia--A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16(8):702-7.
59. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292(16):1955-60.
60. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183(3):310-9.
61. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(6):e0128004.
62. Hedlund J, Hansson LO, Ortvist A. Short- and long-term prognosis for middle-aged and elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia: impact of nutritional and inflammatory factors. *Scand J Infect Dis* 1995;27(1):32-7.
63. Woo J, Ho SC, Mak YT, et al. Nutritional status of elderly patients during recovery from chest infection and the role of nutritional supplementation assessed by a prospective randomized single-blind trial. *Age Ageing* 1994;23(1):40-8.
64. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, et al. Serum albumin level and physical disability as predictors of mortality in older persons. *JAMA* 1994;272(13):1036-42.
65. Baldwin C, Kimber KL, Gibbs M, et al. Supportive interventions for enhancing dietary intake in malnourished or nutritionally at-risk adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD009840.
66. Simpson RJ, Kunz H, Agha N, et al. Exercise and the Regulation of Immune Functions. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015;135:355-80.
67. Baumann FT, Zimmer P, Finkenber K, et al. Influence of Endurance Exercise on the Risk of Pneumonia and Fever in Leukemia and Lymphoma Patients Undergoing High Dose Chemotherapy. A Pilot Study. *J Sports Sci Med* 2012;11(4):638-42.
68. Katsuhiko T, Daisuke M, Munenori N, et al. Benefits of a novel concept of home-based exercise with the aim of preventing aspiration pneumonia and falls in frail older women: a pragmatic controlled trial. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2016;2(1):e000127.
69. Neuman MI, Willett WC, Curhan GC. Physical activity and the risk of community-acquired pneumonia in U.S. women. *Am J Med* 2010;123(3):281.e7-e11.

## 2-6-2 疫苗預防

### 一、流感疫苗

#### (一)成人季節型流感預防

台灣歷年來流感疫情多自11月下旬開始升溫，於年底至翌年年初達到高峰，一般持續至農曆春節，於2、3月後趨於平緩<sup>1</sup>，且接種疫苗後需一段時間產生保護力，故建議高危險及高傳播族群，應於10月流感季節開始，儘早疫苗接種，讓整個流感季均有疫苗保護力<sup>2</sup>。過去系統性文獻回顧和統合分析研究已證實流感疫苗在健康成人和懷孕婦女有保護效果<sup>3,4</sup>。關於免疫不全患者的研究不多，但美國感染症醫學會和美國疾病管制署皆有針對免疫不全患者的流感疫苗施打提出建議<sup>2,5</sup>。國內研究顯示流感疫苗施打和減少慢性阻塞性肺病病患的呼吸衰竭風險相關<sup>6</sup>，亦和減少老年長者(大於等於65歲)發生心血管疾病(如心肌阻塞和缺血性中風)風險相關<sup>7</sup>。

#### 1. 建議施打對象

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	年紀大於 6 個月，若無禁忌症，建議每年接受流感疫苗施打。	2
下列為容易發生流感相關併發症的高危險族群，在疫苗來源短缺時，建議優先施打流感疫苗：		
1A	1. 年紀 6 到 59 個月大的兒童。	
1A	2. 年紀大於 50 歲的長者。	
1D	3. 慢性肺病患者 (包括氣喘) 或心血管 (不包括僅高血壓)，腎臟，肝臟，神經系統，血液，代謝疾病患者 (包括糖尿病)	
1D	4. 因疾病或藥物導致免疫不全者 (如愛滋病毒感染者，癌症患者，器官移植者，或長期使用類固醇者)	2, 4, 8-1
1B	5. 已懷孕和將會在流感季節在流感季節懷孕的婦女。	
1D	6. 19 歲以下且長期接受包含阿斯匹靈 (aspirin) 或水楊酸類 (salicylate) 藥物的兒童或青少年，或容易在流感後在流感後發生雷氏症候群 (Reye syndrome) 的危險族群。	

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1D	7. 安養中心和其他長期照護機構的住民。	
1D	8. 過度肥胖者 ( 身高體重指數 [BMI] $\geq$ 40)	
	<b>下列為和容易發生流感相關併發症的高危險族群同住和或照顧者， 在疫苗來源短缺時，建議優先施打流感疫苗：</b>	2, 11
1B	1. 醫療照護同仁 2. 同住或照顧小於五歲兒童和年紀大於 50 歲長者的家庭接觸者， 尤其是年紀小於六個月孩童的家庭接觸 3. 同住或照顧有上述容易發生流感相關併發症的高危險族群的家 庭接觸者	
1A	流感疫苗的種類和建議施打族群 高劑量流感疫苗：65 歲以上的長者	12
1D	減毒活疫苗： 不建議施打於免疫不全患者	

## (二) 流感病毒與兒童社區型肺炎

根據流行病學的監測顯示，兒童社區型肺炎好發的季節，通常也是各種呼吸道病毒肆虐的冬季，會增加三至五倍的發生率<sup>13,14</sup>。而流感病毒的流行程度，更與社區型肺炎、院內型肺炎的發生率呈正相關<sup>15,16</sup>。在社區型肺炎的研究中，罹患肺炎的兒童，同時檢驗出流感病毒的比例，約為7~22%<sup>17</sup>。

肺炎也是流感病毒感染兒童後，最主要的併發症之一。即便在沒有慢性疾病或其他免疫因素影響之下，光是年齡小於兩歲以下，就已經是流感病毒併發肺炎的危險因子<sup>18-21</sup>。根據美國疾病管制局2003~2010年大規模的統計顯示，在所有因流感住院的兒童之中，有28%的病人同時併發了肺炎<sup>22</sup>，另一項四歲以下兒童的研究結果，這些與流感相關的肺炎有一半是間質性肺炎 (interstitial pneumonia)，有四分之一是肺泡性肺炎 (alveolar pneumonia)，另四分之一是兩者皆具<sup>19</sup>。

感染流感病毒之後繼發的細菌性肺炎，是流感病毒引起重症或死亡的主要原因，其中以肺炎鏈球菌和金黃色葡萄球菌的併發症最為常見，兩種細菌分別各佔35%和28%<sup>23</sup>。在一份2016年系統性文獻回顧 (systematic review) 中顯示，兒童因流感病毒入院有2~26%可能併發細菌性肺炎，入加護病房則高達50%併發細菌性肺炎<sup>23</sup>，且大部分病童沒有慢性疾病或免疫缺失。細胞免疫相關研究也證實，流感病毒感染後所造成的免疫失衡，會讓呼吸道細菌有機可乘，進而引起繼發性的細菌感染<sup>24</sup>。

### 1. 利用季節流感疫苗預防兒童社區型肺炎

接種季節流感疫苗可以預防兒童因流感而住院機率，減少因流感而併發重症機率，同時也能預防社區型肺炎的發生<sup>25-31</sup>。

加拿大安大略省的研究顯示，完整接種季節流感疫苗的兒童，可以有效減少因流感而住院的機率，24~59個月大兒童可得到67%(95%信賴區間(confidence interval, CI): 48%~79%)的保護力，6~23個月大兒童也可得到48% (95%CI: 12%~69%)的保護力<sup>25</sup>。香港的研究報告顯示，兒童接種季節流感疫苗後，可預防36.6%的A(H3N2) 流感住院機率，71.5%的A(H1N1)pdm09住院機率，與68.8%的B型流感住院機率<sup>26</sup>。同時，兒童接種季節流感疫苗還能減少82% (95% CI: 23%~96%) 因流感而住進兒童加護病房 (pediatric intensive care unit, PICU) 的機率<sup>27</sup>。

至於接種季節流感疫苗可預防兒童社區型肺炎的直接證據，在美國疾病管制局的社區型肺炎病源分析研究 (Etiology of Pneumonia In the Community (EPIC) study)中，流感併發肺炎的兒童僅10%曾接種流感疫苗，而對照組則有29%曾接種過疫苗，疫苗對於流感併發社區型肺炎之保護力可達75% (調整後勝算比 (Adjusted odds ratio, AOR): 0.25, 95% CI: 0.11~0.58)。其中六個月到四歲的兒童次分析中，流感疫苗保護力更可達84%(AOR: 0.16, 95% CI: 0.05~0.53)<sup>29</sup>。至於四價流感疫苗方面，事後比較分析(post hoc analysis)也發現，疫苗可預防3~8歲的兒童罹患流感併發下呼吸道感染，保護力約為80% (相對風險(risk ratio, RR): 0.20, 95% CI: 0.04~0.92)<sup>30</sup>。

### 2. 兒童接種季節流感疫苗的建議

台灣衛生福利部傳染病防治諮詢委員會預防接種組 (advisory board on immunization practices, ACIP) 專家建議，滿6個月以上至18歲兒童，每年應全面接種季節流感疫苗。日本學童全面接種流感疫苗政策執行之後，因為群體保護的效益，平均每420名學童接種流感疫苗就可減少1名因肺炎而死亡的病例(包含所有年齡層)，此群體保護效益在取消強制學童疫苗接種政策之後即消失<sup>31</sup>，更加證實兒童全面接種疫苗的重要性。

遺憾的是，因流感重症而住院的病童之中，有四成在住院之前，曾經錯過了順便在醫療院所接種流感疫苗的契機<sup>32</sup>，而因此失去疫苗的保護。研究也發現，兒童在流感疫苗接種季節若剛好就醫或住院，醫師採主動建議病童接種流感疫苗，可以有效提高整體疫苗接種率<sup>33, 34</sup>。

### 3. 孕婦與6個月內嬰兒之父母接種季節流感疫苗，以保護新生兒的建議

孕婦為世界衛生組織 (World health organization, WHO) 建議的季節流感疫苗優先接種對象之一，孕婦接種流感疫苗，不僅保護自己與肚子裡的胎兒，也間接保護出生後6個月內的嬰兒，減少因流感病毒而住院的機率，保護力約為50~90%<sup>35, 36</sup>。另外，因6個月內嬰兒尚不適合接種流感疫苗，6個月內嬰兒之父母也因此納入國家流感疫苗接種計畫實施對象，以保護嬰兒免於流感病毒感染<sup>37</sup>。

### (三) 本節重要臨床問題

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	滿 6 個月以上至 18 歲兒童，每年應全面接種季節流感疫苗，預防兒童社區型肺炎。	29, 30
1B	孕婦與 6 個月內嬰兒之父母，應接種季節流感疫苗，間接保護嬰兒。	35-37
1B	醫師採主動建議兒童接種流感疫苗，可以有效提高整體兒童疫苗接種率。	33, 34

## 二、肺炎鏈球菌疫苗預防

### (一) 成人肺炎鏈球菌疫苗預防

#### 1. 前言

肺炎鏈球菌（肺炎球菌）是一種革蘭氏陽性細菌，有 90 多種已知的血清型。肺炎鏈球菌通過飛沫傳播，是全球兒童和成人嚴重疾病的主要原因，包括菌血症，腦膜炎和肺炎。兩種不同類型的肺炎鏈球菌疫苗，23 價肺炎鏈球菌多醣疫苗（23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV23）和 13 價肺炎鏈球菌結合型疫苗（13-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV13）被用於預防肺炎鏈球菌疾病。多醣疫苗含有莢膜肺炎鏈球菌多醣抗原，而結合疫苗含有與個別肺炎鏈球菌多醣結合的免疫原性結合蛋白。

目前市面上唯一的肺炎鏈球菌多醣疫苗（PPV23），針對 23 種最常見的肺炎鏈球菌血清型（1，2，3，4，5，6B，7F，8，9N，9V，10A，11A，12F，14，15B，17F，18C，19F，19A，20，22F，23F 和 33F），其導致成人中約 60% 的肺炎球菌感染。PPV23 含有來自肺炎鏈球菌的莢膜多醣體，對於預防由疫苗血清型引起的侵入性肺炎球菌感染的有效性約為 56%~75%<sup>38</sup>。對 65 歲以上成年人的研究，PPV23 對所有肺炎鏈球菌肺炎的預防效益為 27%（95%CI 為 3%~46%）和 PPV23 血清型肺炎鏈球菌肺炎預防效益為 34%（95%CI 為 6%~53%）<sup>39</sup>。如果在短時間內再接種肺炎鏈球菌多醣疫苗可能會出現抗體產生反應低下 (hyporesponsiveness) 的現象，這是因為對於多醣抗原會產生免疫消耗，致使再接種疫苗時產生的抗體會比初始接種時產生的抗體較低<sup>40, 41</sup>。

肺炎鏈球菌結合疫苗（PCV13）含有 13 種血清型（1，3，4，5，6A，6B，7F，9V，14，18C，19A，19F 和 23F）。2011 年 12 月 30 日，基於證明安全性和免疫原性不劣於 PPV23 的研究，PCV13 被許可用於 ≥ 50 歲的成年人<sup>42</sup>。Community-acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA) 試驗是一項隨機試驗，包括將近 85,000 名年齡 ≥ 65 歲的荷蘭成年人，比較 PCV13 或安慰劑接受者中對肺炎鏈球菌疾病的保護作用。該試驗顯示 PCV13 對疫苗型肺

炎鏈球菌肺炎有效率為46%（95%CI為22%~63%），對疫苗型非侵襲性和非菌血症細菌性肺炎球菌肺炎有效率為45%（95%CI為14%~65%），對疫苗型侵入性肺炎球菌病有效率為75%（95%CI為41%~91%）<sup>43</sup>。2014年年底，ACIP建議PCV13和PPV23可以常規免疫接種 ≥ 65歲的成人<sup>44</sup>。

## 2. 建議

### (1) 肺炎球菌多醣疫苗（PPV23）

對象：(1)年齡 ≥ 65歲；(2)年齡 < 65歲且有慢性肺病、心血管疾病、糖尿病、慢性腎病、腎病症候群、慢性肝病(含肝硬化)、酗酒、植入人工耳蝸、腦脊髓液滲漏、免疫缺乏症或功能性或器質性無脾臟症；(3) 安養機構或醫療機構長期住民；(4) 抽菸<sup>45</sup>。所有大於或等於65歲的人建議在接種一劑PCV13後接受一劑PPV23<sup>44,46</sup>。19歲以上患有鎌狀細胞病，人類免疫缺乏病毒（human immunodeficiency virus, HIV）感染或其他免疫功能低下，植入人工耳蝸或腦脊液滲漏的成年人，應在完成一劑的PCV13至少8週後接受PPV23<sup>45,47</sup>。

### (2) 肺炎鏈球菌結合疫苗（PCV13）

對於曾經在65歲以前接種過肺炎球菌多醣疫苗（PPV23）的免疫低下或無脾臟的成人間隔5年再打一劑。對於大於65歲的成人，不管以前是否有接種肺炎球菌多醣疫苗（PPV23），均建議再接再種一劑肺炎球菌結合疫苗（PCV13）。對於年齡大於19歲，患有鎌狀細胞病，HIV感染或其他免疫功能低下，植入人工耳蝸或腦脊液滲漏的成年人，以及所有65歲以上的成年人，建議使用一劑PCV13<sup>46</sup>。對於在小於65歲的就曾經接種PPV23的患者，間隔至少1年，接種1劑PCV13，且與前一劑PPV23間隔至少5年，可再接再種1劑PPV23<sup>48</sup>。

## 3. 本節主要建議

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	<p>對於大於或等於 65 歲的成人：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>若以前完全沒有接種過肺炎鏈球菌疫苗，推薦接種肺炎鏈球菌結合疫苗（PCV13）和肺炎鏈球菌多醣疫苗（PPV23），其順序應為先接種 PCV13 間隔一年再接再種 PPV23</li> <li>對於在 65 歲以後已接種肺炎鏈球菌多醣疫苗（PPV23）的成人，建議間隔一年接續接種肺炎鏈球菌結合疫苗（PCV13）</li> <li>對於在 65 歲以前已接種肺炎鏈球菌多醣疫苗（PPV23）的成人，建議間隔一年接續接種肺炎鏈球菌結合疫苗（PCV13）並建議接種肺炎鏈球菌結合疫苗（PCV13）12 個月離上次肺炎鏈球菌多醣疫苗（PPV23）5 年後再接再種肺炎鏈球菌多醣疫苗（PPV23）</li> </ol>	44, 46, 48

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	對於 19 歲以上至未滿 65 歲的成人有慢性肺病、心血管疾病、糖尿病、慢性腎病、腎病症候群、慢性肝病(含肝硬化)、酗酒、植入人工耳蝸、腦脊髓液滲漏、免疫缺乏症或功能性或解剖性無脾症、安養機構或醫療機構的長期住民和抽菸等肺炎球菌高風險族群，建議接種肺炎鏈球菌結合疫苗(PCV13)間隔 8 週後再接種肺炎鏈球菌多醣疫苗(PPV23)。	45, 47

## (二)兒童肺炎鏈球菌肺炎的預防

### 1.肺炎鏈球菌

肺炎鏈球菌是導致社區型肺炎的主要病原體。研究指出肺炎鏈球菌佔兒童社區型肺炎病因的20%至60%<sup>49,50</sup>。在台灣，肺炎鏈球菌約佔兒童社區型肺炎病因的百分之四十<sup>51</sup>。

### 2.肺炎鏈球菌結合型疫苗

肺炎鏈球菌多醣體疫苗 (pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV) 在2歲以下嬰兒的免疫原性 (immunogenicity) 差，因此發展了肺炎鏈球菌結合型疫苗 (pneumococcal conjugate vaccine, PCV)。肺炎鏈球菌結合型疫苗是將多醣體結合到蛋白質上。7價肺炎鏈球菌結合型疫苗 (PCV7;Prevenar; Pfizer) 在2000年首次在美國獲得許可上市，它包括了7種在5歲以下兒童中最為常見的血清型:4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F。在美國使用7價肺炎鏈球菌結合型疫苗的經驗指出，7價肺炎鏈球菌結合型疫苗降低約90%的侵襲性肺炎鏈球菌疾病<sup>52</sup>，急性中耳炎與非菌血性肺炎在兒童和成年人都明顯下降<sup>53</sup>，特別是在沒有施打疫苗的老年人也下降了。這表示7價肺炎鏈球菌結合型疫苗具有群體保護力。為了覆蓋更廣泛的血清型，10價 (PCV10; Synflorix; Glaxo-SmithKline Biologicals) 和13價肺炎鏈球菌結合型疫苗 (PCV13;Prevenar13; Pfizer) 接著發展上市。10價疫苗包含的血清型: PCV7 + 1, 5, 7F。13價疫苗包含的血清型: PCV10 +3, 6A, 19A。目前在市面上可使用到的是PCV10和PCV13。PCV10和PCV13均被批准用於預防嬰兒和兒童的侵襲性肺炎鏈球菌疾病和急性中耳炎<sup>54,55</sup>。

### 3.預防方法

肺炎鏈球菌結合型疫苗 (PCV) 的施打在臨床上已被證實可以降低兒童全因性肺炎(all cause pneumonia)(1B)<sup>56,57</sup>和肺炎鏈球菌肺炎(2B)<sup>56,58,59</sup>。除了預防肺炎鏈球菌肺炎外，肺炎鏈球菌結合型疫苗也被證明可減少病毒相關性肺炎<sup>60</sup>。這一觀察結果提示肺炎鏈球菌在肺炎的發展中扮演相當重要的角色。美國的研究中指出，13價肺炎鏈球菌結合型疫苗 (PCV13, Prevenar-13) 全面施打後，在小於2歲的兒童，全因性肺炎住院率降低了21%，在2~4歲的兒童全因性肺炎減少17%；2歲以下兒童的膿胸減少了50%，在2~4歲的兒童膿胸也減少了46%<sup>58</sup>。在法國，13價肺炎鏈球菌結合型疫苗施打後，胸部X光影像證實的肺炎發生率降

低了16%，肺炎併發肋膜積水降低53%，肺炎鏈球菌肺炎也減少63%<sup>59</sup>。整體看來，在高所得國家的研究都一致指出PCV10 / PCV13可降低13%~72%的兒童因肺炎而住院，可降低16%~72%放射線診斷證實的肺炎及27%~47%符合世界衛生組織(World Health Organization, WHO) 定義放射線證實肺炎合併有肺部實質化<sup>56, 61, 62</sup>。病例對照研究 (case-control study) 指出對於認定是細菌性肺炎 (presumed bacterial pneumonia) 有21%~39%的保護力，肺炎鏈球菌肺炎有77%的保護力。因肺炎而死亡有72%的保護力<sup>56</sup>。

低所得國家的研究中，也發現可以降低24%的放射線證實肺部實質化肺炎。對於放射線證實肺部實質化肺炎而住院的兒童<sup>56</sup>。

#### 4.本節重要臨床問題

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	使用肺炎鏈球菌結合型疫苗預防兒童肺炎	56, 57
2B	使用肺炎鏈球菌結合型疫苗預防兒童肺炎鏈球菌肺炎	56, 58, 59

### 三、參考文獻

- Centers for Disease Control and Prevention R.O.C. (Taiwan). Influenza. <https://www.cdc.gov.tw/professional/page.aspx?treeid=8208eb95dda7842a&nowtreeid=E35EE13A67614328> Accessed Jan 20, 2018.
- Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2017-18 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2017;66(2):1-20.
- Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12(1):36-44.
- Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(3):CD001269.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):309-18.
- Huang HH, Chen SJ, Chao TF, et al. Influenza vaccination and risk of respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide population-based case-cohort study. *J Microbiol Immunol Infect* 2017;pii: S1684-1182(17)30197-4. doi: 10.1016/j.jmii.2017.08.014. [Epub ahead of print].
- Chiang MH, Wu HH, Shih CJ, et al. Association between influenza vaccination and reduced risks of major adverse cardiovascular events in elderly patients. *Am Heart J* 2017;193:1-7.
- Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, et al. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(1):CD002733.
- Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(2):CD000364.



10. Chong PP, Handler L, Weber DJ. A Systematic Review of Safety and Immunogenicity of Influenza Vaccination Strategies in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2018;66(11):1802-11.
11. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(6):CD005187.
12. Wilkinson K, Wei Y, Szwajczer A, et al. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017;35(21):2775-80.
13. Leung CH, Tseng HK, Wang WS, et al. Clinical characteristics of children and adults hospitalized for influenza virus infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2014;47(6):518-25.
14. Bender JM, Ampofo K, Gesteland P, et al. Development and validation of a risk score for predicting hospitalization in children with influenza virus infection. *Pediatr Emerg Care* 2009;25(6):369-75.
15. Forster J, Ihorst G, Rieger CH, et al. Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRI.DE study). *Eur J Pediatr* 2004;163(12):709-16.
16. Lee IK, Liu JW, Wang L, et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): clinical and laboratory characteristics in pediatric and adult patients and in patients with pulmonary involvement. *Influenza Other Respir Viruses* 2012;6(6):e152-61.
17. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011;66 (Suppl 2):ii1-23.
18. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006;355(1):31-40.
19. Lahti E, Peltola V, Virkki R, et al. Influenza pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(2):160-4.
20. Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L, et al. Influenza-associated pneumonia in children hospitalized with laboratory-confirmed influenza, 2003-2008. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(7):585-90.
21. Liu CY, Wang JD, Yu JT, et al. Influenza B virus-associated pneumonia in pediatric patients: clinical features, laboratory data, and chest X-ray findings. *Pediatr Neonatol* 2014;55(1):58-64.
22. Dawood FS, Chaves SS, Perez A, et al. Complications and associated bacterial coinfections among children hospitalized with seasonal or pandemic influenza, United States, 2003-2010. *J Infect Dis* 2014;209(5):686-94.
23. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2016;10(5):394-403.
24. Kash JC, Taubenberger JK. The Role of Viral, Host, and Secondary Bacterial Factors in Influenza Pathogenesis. *Am J Pathol* 2015;185(6):1528-36.
25. Buchan SA, Chung H, Campitelli MA, et al. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza hospitalizations among young children during the 2010-11 to 2013-14 influenza seasons in Ontario, Canada. *PLOS ONE* 2017;12(11):e0187834.
26. Cowling BJ, Chan KH, Feng S, et al. The effectiveness of influenza vaccination in preventing hospitalizations in children in Hong Kong, 2009-2013. *Vaccine* 2014;32(41):5278-84.
27. Ferdinands JM, Olsho LE, Agan AA, et al. Effectiveness of influenza vaccine against life-threatening RT-PCR-confirmed influenza illness in US children, 2010-2012. *J Infect Dis* 2014;210(5):674-83.
28. Ferdinands JM, Gargiullo P, Haber M, et al. Inactivated influenza vaccines for prevention of community-acquired pneumonia: the limits of using nonspecific outcomes in vaccine effectiveness studies. *Epidemiology* 2013;24(4):530-7.
29. Grijalva CG, Zhu Y, Williams DJ, et al. Association Between Hospitalization With Community-Acquired Laboratory-Confirmed Influenza Pneumonia and Prior Receipt of Influenza Vaccination. *JAMA* 2015;314(14):1488-97.

30. Jain VK, Rivera L, Zaman K, et al. Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. *N Engl J Med* 2013;369(26):2481-91.
31. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001;344(12):889-96.
32. Rao S, Williams JT, Torok MR, et al. Missed Opportunities for Influenza Vaccination Among Hospitalized Children With Influenza at a Tertiary Care Facility. *Hosp Pediatr* 2016;6(9):513-9.
33. Cameron MA, Bigos D, Festa C, et al. Missed Opportunity: Why Parents Refuse Influenza Vaccination for Their Hospitalized Children. *Hosp Pediatr* 2016;6(9):507-12.
34. Chen CH, Chiu PJ, Chih YC, et al. Determinants of influenza vaccination among young Taiwanese children. *Vaccine* 2015;33(16):1993-8.
35. Poehling KA, Szilagyi PG, Staat MA, et al. Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6 Suppl 1):S141-8.
36. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, et al. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis* 2010;51(12):1355-61.
37. Maltezou HC, Fotiou A, Antonakopoulos N, et al. Impact of postpartum influenza vaccination of mothers and household contacts in preventing febrile episodes, influenza-like illness, healthcare seeking, and administration of antibiotics in young infants during the 2012-2013 influenza season. *Clin Infect Dis* 2013;57(11):1520-6.
38. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270(15):1826-31.
39. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(3):313-21.
40. Russell FM, Carapetis JR, Balloch A, et al. Hyporesponsiveness to re-challenge dose following pneumococcal polysaccharide vaccine at 12 months of age, a randomized controlled trial. *Vaccine* 2010;28(19):3341-9.
41. Papadatou I, Piperi C, Alexandraki K, et al. Antigen-specific B-cell response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in asplenic individuals with beta-thalassemia previously immunized with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Infect Dis* 2014;59(6):862-5.
42. Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults aged 50 years and older. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61(21):394-5.
43. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372(12):1114-25.
44. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63(37):822-5.
45. Bridges CB, Coyne-Beasley T, Advisory Committee on Immunization P. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2014. *Ann Intern Med* 2014;160(3):190.
46. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61(40):816-9.
47. Nuorti JP, Whitney CG, Centers for Disease C, et al. Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-11):1-18.
48. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(34):944-7.

49. Bartlett JG. Diagnostic tests for agents of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2011;52(Suppl 4):S296-304.
50. Verma R, Khanna P. Pneumococcal conjugate vaccine: a newer vaccine available in India. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8(9):1317-20.
51. Chen CJ, Lin PY, Tsai MH, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children in northern Taiwan. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(11):e196-201.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54(36):893-7.
53. Principi N, Baggi E, Esposito S. Prevention of acute otitis media using currently available vaccines. *Future Microbiol* 2012;7(4):457-65.
54. Em A. Synflorix, INN-Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000973/WC500054346.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf) Accessed.
55. Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(9):258-61.
56. Mackenzie GA, Hill PC, Sahito SM, et al. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on pneumonia in The Gambia: population-based surveillance and case-control studies. *Lancet Infect Dis* 2017;17(9):965-73.
57. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003;349(14):1341-8.
58. Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, et al. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis. *Lancet Respir Med* 2014;2(5):387-94.
59. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis* 2014;58(7):918-24.
60. Madhi SA, Klugman KP, Vaccine Trialist G. A role for Streptococcus pneumoniae in virus-associated pneumonia. *Nat Med* 2004;10(8):811-3.
61. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, et al. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med* 2013;369(2):155-63.
62. Scotta MC, Veras TN, Klein PC, et al. Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. *Vaccine* 2014;32(35):4495-9.



## 重點提要

成人社區型肺炎常見的致病菌以 *Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae* 以及非典型細菌中的 *Mycoplasma pneumoniae*、*Chlamydia pneumoniae* 為主。但要特別小心其它有特殊地域或曝觸史考量的疾病（如肺結核、類鼻疽、Q熱、恙蟲病等）。在台灣，尚需留意肺炎鏈球菌與黴漿菌對 macrolide 類抗生素產生的抗藥性問題。此外，使用 Fluoroquinolones 作為經驗性治療抗生素有延遲肺結核診斷及增加抗藥性的可能，在高風險病人應審慎評估後使用。

主編：莊銀清，王復德 / 副編：王鶴健，柯信國

## 2-7-1 社區型肺炎之經驗性抗生素使用

### 一、門診治療，低度嚴重度病人（CRB-65=0-1）

#### （一）無共病，最近三個月未使用過抗生素

在門診治療的低嚴重度病人，可使用單方的  $\beta$ -內醯胺類抗生素（ $\beta$ -lactam 類或非  $\beta$ -lactam 類抗生素（如巨環內酯（macrolide）或四環黴素（tetracycline）類）做為處方。選用藥物的原則是依照病人的症狀及病史來決定：以  $\beta$ -lactam 類治療典型肺炎，或者以非  $\beta$ -lactam 類抗生素治療非典型肺炎的致病菌（主要考慮黴漿菌及披衣菌）。建議選擇的抗生素及劑量如表 2.7.1。需提醒的是，以目前台灣對肺炎鏈球菌的流行病學研究，azithromycin 對肺炎鏈球菌的治療已不可靠。

#### （二）有共病，或最近三個月曾使用過抗生素

若病人有共病、或者在最近三個月曾使用過抗生素，可依病人病徵考慮使用單方、或者  $\beta$ -lactam 類加上 macrolide 類的合併治療。

### 二、住院治療，低度嚴重度病人（CURB-65=0-1）

部分病人儘管肺炎相關徵象被歸為低度嚴重度，但可能因其他因素建議住院治療：如共病不穩定、獨居、或難以回診追蹤等非感染相關因素。此類病人選用抗生素原則大致上同門診病人，唯考量已住院之狀況，抗生素使用可採用針劑劑型，尤其是在有腸胃道不適症狀或吸收有疑慮之病人。

### 三、住院治療，中度嚴重度病人： 非加護病房照護（CURB-65=2-3）

中度嚴重度於一般病房照護之病人，建議使用  $\beta$ -lactam類加上macrolide類的合併治療。 $\beta$ -lactam類抗生素的建議列於表2.7.1.。氟喹諾酮類抗生素 (Fluoroquinolone, FQ) 類抗生素及老虎黴素 (tigecycline) 列為另選。唯美國FDA曾對tigecycline發出警訊，以靜脈途徑用於FDA核准/非核准適應症時，死亡風險會提高，因此建議在考慮選用tigecycline時，照會感染症專科醫師做評估。

針對非加護病房照護的中度嚴重度以上社區型肺炎住院病人， $\beta$ -lactam類加上macrolide類的合併治療優於 $\beta$ -lactam類單一治療（monotherapy）（1B）。

近期有兩個重要的隨機分派臨床試驗（randomized controlled trial，RCT）研究，對於是否應在非加護病房照護的肺炎病人使用抗生素合併治療作出報告。總共分析了291位使用 $\beta$ -lactam monotherapy 抗生素及289位合併使用 $\beta$ -lactam加macrolide（BL-M）的病人，在死亡率、轉入加護病房、併發症及住院天數等指標上並無差異；但單用 $\beta$ -lactam治療的病人有較高的30天內再入院率。在次族群分析中則發現在嚴重度較高的病人(肺炎嚴重度指標pulmonary severity index，PSI category IV or CURB-65 score  $\geq 2$ )，合併治療有較優性的趨勢 (trend toward superiority)。此外，在嚴重度較高及後來確診有非典型致病菌 (主要是退伍軍人桿菌屬 (*Legionella spp.*)) 感染的病人，單用 $\beta$ -lactam治療會延遲臨床穩定 (clinical stability) 的時間<sup>1</sup>。另一研究比較了單獨使用 $\beta$ -lactam (656位病人)、合併用藥BL-M (739位病人)、及單獨使用FQ (888位病人)三種治療方式，不管在主要指標(90天死亡率)或各項次要指標(住院天數、併發症)上，單獨使用 $\beta$ -lactam皆不劣於BL-M及FQ monotherapy治療組<sup>2</sup>。

另外一個統合分析(meta-analysis)研究包含以上兩篇RCT、一篇非RCT的介入型研究及十一篇觀察型研究，認為在比較 $\beta$ -lactam monotherapy和BL-M兩種治療下，唯有在嚴重度較高的社區型肺炎病人中(定義為PSI category IV or CURB-65 score  $\geq 2$ )，BL-M可以較 $\beta$ -lactam monotherapy 降低死亡率<sup>3</sup>。

統合以上較新的RCT及meta-analysis之結論，本指引做出在肺炎嚴重度較高 (CURB-65 score  $\geq 2$ ) 的狀況下，依照目前實證建議使用 $\beta$ -lactam加macrolide合併治療可較 $\beta$ -lactam monotherapy降低死亡率。至於低嚴重度病人則可考慮單一使用 $\beta$ -lactam類抗生素。

## 四、住院治療，高度嚴重度病人： 加護病房照護 (CURB-65=4-5)

高度嚴重度於加護病房照護之病人，建議使用  $\beta$ -lactam類加上macrolide類或fluoroquinolone類的合併治療。建議合併使用的抗生素列於表2.7.1。

針對加護病房照護之社區型肺炎病人，合併用藥使用  $\beta$ -lactam類加上macrolide類 (BL-M) 還是fluoroquinolone類 (BL-FQ) 抗生素何者較佳，目前尚無定論。在嚴重社區型肺炎需加護病房照護的族群應選擇何種合併治療，目前並沒有良好證據等級的隨機分派臨床試驗 (RCT) 可供參考。比較BL-M和BL-FQ兩種組合在重症病人的治療，兩篇近期的meta-analysis各自分析了17篇 (16684人，嚴重肺炎病人)<sup>4</sup>及8篇 (3873人，嚴重肺炎病人)<sup>5</sup>觀察型文獻。經分析後發現BL-FQ較BL-M會有較高的死亡率相關性 (相對風險(relative risk, RR): 1.33; 95% 信賴區間(confidence interval, CI): 1.15~1.54;  $I^2$ : 28%)<sup>4</sup>。而另一篇統合分析研究得到的結論也類似，BL-M在整體的死亡率較BL-FQ低，達到統計意義 (19.4% vs. 26.8%; 勝算比(odds ratio, OR): 0.68; 95% CI: 0.49 to 0.94;  $P = 0.02$ )<sup>5</sup>。但此兩篇統合分析所含的25篇文獻中，有16篇有高誤差風險 (high risk for bias)，且只有11篇有包含加護病房的病人族群。此兩篇皆因無RCT可被納入分析且具有嚴重誤差風險，在GRADE評比上皆為非常低證據品質。

綜合以上證據，BL-M合併治療在需加護病房收治的嚴重社區型肺炎患者較BL-FQ可降低死亡率。唯目前無RCT可作良好佐證而證據品質非常低，且以上文獻多未著墨macrolide劑型為針劑或口服的比例。考慮國內macrolide皆為口服劑型而重症病人可能有藥物吸收不穩定之考量，因此BL-M及BL-FQ仍建議並列為治療選擇。

## 五、其他特殊考量

若病人有綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、抗甲氧苯青黴素抗藥金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 感染風險、或吸入性肺炎等特殊考量，建議使用的抗生素列於表2.7.1的「特殊考量」。

## 六、治療時間及降階治療的時機

### (一)縮短治療天數：如達到臨床穩定狀態

1. 在輕至中嚴重度肺炎，抗生素療程5~7天為安全且有效
2. 在高嚴重度肺炎，抗生素療程7天為安全且有效

在輕至中度嚴重度的社區型肺炎族群，已有多篇RCT證實5~7天的治療天數是安全且有效的。有兩篇meta-analysis分析了各15篇(比較  $\leq 7$ 天及  $> 7$ 天的療程)<sup>6</sup>及7篇的RCT(比較3~7天及7~10天的療程)<sup>7</sup>，較短的治療天數相較於延長治療，

不論在安全性或有效性上都沒有差異。

最新的RCT為2016年發表在西班牙進行的多中心研究，共收錄了312位病人，研究結果顯示在達到臨床穩定的狀況下(請見表2.7.1.註解b) 5天的療程是安全的。此篇研究不只分析了治療成功率、死亡率，也評估了肺炎相關症狀達到緩解的程度以及X光的表現，在延長治療以及5天療程的組別比較起來並無差異。此研究排除了護理之家的住民、14天內有入住急性醫療單位的病人、可能需要較長療程的致病菌(金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌)、以及較嚴重程度的複雜感染(心內膜炎、腦膜炎、需胸管引流治療)。值得注意的是其中有38.8% (121人) 為PSI category IV~V的嚴重病人，提供了嚴重肺炎應也有機會短程治療的證據。此外，幾乎80%的病人在接受FQ的治療，而FQ為一般劑量而非高劑量<sup>8</sup>。

本指引將一篇在2016年發表的RCT<sup>8</sup>和上述兩篇meta-analysis<sup>6, 7</sup>中的RCT做了整併及次族群分析，發現 $\leq 7$ 天及 $> 7$ 天的抗生素療程，不論是使用何種類型的抗生素( $\beta$ -lactam、macrolide、或FQ)、以及使用口服或針劑劑型，在臨床治療成功率上皆無差異。

在高嚴重度肺炎的族群中只有一篇前瞻性觀察型文獻可供參考，在328位CURB-65 score 3~5分的病人中，療程七天及大於七天相比較，在各項主要及次要指標上並無差異<sup>9</sup>。

依照過去的治疗指引建議，社區型感染肺炎需至少治療5天且需達到退燒48~72小時且臨床狀況穩定<sup>10</sup>。於2016年也有一篇隨機對照試驗顯示這樣的治療建議是安全且有效的<sup>8</sup>。由於大多數的病人在3~7天內可以達到臨床穩定的狀態<sup>10</sup>，因此我們建議在一般的情況下，給予社區型感染肺炎5~7天的抗生素治療。若是病人狀況穩定，也建議將靜脈注射藥物降階為口服藥物治療<sup>11</sup>。但若是病人一開始使用的抗生素是沒有效的、抗甲氧苯青黴素抗藥金黃色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 引起之肺炎、或是其他較少見的致病菌引起之肺炎(如類鼻疽伯克氏菌或是黴菌)，則可視菌種延長治療時間。

## (二) 抗生素針劑換為口服劑型：如達到臨床穩定狀態，在輕至重度嚴重度肺炎，2~4天轉換為口服抗生素為安全且有效 (1B)

不論肺炎嚴重度，多篇RCT已證實，治療2~4天後由針劑轉換為口服劑型是有效且安全的。一篇meta-analysis收錄了6篇RCT共1219位病人，結論顯示提早於2~4天將抗 素改為服劑型在療效(包括治療成功率、死亡率或感染復發率)與繼續使用注射劑型並沒有差異，且可大幅縮短住院天數達3.34天<sup>11</sup>。本指引依照使用抗生素種類不同，重新進行治療成功率之次族群分析，無論是使用 $\beta$ -lactam或fluoroquinolone，仍得到無差異的結果。

## 七、Fluoroquinolone 經驗性療法有延遲肺結核的診斷及增加抗藥性的風險，在臨床已懷疑結核感染的病人應審慎評估後使用（2C）

直至2015年，台灣結核病發生率為每十萬人口45.7人，是結核病中度負擔國家。使用fluoroquinolone是否會影響肺結核的診斷及抗藥性一直都是備受討論的議題。有兩篇meta-analysis分析了9篇(4篇美國、2篇韓國、2篇台灣、1篇加拿大：含一篇前瞻性及八篇回溯性)<sup>12</sup>及6篇(2篇美國、1篇韓國、1篇台灣、1篇加拿大、1篇南非：全為回溯性)<sup>13</sup>文獻，得到類似的結論。認為診斷結核前使用fluoroquinolone會增加抗藥性的風險，勝算比(odds ratio) 各為2.7 (95% CI 1.30 5.60)<sup>12</sup>和2.81 (95% CI 1.47 5.39)<sup>13</sup>，且和延遲診斷有相關性(平均延遲19.03天)<sup>12</sup>。因此在臨床上有結核感染疑慮的病人，應謹慎審視胸部X光及病史，若已有結核感染之可能性，建議審慎評估後使用fluoroquinolone作為肺炎經驗性治療的抗生素。

## 八、本節重要臨床問題

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	在非加護病房照護的住院病人，建議在中度嚴重度以上的病人，使用β-lactam類及macrolide類抗生素合併用藥治療（combination therapy），優於β-lactam單一治療（monotherapy）	1, 2, 3, 14
1B	如達到臨床穩定狀態，在輕至中嚴重度肺炎，抗生素療程5~7天為安全且有效	6, 7, 8
2C	如達到臨床穩定狀態，在高嚴重度肺炎，抗生素療程7天為安全且有效	9
1B	如達到臨床穩定狀態，在輕至中嚴重度肺炎，在針劑抗生素治療2~4天後轉換為口服抗生素為安全且有效	11
2C	Fluoroquinolone經驗性療法有延遲肺結核的診斷及增加抗藥性的風險，在臨床已懷疑結核感染的病人應審慎評估後使用	12, 13



表 2.7.1 社區型肺炎經驗性抗生素建議

疾病嚴重度	首選抗生素	另選抗生素	治療時間
<b>【低度嚴重度】門診</b>			
CRB-65=0-1 <sup>a</sup> 無共病、且最近三個月無使用抗生素歷史	Amoxicillin 500 mg -1 g PO q8h Amoxicillin/clavulanate 1-2 g PO q12h Ampicillin/sulbactam 375-750 mg PO q12h Cefaclor 500 mg PO q8h Cefuroxime 500 mg PO q12h <u>懷疑非典型肺炎致病菌</u> Azithromycin 500 mg PO qd Clarithromycin 500 mg PO q12h Doxycycline 100 mg PO q12h Minocycline 100 mg PO q12h		1. 如退燒48小時且臨床穩定 <sup>b</sup> ：5-7天 2. Azithromycin治療時程為3-5天
有共病、或最近三個月有使用抗生素歷史	Amoxicillin 500 mg -1 g PO q8h Amoxicillin/clavulanate 1-2 g PO q12h Ampicillin/sulbactam 375-750 mg PO q12h Cefaclor 500 mg PO q8h Cefuroxime 500 mg PO q12h +/- Azithromycin 500 mg PO qd Clarithromycin 500 mg PO q12h	Moxifloxacin 400 mg PO qd <sup>c</sup> Levofloxacin 500-750 mg PO qd <sup>c</sup> Gemifloxacin 320 mg PO qd Nemonoxacin 500 mg PO qd	
<b>【低度嚴重度】住院：非加護病房</b>			
CURB-65=0-1 <sup>d</sup>	Amoxicillin 500 mg -1 g PO q8h Amoxicillin/clavulanate 1-2 g PO q12h Ampicillin/sulbactam 375-750 mg PO q12h Cefaclor 500 mg PO q8h Cefuroxime 500 mg PO q12h Penicillin G 1-2MU IV q6h-q4h Ampicillin 1-2 g IV q6h Amoxicillin/clavulanate 1.2 g IV q8h Ampicillin/sulbactam 1.5-3 g IV q6h Cefuroxime 1.5 g IV q8h +/- Azithromycin 500 mg PO qd Clarithromycin 500 mg PO q12h	Moxifloxacin 400 mg PO/IV qd <sup>c</sup> Levofloxacin 500-750 mg PO/IV qd <sup>c</sup> Gemifloxacin 320 mg PO qd <sup>c</sup> Nemonoxacin 500 mg PO qd <sup>c</sup>	如退燒48小時且臨床穩定 <sup>b</sup> ：5-7天  Azithromycin治療時程為3-5天

疾病嚴重度	首選抗生素	另選抗生素	治療時間
<b>【中度嚴重度】住院：非加護病房</b>			
CURB-65=2-3	Amoxicillin/clavulanate 1.2 g IV q8h Ampicillin/sulbactam 1.5-3 g IV q6h Cefuroxime 1.5 g IV q8h Ceftriaxone 2 g IV qd Cefotaxime 1-2 g IV q8h Ertapenem 1 g IV qd + Azithromycin 500 mg PO qd Clarithromycin 500 mg IV/PO q12h	Moxifloxacin 400 mg IV qd <sup>c</sup> Levofloxacin 500-750 mg IV qd <sup>c</sup> Tigecycline <sup>f</sup> 100 mg 劑後 50 mg IV q12h Ceftaroline 600 mg IV q12h	如退燒48小時且臨床穩定 <sup>b</sup> ：5-7天  Azithromycin治療時程為3-5天
<b>【高度嚴重度】住院：加護病房</b>			
高度嚴重度 CURB-65=4-5	β-lactams合併治療 Amoxicillin/clavulanate 1.2 g IV q8h Ampicillin/sulbactam 1.5-3 g IV q6h Cefuroxime 1.5 g IV q8h Ceftriaxone 2 g IV qd Cefotaxime 1-2 g IV q8h Ertapenem 1 g IV qd <sup>e</sup>  1.以上β-lactams擇一加上 以下macrolides擇一： Clarithromycin 500 mg IV/PO q12h Azithromycin 500 mg PO qd 或 2.以上β-lactams擇一加上 以下 fluoroquinolones擇一： Moxifloxacin 400 mg IV qd Levofloxacin 500-750 mg IV qd		如退燒48小時且臨床穩定 <sup>b</sup> ：7天
<b>特殊考量</b>			
具有綠膿桿菌 ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ) 之感染風險 <sup>9</sup>	Piperacillin/tazobactam 4.5 g IV q8h-q6h Ticarcillin/clavulanate 3.1 g IV q6h Cefoperazone/sulbactam 4 g IV q12h Cefepime 2 g IV q8h Imipenem 500 mg IV q6h-1 g IV q8h Meropenem 1 g IV q8h +/- <sup>9</sup> Ciprofloxacin 400 mg IV q12h-q8h Levofloxacin 750 mg IV qd Amikacin 15-20 mg/kg IV qd		
抗甲氧苯青黴素 金黃色葡萄球菌 (MRSA) 感染風險	Vancomycin 15-20 mg/kg IV q8-12h Teicoplanin 6-12 mg/kg/dose IV q12h Linezolid 600 mg PO/IV q12h	給予 3-5 劑量後 6-12 mg/kg/dose qd	

疾病嚴重度	首選抗生素	另選抗生素	治療時間
吸入性肺炎或厭氧菌感染風險 <sup>h</sup>	1.單方藥物(Single-drug regimen) Amoxicillin/clavulanate 1-2 g PO q12h Ampicillin/sulbactam 375-750 mg PO q12h Amoxicillin/clavulanate 1.2 g IV q8h Ampicillin/sulbactam 1.5-3 g IV q6h Moxifloxacin 400 mg PO/IV qd Ertapenem 1 g IV qd <sup>e</sup> 或 2.合併治療: 下列β-lactams 擇一 加上metronidazole 500 mg PO/IV q8h β-lactams藥物: Cefaclor 500 mg PO q8h Cefuroxime 500 mg PO q12h Cefuroxime 1.5 g IV q8h Ceftriaxone 2 g IV qd Cefotaxime 1-2 g IV q8h		

**註解：**

- a.針對門診治療的病人，使用簡易的 CRB-65（simplified CRB-65）作為嚴重度指標值。
- b.臨床穩定狀態定義為：體溫  $\leq 37.8^{\circ}\text{C}$ ；心跳  $\leq 100$  跳/每分鐘；呼吸速率  $\leq 24$  次/分鐘；收縮壓  $\geq 90$  mm Hg；未使用氧氣時的血氧濃度  $\geq 90\%$  或  $\text{pO}_2 \geq 60$  mm Hg；能穩定地由口進食；正常意識狀態（最後兩項為出院或改為口服抗生素需考慮之條件；並非用來判斷感染治療無效之標準）。
- c.使用 levofloxacin 及 moxifloxacin 作為肺炎的經驗性療法，有機會造成肺結核診斷的延遲及增加結核菌 fluoroquinolone 抗藥性的風險。在臨床懷疑肺結核或已知有肺結核風險的病人，應避免使用 levofloxacin 及 moxifloxacin 直到排除肺結核的診斷。此外，gemifloxacin 及 nemonoxacin 對肺結核皆無療效。但是，使用這兩種 quinolones 是否會對結核治療造成影響，需要更進一步的研究才能下定論。
- d.並非因疾病嚴重度相關因素住院，如：獨居、無法回診追蹤、共病不穩定。
- e.在有腸內菌（*Enterobacteriaceae*）感染風險的病人，尤其是有ESBL抗藥性之考量、且無*P. aeruginosa* 感染風險時，可考慮使用ertapenem。
- f.美國FDA（Food and Drug Administration）曾針對tigecycline發出警訊，以靜脈途徑用於FDA核准/非核准適應症時，死亡風險會提高。因此建議在考慮選擇tigecycline時，建議照會感染症專科醫師做評估。
- g.在治療有*P. aeruginosa* 感染風險的病人時(多重抗藥性菌種的危險因子，請參考表第二章第一節之三)，可考慮使用合併治療避免因抗藥性造成治療失敗。但是一旦有確認的藥物敏感性試驗報告，就應該降階為有效的單一療法。
- h.在此部分選用抗生素的建議，同於前面表格所示，依照疾病嚴重度做為選擇抗生素的憑據。

## 2-7-2 社區型肺炎 已知病原菌之治療 (見表 2.7.2)

### 一、社區型肺炎之革蘭氏陰性菌種個論

#### (一)革蘭氏陰性菌

##### 1. 流感嗜血桿菌(*Haemophilus pneumoniae*)

流感嗜血桿菌可分為typeable form和nontypeable form。呼吸道疾病主要由nontypeable form所導致，臨床上約有25-50%產生 $\beta$ -lactamase，對ampicillin抗藥。在德國CAPNETZ的世代研究中，在2790個有確定病原菌的社區型肺炎中，流感嗜血桿菌占6.3%。流感嗜血桿菌造成的肺炎，27.8%會同時合併其他細菌感染。單一由流感嗜血桿菌造成的肺炎，病人的臨床特徵包括膿痰、肺炎球菌疫苗接種、合併慢性呼吸道共病。臨床治療反應，使用 $\beta$ -lactam類及macrolide類抗生素合併用藥治療和單一治療相當(85.9% vs. 88%)。但fluoroquinolone的治療效果最好(96.7%)，macrolide的單一治療效果最差(70%)。整體而言，14天的治療成功率為91.9%<sup>15</sup>。在台灣，根據Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance(TSAR)的研究資料顯示，2004-2010年所分析的流感嗜血桿菌，平均對抗生素的抗藥性比例分別為：ampicillin(56%)、amoxicillin/clavulanate (4.2%)、amoxicillin/sulbactam(22.9%)、ceftriaxone(2.7%)、cefuroxime(16.1%)、tetracycline(33.4%)、imipenem(3.0%)、clarithromycin(48.5%)、levofloxacin(12.5%)(但抗藥性從2004年的2.0%增加到2010年的24.3%)<sup>16</sup>。在2003年的研究顯示，台灣的流感嗜血桿菌60%對ampicillin有抗藥性，40%對clarithromycin有抗藥性，但對azithromycin皆無抗藥性<sup>17</sup>。因對ampicillin有高抗藥性，因此不建議經驗性治療使用ampicillin。對於有產生 $\beta$ -lactamase的流感嗜血桿菌，治療建議使用第二、三代cephalosporin或fluoroquinolone。

##### 2. 卡他莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*)

在台灣收集2001-2004年的卡他莫拉菌中，97.8%產生 $\beta$ -lactamase。Ampicillin的抗藥性高達97.8%。所有菌株對amoxicillin/clavulanate、cefixime、ciprofloxacin、erythromycin、levofloxacin、moxifloxacin都具有感受性<sup>18</sup>。因對ampicillin有高抗藥性，因此不建議經驗性治療使用ampicillin。治療首選建議為amoxicillin/clavulanate。

### 3. 革蘭氏陰性腸桿菌科(Gram-negative Enterobacteriaceae)

在亞洲地區，由革蘭氏陰性菌造成的社區型肺炎中，最常見的是肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)，約佔 6.3%。在台灣，克雷伯氏肺炎菌也是最常見造成社區型肺炎菌血症的主要原因，死亡率高於肺炎鏈球菌。關於革蘭氏陰性腸桿菌造成社區型肺炎的相關治療證據十分有限。在 2004 年發表的一篇雙盲隨機分派臨床試驗中，比較在成人中度至重度社區型肺炎患者中，ertapenem 和 ceftriaxone 療效，其中兩者療效相當，都可以達到超過 90% 的治癒率。其中 ertapenem 對於克雷白氏菌屬 (*Klebsiella spp*)、大腸桿菌 (*E. coli*)，和陰溝腸桿菌 (*Enterobacter cloacae*) 的治癒率都可以超過 87.5%<sup>19</sup>。另外，對於在專業護理機構或重症加護病房以外的醫院環境中獲得肺炎的成人，最常見的病原體是腸桿菌科 (Enterobacteriaceae)，約佔 19.5%。Ertapenem 相較於 cefepime，對於上述病人肺炎的治療效果相當，分別是 87.3% 和 86%<sup>20</sup>。

### 4. 綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)

由綠膿桿菌所導致的社區型肺炎，發生率很低。評估可能由綠膿桿菌所導致的社區型肺炎的危險因子包含以下：近期住院，最近3個月內有使用抗生素，過去有嚴重的肺部疾病(用力呼氣一秒量FEV1<30%)，口服類固醇的使用(最近兩週每天劑量超過10mg)。對於評估有上述綠膿桿菌危險因子的病人，社區型肺炎的治療應合併抗綠膿桿菌 (anti-pseudomonal)  $\beta$ -lactams 加上 fluoroquinolone (ciprofloxacin or levofloxacin) 或加上 aminoglycoside。一開始加上兩種抗綠膿桿菌藥物治療，以減少治療不足的機會。一旦確定菌株及藥物敏感測試後，建議抗生素降階為單一處方治療。至於 macrolide 的免疫調節作用對於綠膿桿菌所導致的社區型肺炎是否有益處，目前是存在爭議的。在一篇回溯性的研究中，入院 48 小時內加入 macrolide 的治療並無法減低綠膿桿菌所導致的社區型肺炎病人的 30 天死亡率<sup>21</sup>。

### 5. 類鼻疽伯克氏菌 (*Burkholderia pseudomallei*)

類鼻疽伯克氏菌的治療的治療包跨括兩階段：初始強化治療 (intensive phase) 和根除治療 (eradication therapy)。類鼻疽伯克氏菌天生就對 penicillin, ampicillin, 第一代和第二代 cephalosporins, gentamicin, streptomycin, 和 polymyxins 有抗藥性。然而多數菌株對於新一代  $\beta$ -lactams, ceftazidime, imipenem, meropenem, piperacillin, amoxicillin-clavulanate, ceftriaxone 和 cefotaxime 有敏感性。治療類鼻疽在最一開始的初始強化治療階段，必須投予至少 14 天的 ceftazidime, meropenem 或 imipenem。對於重症患者和廣泛的肺部疾病，深部器官膿腫，骨髓炎，化膿性關節炎和神經性類鼻疽需要更長時間的初始強化治療。在 1989 年，在泰國的隨機分派臨床試驗中，比較 ceftazidime 和傳統藥物治療 (chloramphenicol, doxycycline, trimethoprim 和

sulfamethoxazole) 對於類鼻疽初始強化治療階段的療效，發現ceftazidime可以降低 50% 的死亡率。隨後的研究中，又比較高劑量 imipenem (50 mg/kg/day)，發現 imipenem 和 ceftazidime 兩組的死亡率相當，但 imipenem 似乎有比較低的治療失敗率。之後在澳洲的一篇觀察性研究中，發現對於較重症的類鼻疽患者，meropenem 的治療預後優於 ceftazidime<sup>22</sup>。另外，在嚴重休克的類鼻疽感染時，為了克服此時嗜中性白血球的功能缺陷，有些觀察性的研究指出，加上人類顆粒性白血球聚落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)，可以減少病人的死亡率。

在最初強化治療階段治療後，隨後的根除治療被認為是預防類鼻疽復發所必需的。Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) 是根除治療的首選用藥。在泰國的一篇雙盲隨機分派臨床試驗中，比較TMP-SMX單獨治療和 TMP-SMX加上doxycycline，口服20週的類鼻疽根除治療，發現TMP-SMX單獨治療的復發率與TMP-SMX加上doxycycline相當 (復發率分別是5%和7%)<sup>23</sup>。Amoxicillin-clavulanate 和 doxycycline的治療則是在病人無法耐受TMP-SMX或有使用禁忌時的二線治療。目前根除階段的治療建議是3至6個月為原則。

## (二)社區型肺炎之革蘭氏陽性菌種及非典型菌種個論

### 1.肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)

針對肺炎鏈球菌所造成的社區型肺炎，並無相關的RCT去比較不同抗生素的治療效果。在一些大型的觀察性研究結果顯示，表中所列抗生素 (如penicillin、penicillin derivative、第二或第三代cephalosporin、macrolide、FQ 或 tetracycline)的治療效果並無顯著差異。若針對多重抗藥性肺炎鏈球菌肺炎，經驗性使用levofloxacin, moxifloxacin或 azithromycin亦有不錯的臨床反應，但後續仍應根據藥物敏感性試驗結果做抗生素的選擇及用藥的調整<sup>24</sup>。

若病人合併有菌血症或休克、呼吸衰竭等狀況，可考慮合併兩種抗生素治療。在一個前瞻性的觀察性研究 (共分析了844位肺炎鏈球菌肺炎併發菌血症的成人患者)中發現，在病況嚴重的病人合併兩種以上的抗生素治療有較佳的14天存活率<sup>25</sup>。而在此研究中，合併使用的藥物包括β-lactam加上macrolide (如azithromycin)或加上FQ (levofloxacin或moxifloxacin)，或是根據敏感性試驗報告選擇兩種有效的藥物合併治療。

在治療天數方面，若是針對無併發症產生且對藥物反應佳的病人，建議5-7天，但若合併有菌血症則需延長至10~14天為原則，同時必須確認沒有併發其它部位的感染(如腦膜炎、心內膜炎、感染性關節炎、膿胸等)後才可停用抗生素。

### 2.金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)

針對抗甲氧苯青黴素敏感金黃色葡萄球菌(methicillin-susceptible *S. aureus*, MSSA) 肺炎，oxacillin/flucloxacillin或第一代cephalosporin是治療的首選。若

培養報告顯示為methicillin抗藥性金黃色葡萄球菌(MRSA)，則使用醣肽類glycopeptides (萬古黴素(vancomycin) 或壁黴素 (teicoplanin) 或linezolid在臨床反應率或死亡率均無顯著的差別<sup>26</sup>。但因為MRSA對vancomycin的MIC有逐年升高的趨勢且MIC值與治療失敗率有明顯的正相關，一般建議在vancomycin MIC  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ 的狀況下，linezolid就會是一個比較適當的選擇。除此之外，linezolid在一些動物實驗中也發現可以有抑制毒素產生的效果。在副作用方面，使用linezolid有較高的機會產生骨髓抑制及腸胃道的不良反應，而使用glycopeptides則發生腎毒性的比例較高。

### 3. 黴漿菌 (*Mycoplasma pneumoniae*)、肺炎披衣菌 (*Chlamydia pneumoniae*)

黴漿菌及肺炎披衣菌為造成非典型肺炎常見的病原體，一般而言症狀較輕微，目前並無RCT針對以上菌種做各類抗生素治療效果的比較，但在某些社區型肺炎(致病菌種包含上述非典型細菌)經驗治療的臨床試驗研究結果顯示，使用macrolides (azithromycin或clarithromycin)、tetracyclines (doxycycline或minocycline) 或respiratory FQs (如levofloxacin或moxifloxacin) 均有不錯的效果。但是，值得注意的是在許多地區(特別是亞洲)，macrolide-resistant *Mycoplasma*的比例頗高(在一個中國大陸發表的研究，其抗藥比例可達95%)<sup>27</sup>，在此狀況下，tetracyclines (doxycycline或minocycline)或respiratory FQs (如levofloxacin或moxifloxacin)就會是一個好的替代選擇。

### 4. 退伍軍人桿菌 (*Legionella species*)

一般認為macrolides (特別是azithromycin) 或respiratory FQs (特別是levofloxacin) 均有不錯的效果。針對退伍軍人桿菌，一樣沒有RCT去比較不同藥物的治療效果，不過根據2014年一個meta-analysis分析12篇臨床研究結果顯示，使用FQ相較於使用macrolide有較低的死亡率及較短的住院天數<sup>28</sup>。不管使用何種藥物治療退伍軍人桿菌肺炎，建議治療天數為7~10天為原則，若病人為免疫功能較差或病況嚴重，治療可延長至21天。

表 2.7.2 社區型肺炎已知菌種抗生素建議

菌種	首選抗生素	另選抗生素	治療時間
肺炎雙球菌 ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> )  Penicillin最低抑菌濃度 (MIC) < 2 µg/mL	Penicillin G 2-3 MU IV q4h Amoxicillin 1 g PO q8h Amoxicillin/clavulanate 1.2 g IV/PO q12h Ampicillin 2 g IV q6h Ampicillin/sulbactam 1.5-3 g IV/PO q6h	Cefuroxime 1.5 g IV q8h Ceftriaxone 1-2 g IV q12h Cefotaxime 1-2 g IV q8h Levofloxacin 750 mg IV/PO qd Moxifloxacin 400 mg IV/PO qd Doxycycline 100 mg IV/PO q12h	5-7天 <sup>a</sup> 至 10-14天 <sup>b</sup>
	Penicillin最低抑菌濃度 (MIC) ≥ 2 µg/mL	Cefotaxime, ceftriaxone, vancomycin, linezolid, fluoroquinolones (levofloxacin or moxifloxacin), 高劑量 amoxicillin 3 g/day (penicillin 最 低抑菌濃度MIC ≤ 4 µg/mL)	
金黃色葡萄球菌 ( <i>Staphylococcus aureus</i> )  甲氧苯青黴素敏感 (Methicillin susceptible)	Oxacillin 2 g IV q4-6h Cefazolin 2 g IV q8h Flucloxacillin 2 g IV q4h	Amoxicillin/clavulanate 1.2 g IV/PO q8h Levofloxacin 750 mg IV/PO qd Moxifloxacin 400 mg IV/PO qd Vancomycin 15-20 mg/kg IV q8-12h <sup>d</sup> Teicoplanin 起始劑量6-12 mg/kg/dose IV q12h x 3-5 次劑量, 維持劑量: 6-12 mg/kg/dose qd Clindamycin 600 mg IV/PO q8h	7-14天 <sup>c</sup>
	抗甲氧苯青黴素 (Methicillin resistant)	Vancomycin 15-20 mg/kg IV q8-12h ± rifampicin Teicoplanin 起始劑量6-12 mg/kg/ dose IV q12h x 3-5 次劑量, 維持 劑量: 6-12 mg/kg/dose qd ± rifampicin Linezolid 600 mg PO/IV q12h	



菌種	首選抗生素	另選抗生素	治療時間
黴漿菌 ( <i>Mycoplasma pneumoniae</i> )	Doxycycline 100 mg IV/PO q12h		7-14天
	Minocycline 起始劑量200 mg PO/IV x 1 劑, 維持劑量:100 mg PO/IV q12h		7-14天
		Azithromycin 500 mg PO 第一天而後 給予250 mg PO qd	5天
		Clarithromycin 500 mg PO q12h	10天
		Levofloxacin 750 mg PO/IV qd Moxifloxacin 400 mg PO/IV qd	7-14天 7-14天
肺炎披衣菌 ( <i>Chlamydophila pneumoniae</i> )	Azithromycin 500 mg PO第一天 而後 給予250 mg PO qd	Clarithromycin 500 mg PO/IV q12h Doxycycline 100 mg IV/PO q12h Levofloxacin 500-750 mg PO/IV qd Moxifloxacin 400 mg PO/IV qd	5天 10天 10天 7-10天 10天
退伍軍人桿菌 ( <i>Legionella species</i> )	Levofloxacin 750 mg IV/PO qd Moxifloxacin 400 mg IV/PO qd Azithromycin 1000 mg IV/PO QD第一天而後 給予500 mg IV/ PO qd Clarithromycin 500 mg PO q12h	Doxycycline 100 mg IV/PO q12h	7-10天
流感嗜血桿菌 ( <i>Haemophilus pneumoniae</i> )  Non-β-lactamase producing β-lactamase producing	Ampicillin 1 gm IV q6h Amoxicillin/clavulanate 1.2 g IV/ PO q8h Ampicillin/sulbactam 1.5-3 g IV/ PO q6h Cefuroxime 1.5 g IV q8h	Ceftriaxone 2 g IV qd Levofloxacin 500 mg IV/PO qd Moxifloxacin 400 mg IV/PO qd Ciprofloxacin 400 mg IV/PO q12h or other fluoroquinolones	7-14天
卡他莫拉菌 ( <i>Moraxella catarrhalis</i> )	Amoxicillin/clavulanate 1.2 g IV/ PO q8h Ampicillin/sulbactam 1.5-3 g IV/ PO q6h	Ceftriaxone 2 g IV qd Levofloxacin 500 mg IV/PO qd Moxifloxacin 400 mg IV/PO qd Ciprofloxacin 400 mg IV/PO q12h or other fluoroquinolones	7-14天

菌種	首選抗生素	另選抗生素	治療時間
腸內桿菌 (Enterobacteriaceae)	Cefotaxime 2 g IV q6-8h Ceftriaxone 2 g IV qd Ceftazidime 2 g IV q8h, 最高 5mg/day Cefepime 2 g IV q8h Ertapenem 1 g IV qd Imipenem/cilastatin 500 mg IV q6h Meropenem 1 g IV q8h	Piperacillin/tazobactam 4.5 g IV q6h Ciprofloxacin 400 mg IV/PO q12h Levofloxacin 750 mg IV/PO qd Moxifloxacin 400 mg IV/PO qd	7-10天
綠膿桿菌 ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ) <sup>o</sup>	抗綠膿桿菌之 $\beta$ -lactam 擇一: ceftazidime 2 g IV q8h cefoperazone/sulbactam 4 g IV q12h cefepime 2 g IV q8h piperacillin/tazobactam 4.5 g IV q6h imipenem-cilastatin 500 mg IV q6h 或 1 g IV q8h meropenem 1 g IV q8h  加上以下擇一: Ciprofloxacin 400 mg IV q12h- q8h Levofloxacin 750 mg IV qd Amikacin IV 20 mg/kg/day	Amikacin IV 20 mg/kg/day  加上以下擇一: Ciprofloxacin 400 mg IV q12h-q8h Levofloxacin 750 mg IV qd	7-10天
類鼻疽伯克氏菌 ( <i>Burkholderia pseudomallei</i> )	<b>初始強化治療階段<sup>f</sup></b> Ceftazidime 50 mg/kg (最高劑量 2 g) IV q6h Meropenem 25 mg/kg (最高劑量 1 g) IV q8h Imipenem 25 mg/kg (最高劑量 1 gm) q8h ± TMP-SMX 8/40 mg/kg (最高劑量 320/1600 mg) IV/PO q12h <sup>h</sup>	Imipenem 25 mg/kg 最高劑量 1g IV q6h	14天 <sup>g</sup>
	<b>根除治療<sup>i</sup></b> TMP-SMX PO 劑量依據體重 (<40kg: 160/800 mg q12h; 40-60 kg: 240/1200 mg q12h; >60 kg: 320/1600 mg q12h) + 葉酸 <sup>l</sup> folic acid (0.1 mg/kg, 最多 5 mg PO qd)	Amoxicillin/clavulanate 20/5 mg/kg PO tid, 最高劑量 1500/375 mg PO tid + doxycycline 100 mg PO q12h	≥ 3個月

**註解：**

- a. 病人若臨床穩定且退燒超過48小時。
- b. 病人若合併有肺炎鏈球菌菌血症。
- c. 病人若合併有金黃色葡萄球菌菌血症，則可考慮延長抗生素治療至4星期。
- d. 在免疫功能不全病人，vancomycin給藥頻次建議每6小時給予一次。
- e. 綠膿桿菌所導致的社區型肺炎的危險因子包含以下：近期住院，最近3個月內有使用抗生素，過去有嚴重的肺部疾病(用力呼氣一秒量FEV1<30%)，口服類固醇的使用(最近兩週每天劑量超過10mg)。
- f. 如病人有敗血性休克可考慮使用顆粒性白血球聚落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 300 µg IV 十天
- g. 若病人病況危急、有嚴重肺炎、深部感染、器官膿瘍、骨髓炎、感染性關節炎、中樞神經感染等情況，則治療可延長至4至8週或更久。
- h. 若是併有深部感染如中樞神經感染，建議加上TMP-SMX一起使用。
- i. 對sulfonamides過敏者可使用amoxicillin/clavulanate。
- j. 葉酸(Folic acid)可以減少或預防TMP-SMX所造成之anti-folate的副作用但卻不影響TMP-SMX的殺菌力。



## 重點提要

社區型肺炎的病原菌若非一般常見細菌時，其治療須多方面考量，包含依據病人族群以及臨床情境以選擇適切的治療策略及藥物選擇，必要時請照會感染科醫師、胸腔重症醫師、藥師與相關專家。流感肺炎絕大多數是在社區感染，社區發作，可能影響健康人、也可能發生在免疫不全病人、或安養中心住民。肺囊蟲肺炎與巨細胞病毒肺炎則主要發生於免疫不全病人，若原本健康的人被診斷出此類疾病時應積極進一步尋找宿主可能之影響免疫的疾病。

主編：陳宜君 / 副編：趙文震

## 2-7-3 特殊病原菌之治療

### 一、已知病原菌治療建議說明

本章節主要就社區型肺炎病人已知病原菌提出抗微生物製劑之建議，我們分別就流感肺炎(表2.7.3.1.)、肺囊蟲肺炎(*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PCP)(表2.7.3.2.)與巨細胞病毒肺炎Cytomegalovirus (CMV) pneumonia(表2.7.3.3.)針對其臨床治療建議及對應之證據與建議等級彙整於上述表格。隱球菌(*Cryptococcus neoformans*)與麴菌(*Aspergillus*)肺炎之治療請參照2016台灣侵襲性真菌感染病人抗真菌製劑應用指引<sup>29</sup>。

#### (一)流感肺炎之治療建議

肺炎為流感併發症臨床表現之一，對於流感併發症治療選擇上本指引提出首選與另選抗流感病毒藥物，亦針對特殊藥物之使用方式與特殊適應症提出說明與建議。此外我們亦針對抗流感病毒藥物使用時機、劑量與療程提出說明與建議(表2.7.3.1.)。須注意流感病人有危險徵兆或為高風險族群即應使用抗病毒藥物，且不應以快篩陰性而排除流感與早期抗病毒藥物給予，公費流感抗病毒藥物使用對象請參照當年度疾病管制署相關規定<sup>30</sup>。

#### (二)肺囊蟲肺炎(*Pneumocystis pneumonia*, PCP)

肺囊蟲肺炎是一黴菌(*Pneumocystis jirovecii*)造成的感染，過去研究族群主要以愛滋病毒感染病人為主。依據肺囊蟲肺炎感染病人不同嚴重程度之首選與另選抗生素與類固醇使用劑量提出建議，此外也對風險族群之定義提出說明並針對風險族群之初級與次級預防用藥提出建議(表2.7.3.2.)。

### (三)巨細胞病毒 (CMV) 肺炎

巨細胞病毒肺炎治療情境包含確診後之治療 (definitive therapy)、先發治療 (pre-emptive therapy) 與預防 (prophylaxis)，以下就不同治療情境之首選與另選藥物提出說明與建議 (表2.7.3.3.)。

## 二、 流感肺炎的治療

有關流感肺炎建議用藥綜整如下表，相關說明請參照下列註解。

表2.7.3.1. 流感肺炎建議用藥、劑量與療程<sup>a</sup>

治療情境	首選	另選
藥物名稱	Oseltamivir <sup>b</sup> (1C)	Peramivir <sup>c</sup> (2D)
建議劑量	75mg PO BID <sup>d</sup>	600mg IV QD <sup>f</sup>
建議療程 <sup>e</sup>	5天	5天

#### a. 抗流感病毒藥物使用時機

1. 感染流感病毒後，大多數人可自行痊癒；流感併發症病人之治療除了支持療法，必要時可給予抗病毒藥劑治療。
2. 針對已出現流感危險徵兆(包括呼吸急促、呼吸困難、發紺、血痰、胸痛、意識改變、低血壓)，或流感併發症高風險病人出現類流感症狀，應考慮給予抗流感病毒治療。
3. 當決定給予抗病毒藥劑治療，就應儘快給予，不需等到檢驗確診才給藥。
4. 研究顯示症狀開始後48小時內開始治療，療效最佳。然而有些研究顯示對住院病人症狀超過48小時才投予oseltamivir仍有縮短住院天數或減低死亡率的助益<sup>31</sup>。

#### b. Oseltamivir (Tamiflu)

1. 口服抗流感藥物，可用於成人和兒童（包含足月新生兒），為孕婦及哺乳中婦女之首選藥物，生物可用性及體內分佈佳。
2. 雖然研究顯示oseltamivir可以縮短流感病程，但對減少流感病人併發重症之有效性尚存爭議。一些觀察性研究顯示可減少重症病人之死亡率，但缺乏大型或隨機分派研究來證明可改善重症病人之預後<sup>32, 33</sup>。

#### c. Peramivir (Rapiacta)

1. 診斷為流感重症，因消化道出血等原因致無法服用oseltamivir者。
2. 可作為懷疑或確定受oseltamivir抗藥性流感病毒株感染之病人治療之替代藥物。惟須注意曾有oseltamivir 抗藥病毒株對peramivir 感受性亦降低之報告。
3. 一般患者建議劑量為peramivir 300mg，因併發症(如流感肺炎)等可能有惡化之虞的病人證據有限，現有文獻peramivir 600mg相對300mg臨床症狀改善與病毒量下降皆較快，故建議流感肺炎患者使用peramivir時以600mg

為宜<sup>34, 35</sup>。

4. 對需住院之重度流感病人的有效性尚未確立<sup>36</sup>。

#### d. 抗流感藥物劑量

1. 肥胖者及使用葉克膜(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)病人使用oseltamivir之劑量原則上與一般人相同，必要時建議與臨床藥師討論<sup>37, 38</sup>。
2. 對流感重症病人之治療，醫師可依病人病情評估增加藥物劑量之必要性。然有些研究顯示增加藥物劑量對季節性流感重症病人並無改善臨床預後之效益，但對新型流感之效益則尚未確立<sup>39, 40</sup>。

#### e. 抗流感藥物療程

1. 抗流感藥物一般建議使用療程為5天。針對重症病人，抗流感病毒藥物使用5天後如病況未見緩解，可考慮重新採檢(以下呼吸道檢體為佳)去檢測病人呼吸道是否仍有流感病毒或其他病原菌，並延長治療療程，待檢驗結果出來後再視病況決定是否可停止抗流感藥物使用<sup>41</sup>。
2. 針對嚴重免疫不全病人(尤其是血液幹細胞移植後病人)，因流感病毒排出時間常較一般人長，有較高機會產生抗藥性，須持續追蹤病人之發病情況是否得到緩解。若疾病狀況未有改善或改善很慢，應考慮重新採檢送驗及延長用藥，也應考慮是否產生抗藥性及更換藥物之需要<sup>41</sup>。

### 三、肺囊蟲肺炎的治療和預防

有關肺囊蟲肺炎建議用藥綜整如下表，相關說明請參照下列註解。

表2.7.3.2. 肺囊蟲肺炎(PCP)治療說明與建議<sup>a,b</sup>

治療情境	首選	另選 <sup>d</sup>
PCP治療 <sup>e</sup>	嚴重程度輕微到中等 TMP-SMX (TMP 15-20 mg and SMX 75-100 mg)/kg/day <sup>c</sup> ，口服一天分+三次或TMP-SMX DS 2# TID (1A)	Caspofungin <sup>d</sup> 立即70 mg，然後每天一次 50 mg (1C) Anidulafungin <sup>d</sup> 立即200 mg，然後每天一次 100 mg (1C)
	嚴重程度中等到嚴重 TMP-SMX (TMP 15-20 mg and SMX 75-100 mg) /kg/day IV Q6h 或 Q8h，臨床狀況改善後，可以換成口服 (1A)	

治療情境	首選	另選 <sup>d</sup>
PCP類固醇之使用時機與劑量 <sup>b,f</sup>	使用時機: 嚴重程度中等到嚴重 (1A) <sup>b,f</sup> 嚴重度根據下列標準診斷 1. 一般大氣氧氣使用下, PaO <sub>2</sub> < 70 mmHg 2. 肺泡氧分壓與動脈血氧分壓差 (Alveolar-arterial O <sub>2</sub> gradient) > 35 mmHg 藥物劑量 1. Prednisone劑量 (在愛滋病人儘早給予, 在PCP肺炎治療開始的72小時內) 第1-5天, 40mg PO BID 第6-10天, 40mg PO QD 第11-21天, 20mg PO QD 2. 針劑 methylprednisolone可以以75% 的Prednisone劑量給予	
PCP治療療程	愛滋病毒感染病人: 21天 (1C) 非愛滋病毒感染病人: 14天 (1C)	
PCP預防 <sup>g</sup>	TMP-SMX DS 1# PO QD 或 TMP-SMX SS 2# PO QD (1A)	

縮寫 DS: double strength ( 雙倍劑量 TMP 160mg/SMX 800mg)

SS: single strength ( 單倍劑量 TMP 80mg/SMX 400mg)

TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole

- 治療建議以愛滋病毒感染病人的研究為主。
- 類固醇之建議劑量主要以愛滋病毒感染病人的研究為主, 在其它病人族群是否適用目前仍無足夠證據<sup>42</sup>。
- TMP-SMX可能發生的副作用包括肝毒性<sup>43</sup>, 使用TMP 12 mg/kg/day的病人發生急性精神病(acute psychosis)的發生率較低<sup>44</sup>。
- 因國內無法取得pentamidine, primaquine, TMP單方, 故當病人為蠶豆症 (Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency) 無法使用TMP-SMX, 或發生TMP-SMX的副作用時, 肺囊蟲肺炎的另類選擇可考慮echinocandins<sup>45, 46</sup>。
- 除未使用高效能抗病毒藥物之免疫低下(CD4數小於200 cells/mm<sup>3</sup>)的愛滋病毒感染病人外, 其他罹患肺囊蟲肺炎的危險族群為罹患血液腫瘤病人, 器官移植患者, 罹患發炎疾病者(如granulomatosis with polyangiitis, polymyositis/dermatomyositis), 實體瘤 (solid tumors), 還有其他狀況<sup>42</sup>。
- 使用類固醇的情況下, 需小心巨細胞病毒活化發生巨細胞病毒肺炎, 和其他類固醇相關副作用。因東方人體型較小, 類固醇劑量可考慮減半。

## g. 肺囊蟲肺炎的預防

需考慮肺囊蟲肺炎預防性用藥的病人如下：

### 1. 初級預防

- (1) 未使用高效能抗病毒藥物之愛滋病毒感染病人且其CD4數小於200 cells/mm<sup>3</sup>，口咽念珠菌感染<sup>47, 48</sup>。
- (2) 非愛滋病毒感染之免疫不全病人，若感染肺囊蟲肺炎的風險大於6%，建議使用<sup>49</sup>。
- (3) 若免疫不全病人接受類固醇劑量一天大於20mg prednisone超過一個月<sup>50, 51</sup>。
- (4) 接受alemtuzumab的病人建議使用肺囊蟲肺炎預防藥物在完成alemtuzumab治療後，至少兩個月，或直到CD4數大於200 cells/mm<sup>3</sup>，看何者較晚達到<sup>52, 53</sup>。
- (5) 接受temozolomide和放射治療的病人，建議使用肺囊蟲肺炎預防藥物至到淋巴球低下 (lymphopenia) 恢復<sup>52, 54</sup>。
- (6) 異體造血幹細胞移植病人在幹細胞植入後，看繼續使用免疫抑制劑的時間，可給予肺囊蟲肺炎預防藥物。預防藥物建議六個月，若需繼續使用藥物治療移植植物對抗宿主疾病 (graft-versus-host diseases) 可考慮預防更久<sup>55</sup>。
- (7) 特定異體造血幹細胞移植病人需使用較高劑量之化學藥物，或使用含有普林 (purine) 類似物，(如fludarabine, claribine)或高劑量類固醇者，像是淋巴瘤，多發性骨髓瘤患者，或血癌患者<sup>55</sup>。
- (8) 器官移植病人通常在移植後使用6個月到一年的時間，或者當免疫抑制劑劑量增強時(如治療急性移植排斥時)。肺部移植病人通常建議接受終身的肺囊蟲肺炎預防藥物使用<sup>56</sup>。
- (9) 其他原發性免疫缺陷病人(如嚴重聯合免疫缺陷 (severe combined immunodeficiency)，自發性CD4淋巴細胞減少症(idiopathic CD4 T-lymphocytopenia)，高免疫球蛋白M症候群 (hyper-IgM syndrome)<sup>57</sup>。
- (10) 病人接受含有普林 (purine) 類似物(如fludarabine)並合併使用cyclophosphamide<sup>52</sup>。

### 2. 次級預防

愛滋病毒感染病人且曾有肺囊蟲肺炎病史。但於服用高效能抗病毒藥物至CD數大於200 cells/mm<sup>3</sup>超過三個月，可停止肺囊蟲肺炎次級預防<sup>58, 59</sup>。



## 四、巨細胞病毒肺炎的治療

有關巨細胞病毒肺炎建議用藥綜整如下表，相關說明請參照下列註解。

表 2.7.3.3. 巨細胞病毒 (Cytomegalovirus) 肺炎治療說明與建議

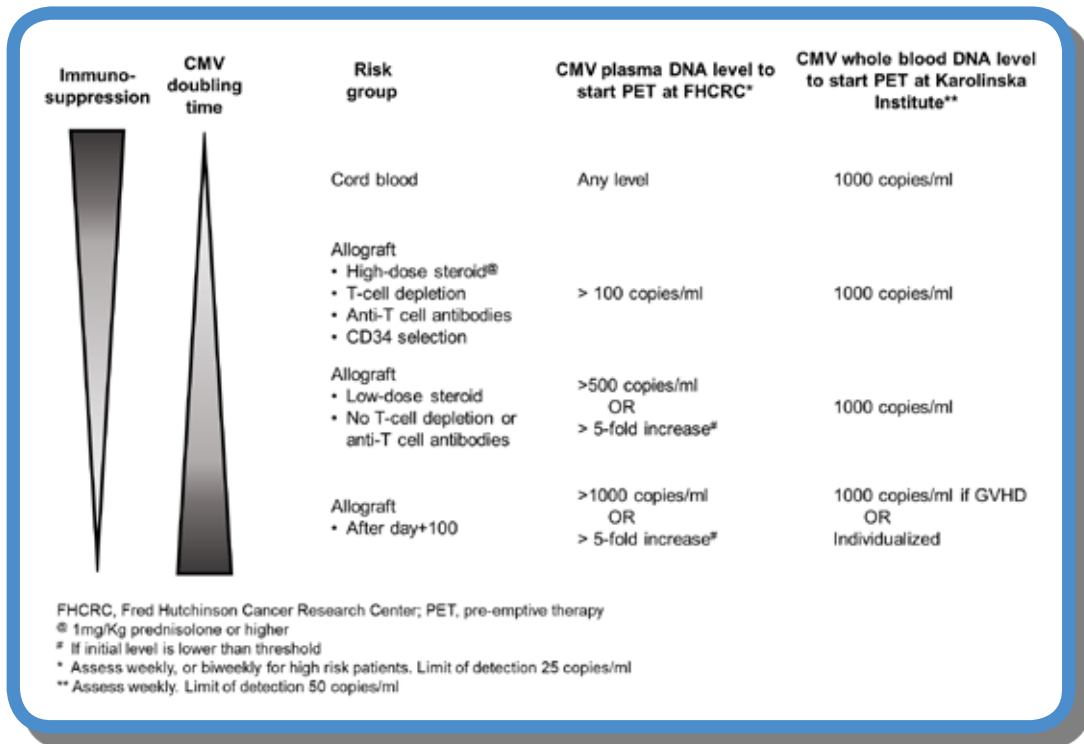
嚴重度/ 治療情境	首選	另選 <sup>a</sup>
CMV 確診後治療 (definitive therapy) <sup>b</sup>	造血幹細胞移植病人 <sup>c,d</sup> Ganciclovir <sup>e</sup> (1B) Foscarnet (1B) IVIG/CMV-specific IVIG (於 CMV 肺炎時與其他藥物併 用) (1B)  器官移植病人 <sup>c,d</sup> Ganciclovir <sup>e</sup> (1B) Valganciclovir (1B)  愛滋病毒感染患者 <sup>f,g</sup> Ganciclovir <sup>e</sup> (1B)	造血幹細胞移植病人 <sup>c,d</sup> Valganciclovir (腸胃吸收正 常患者) (1B) Foscarnet+ganciclovir (1B)
CMV 先發治療 (pre-emptive therapy) <sup>h,i,j</sup>	造血幹細胞移植病人 Ganciclovir <sup>e</sup> (1A) Valganciclovir (腸胃吸收正 常患者) (1B)  器官移植病人 <sup>l</sup> Ganciclovir <sup>e</sup> (1A) Valganciclovir (1A)	造血幹細胞移植病人 Foscarnet (1A) Foscarnet + ganciclovir (2B)
CMV 初級預防		異體造血幹細胞移植病人 <sup>k</sup> Letemovir (2A) 器官移植病人: Ganciclovir <sup>e</sup> (2A) Valganciclovir (2A)
CMV 次級預防		造血幹細胞移植病人 <sup>m</sup> Ganciclovir <sup>e</sup> (1C) Valganciclovir (1C)

縮寫：CMV, cytomegalovirus; PCR, polymerase chain reaction.

- a. 另選藥物須考量下列狀況：所處醫療機構抗藥狀態、過敏史、藥物動力學相關資訊、首選藥物是否無效或產生副作用、是否於接受或曾接受首選藥物下產生之突破性(breakthrough)感染與首選藥物可近性。
- b. 免疫健全病人一般不建議使用抗病毒藥物；免疫不全患者則建議於CMV感染導致視力損傷或其他危急生命之症狀時使用抗病毒藥物。
- c. 對於造血幹細胞移植病人與器官移植患者之CMV感染需多面向評估與治療(1C)，例如建議降低免疫抑制藥物(如類固醇)之使用<sup>60-63</sup> (1B)。
- d. 治療療程:造血幹細胞移植病人建議在3-4週之誘導治療(induction therapy)後加上4週之維持治療(maintenance therapy)<sup>64</sup>。器官移植病人建議治療至病毒檢測確認病毒清除後至少兩週<sup>62</sup> (1B)。
- e. Ganciclovir劑量於腎功能正常且無嚴重肝功能不全之嚴重CMV感染成人病人，建議每12小時靜脈給予5 mg/kg，其它病人可視情況調整<sup>61</sup>。
- f. 於非晚期愛滋病毒感染病人中，由CMV單一病原造成之肺炎並不常見。患者具肺炎症狀、於肺部有CMV感染證據及排除其他肺部感染病原時建議治療CMV肺炎<sup>65</sup>。若有其他肺炎病原時不建議治療CMV。此外肺泡沖洗液培養或PCR檢測並非CMV肺炎之特異檢查<sup>66</sup>。
- g. Ganciclovir為建議首選，然而目前於愛滋病毒感染病人仍缺乏其於CMV肺炎之療效研究。Foscarnet則考慮為另選，目前於愛滋病毒感染病人之療效研究亦相當少。IVIg/CMV IVIg於愛滋病毒感染病人之療效目前尚屬未知<sup>61, 65, 67</sup>。
- h. 以生物標誌為依據之先發治療(pre-emptive)策略於造血幹細胞移植病人是有效的。圖2.7.3.：展示於此治療情境下之治療策略之範例。然而，各移植中心應考量其CMV PCR檢測方式，依病人狀況、CMV檢測結果訂定依據風險啟動之先發治療原則 (risk-adapted policy)<sup>60</sup> (2B)。
- i. 開始先發治療後，CMV病毒量有時一開始會上升，不應視為抗藥。若先發治療兩週後血中CMV病毒量上升達10倍則需考慮抗藥與另選藥物<sup>60</sup> (2B)。
- j. 器官移植病人，CMV預防與先發治療均為可行策略。對於器官移植病人的先發治療，目前仍無通用之病毒量標準，建議各移植中心應制定適合該中心病人之CMV檢測與啟動先發治療流程<sup>62</sup> (2B)。
- k. 造血幹細胞移植時，若患者為CMV-陰性通常以CMV-陰性捐贈者為優先(2B)<sup>60</sup>。若CMV-陰性病人將接受CMV陰性或未知CMV狀態捐贈者的造血幹細胞移植，移植前後之血液製品輸注應以給予CMV-陰性或是經過白血球過濾後之血液製品為原則<sup>60, 68, 69</sup> (1B)。
- l. 器官移植時，CMV的預防策略與療程需考量各種因素，例如不同捐贈者與接受移植病人之CMV血清狀態組合，以及移植器官種類等因素<sup>62, 63</sup>。
- m. 造血幹細胞移植病人發生CMV疾病後建議可接受次級預防，且仍需追蹤血中CMV狀態。

圖2.7.3. : 造血幹細胞移植病人CMV先發治療 (preemptive therapy) 擬定治療策略之決策原則。

(改編自Boeckh等發表於Blood 2009;113:5711-9之文獻)<sup>64</sup>





## 重點提要

隨著人口老化及台灣特有的全民健康保險系統、長期照護機構的普及與醫療資源的頻繁使用，本治療指引仍保留健康照護相關肺炎的概念。這些病人通常具有多項抗藥性菌之危險因子，得到肺炎應考慮多重抗藥性菌株感染，同時也因多重系統疾病而有重度肺炎及高致死率。關於健康照護相關肺炎的經驗性治療，許多因素必須列入考量，例如多重抗藥性致病菌的危險因子、血液透析相關肺炎、非典型致病菌及吸入性肺炎感染的風險等等。至於已知病原菌的治療建議，則可參考社區型肺炎及院內型肺炎 / 呼吸器相關肺炎治療指引。

主編：盛望徽 / 副編：劉偉倫

## 2-7-4 健康照護相關肺炎 (Healthcare-associated pneumonia, HCAP) 之治療

健康照護相關肺炎是指肺炎病人有下列情況者稱之：在90天內曾在急性病院住院大於二天以上者、住在安養院或長期照護機構者、30天內接受針劑抗生素、化學治療、傷口照護以及透析的病人<sup>70</sup>。這些病人得到肺炎應考慮多重抗藥性菌株感染。雖然2016年美國感染症醫學會 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 及美國胸腔學會 (American Thoracic Society, ATS) 公布的治療指引已經將健康照護相關肺炎的概念移除掉，他們認為健康照護相關肺炎應該被視為一個獨立的臨床的狀況，並且可將其囊括於社區型肺炎治療指引<sup>71</sup>。然而，考量台灣特有的全民健康保險系統及長期照護機構的普及和醫療資源頻繁使用情形，特別將健康照護相關肺炎的概念保留於本治療指引。雖然有許多健康照護相關肺炎的評分模組能夠正確地辨識具有不良預後的個案，但是這些模組並不能精準的預測發生多重抗藥性菌株感染的風險。我們需要新的方式來避免不必要的廣效性抗生素使用，同時降低不恰當地使用經驗性抗生素來治療多重抗藥性菌株感染的情況。本章節將討論下列相關議題：第一、多重抗藥性致病菌在健康照護相關肺炎的危險因子。第二、台灣健康照護相關肺炎的微生物學特性。第三、血液透析相關肺炎 (Hemodialysis-associated pneumonia, HDAP)。第四、安養中心相關肺炎 (Nursing home-acquired pneumonia, NHAP)。

## 一、多重抗藥性致病菌在健康照護相關肺炎的危險因子

因為口咽和肺微生物對抗生素有選擇性壓力，導致使用過抗生素有利於出現抗藥性病原體和感染<sup>72</sup>。病人所接觸的抗生素類別可能會影響產生抗甲氧苯青黴素敏感金黃色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 的風險<sup>73</sup>。抗生素暴露與多重抗藥性菌種風險增加之間也存在時間上的關係<sup>74</sup>。其他危險因子由於改變了宿主生理機能，如存在於口咽部的微生物，常常與多重抗藥性菌種侵入下呼吸道有關。這些因素包括年齡，嗆入的風險，認知障礙，神經系統疾病，日常活動功能狀態差，慢性肺病，胃酸抑制和免疫抑制。總體而言，多重抗藥性菌種對於大多數風險因素的獨立預測值較低。然而，多重抗藥性菌種引起的累積感染風險隨著多種危險因素的增加而增加<sup>75</sup> (表2.7.4.1.)。

## 二、台灣健康照護相關肺炎微生物的流行病學資料

在過去關於健康照護相關肺炎的研究中，台灣本土的流行病學資料十分有限，*Pseudomonas spp.*約佔所有病原體中的三分之一。在一個六家醫院的多中心研究，共收集了 444 受試者，來比較先前用於社區型肺炎嚴重程度評分的工具，在健康照護相關肺炎的使用性如何。研究中 *Pseudomonas spp.* 在 259 個病原體中 (來自204人) 佔了32% (N=83)<sup>76</sup>。而來自上述多中心的另一研究，共收集了 713 位病人，*Pseudomonas spp.* 在 383 個病原體中，佔了29% (N=112)<sup>77</sup>。此外，另一探查透析病人發生抗藥性肺炎的危險因子的研究，共納入530位健康照護相關肺炎的病人，其 *Pseudomonas spp.* 佔了24.3% (N=129)<sup>78</sup>。至於MRSA 的比例，和 *Pseudomonas spp.* 相比則少了一些。在上述三個研究中，MRSA 的比例分別為 8.5%、7.8% 及 7%，皆少於一成<sup>76-78</sup>。

## 三、血液透析相關肺炎 (HDAP)

末期腎臟病人接受血液透析常面臨相關的感染問題，其中包括肺炎<sup>79</sup>。血液透析相關肺炎的死亡率比一般族群肺炎的死亡率高<sup>80</sup>。然而，目前關於血液透析相關肺炎致病菌的微生物學特性及患者的臨床特徵資訊相當有限，截至目前為止，並沒有可信的預測因子可以推估哪些族群的血液透析相關肺炎是由抗藥性病菌感染的所造成。

過去一些研究曾報導抗藥性致病菌在血液透析族群中造成感染的風險<sup>78, 81-83</sup>。而在抗藥性致病菌中，又以MRSA<sup>84</sup>及*Pseudomonas aeruginosa*是造成血液透析族群感染最重要的致病菌。血液透析族群容易得到MRSA的移生並增加後續發生感染的風險<sup>85</sup>。然而，MRSA肺炎在血液透析族群的發生率在各個研究中並不一致。必須透過更進一步研究才能釐清MRSA在血液透析相關肺炎的風險。研究指出，只有在嚴重的血液透析相關肺炎才建議經驗性使用治療MRSA的藥物<sup>78, 81</sup>。

## 四、安養中心相關肺炎(NHAP)

IDSA 2005年治療指引表示，有些健康照護相關肺炎病人雖然沒有住院，但因常常進出醫療院所，或因住在慢性照護機構，故使該些病人感染抗藥性菌之風險有上升之可能<sup>70</sup>。但2016年版IDSA則表示，這些健康照護相關肺炎病人感染抗藥性菌之風險，主要是與病人原本之身體狀況，或其於短時間內是否曾住院有關；至於病人治療結果及死亡率，則是與病人原本之身體狀況與身體固有之系統性疾病有關，而與是否曾感染抗藥性菌無明顯相關。

台灣長期照護機構住民中，有些只是單純因衰老需照顧而居住於機構內，有些卻是長期臥病在床，且需依賴長期管路維持生理機能，故可知機構內之住民身體狀況差異甚大，從而各病人罹患肺炎之原因並不相同，因此本文將安養中心肺炎獨立討論。

2014年有韓國論文指出，雖然發生安養中心相關肺炎之病人，其受抗藥性菌感染之比例、死亡率及住院天數，都比一般社區型肺炎病人高；但倘依照PSI或CURB-65分數為分析依據，肺炎病人之死亡率與其是否罹患安養中心相關肺炎或社區型肺炎無關，反而與初始感染肺炎之嚴重程度有關。又經比較安養中心相關肺炎與社區型肺炎之病人，此兩類病人對於抗藥性菌及綠膿桿菌 (*Pseudomonas*) 之感染比率，並無特別顯著差異<sup>86</sup>。

此外，2015年有文獻綜述表示，不應將安養中心相關肺炎當作院內型肺炎治療，因為這類病人感染抗藥性菌之比例較院內型肺炎低，但因該二類病人於罹病時身體條件差異之故，從而安養中心相關肺炎病人之死亡率較社區型肺炎病人高，故於臨床診治上，應根據病人罹病前之身體條件作為經驗性抗生素治療之考量因素<sup>87</sup>。

安養中心相關肺炎病人因抗藥性比例較院內型肺炎病人低，因此臨床上就抗生素施用之選擇時，無治療院內型肺炎病人時需考慮抗藥性菌之問題，其治療重點應係考量各地區抗藥性比例。另因長照機構內之病人族群本身之多重共病及原本身體條件，故安養中心相關肺炎病人之死亡率及住院天數皆較社區型肺炎病人高，因此臨床上對於安養中心相關肺炎病人，除適當抗生素之選用外，控制其原本之潛在疾病更是肺炎治療中需要注意之事項。

## 五、健康照護相關肺炎的治療

表2.7.4.2.摘錄多重抗藥性致病菌之分類與抗微生物製劑治療建議。有關已知病原菌的治療建議，請參考社區型肺炎及院內型肺炎/呼吸器相關肺炎治療指引。關於健康照護相關肺炎的經驗性治療，有許多因素必須列入考量，例如多重抗藥性致病菌的危險因子、血液透析相關肺炎、非典型致病菌及吸入性肺炎感染的風險等等。相關治療建議請參閱下表。

表 2.7.4.1. 健康照護相關肺炎的定義、多重抗藥性菌株感染之危險因子

**健康照護相關肺炎的定義**

- 在 90 天內曾接受針劑抗生素、化療、傷口照護的病人或急性病醫院住院大於二天以上者。

**多重抗藥性菌株感染的危險因子**

- 在 90 天內曾接受針劑抗生素
- 在 90 天內於急性病醫院住院大於二天以上者
- 住在多重抗藥性菌株高盛行率的安養院或長期照護機構的病人
- 有吸入性肺炎風險或過去口咽曾有多重抗藥性菌株移生的病人
- 長期門診接受透析的病人

表 2.7.4.2. 健康照護相關肺炎之分類與抗微生物製劑治療建議

健康照護相關肺炎類別	特殊考量菌種	抗微生物製劑的治療建議
在90天內曾接受針劑抗生素或醫院住院大於二天以上者	MRSA, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	參考3.6.1院內肺炎/呼吸器相關性肺炎經驗性抗生素治療建議
血液透析相關肺炎	MRSA, <i>P. aeruginosa</i>	參考3.6.1院內肺炎/呼吸器相關性肺炎經驗性抗生素治療建議
安養中心相關肺炎		
(1)住在多重抗藥性菌株高盛行率的安養院或長期照護機構的病人	(1) MRSA, <i>P. aeruginosa</i>	(1)參考3.6.1院內肺炎/呼吸器相關性肺炎經驗性抗生素治療建議
(2)有吸入性肺炎風險或過去口咽曾有多重抗藥性菌株移生的病人	(2)厭氧菌, MRSA, <i>P. aeruginosa</i>	(2)參考3.6.1院內肺炎/呼吸器相關性肺炎經驗性抗生素治療建議並包括厭氧菌治療
(3)其他	(3)非抗藥性菌株	(3)參考2.7.1.社區性肺炎經驗性抗生素治療建議
在90天內曾接受化療或傷口照護者	(1)大多數是非抗藥性菌株  (2)若過去曾有多重抗藥性菌株移生或危急性敗血症情形的病況(敗血性休克)必須考慮MRSA和 <i>P. aeruginosa</i>	(1)參考2.7.1.社區性肺炎經驗性抗生素治療建議  (2)參考3.6.1院內肺炎/呼吸器相關性肺炎經驗性抗生素治療建議

## 六、參考文獻

1. Garin N, Genne D, Carballo S, et al. Beta-lactam monotherapy vs beta-lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med* 2014;174(12):1894-901.
2. Postma DF, Van Werkhoven CH, Van Elden LJ, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372(14):1312-23.
3. Horita N, Otsuka T, Haranaga S, et al. Beta-lactam plus macrolides or beta-lactam alone for community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2016;21(7):1193-200.
4. Vardakas KZ, Trigkidis KK, Falagas ME. Fluoroquinolones or macrolides in combination with beta-lactams in adult patients hospitalized with community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(4):234-41.
5. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. Is beta-Lactam Plus Macrolide More Effective than beta-Lactam Plus Fluoroquinolone among Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia?: a Systemic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci* 2017;32(1):77-84.
6. Li JZ, Winston LG, Moore DH, et al. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(9):783-90.
7. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, et al. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia : a meta-analysis. *Drugs* 2008;68(13):1841-54.
8. Uranga A, Espana PP, Bilbao A, et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016;176(9):1257-65.
9. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, et al. Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia--a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(12):1852-8.
10. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 2):S27-72.
11. Athanassa Z, Makris G, Dimopoulos G, et al. Early switch to oral treatment in patients with moderate to severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs* 2008;68(17):2469-81.
12. Chen TC, Lu PL, Lin CY, et al. Fluoroquinolones are associated with delayed treatment and resistance in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2011;15(3):e211-6.
13. Migliori GB, Langendam MW, D'ambrosio L, et al. Protecting the tuberculosis drug pipeline: stating the case for the rational use of fluoroquinolones. *Eur Respir J* 2012;40(4):814-22.
14. Raz-Pasteur A, Shasha D, Paul M. Fluoroquinolones or macrolides alone versus combined with beta-lactams for adults with community-acquired pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46(3):242-8.
15. Forstner C, Rohde G, Rupp J, et al. Community-acquired Haemophilus influenzae pneumonia--New insights from the CAPNETZ study. *J Infect* 2016;72(5):554-63.
16. Kuo SC, Chen PC, Shiau YR, et al. Levofloxacin-resistant Haemophilus influenzae, Taiwan, 2004-2010. *Emerg Infect Dis* 2014;20(8):1386-90.
17. Lau YJ, Hsueh PR, Liu YC, et al. Comparison of in vitro activities of tigecycline with other antimicrobial agents against Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis in Taiwan. *Microb Drug Resist* 2006;12(2):130-5.
18. Hsu SF, Lin YT, Chen TL, et al. Antimicrobial resistance of Moraxella catarrhalis isolates in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2012;45(2):134-40.
19. Ortiz-Ruiz G, Vetter N, Isaacs R, et al. Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: combined analysis of two multicentre



- randomized, double-blind studies. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(Suppl 2):ii59-66.
20. Yakovlev SV, Stratchounski LS, Woods GL, et al. Ertapenem versus cefepime for initial empirical treatment of pneumonia acquired in skilled-care facilities or in hospitals outside the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(10):633-41.
  21. Laserna E, Sibila O, Fernandez JF, et al. Impact of macrolide therapy in patients hospitalized with *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia. *Chest* 2014;145(5):1114-20.
  22. Cheng AC, Fisher DA, Anstey NM, et al. Outcomes of patients with melioidosis treated with meropenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(5):1763-5.
  23. Chetchotisakd P, Chierakul W, Chaowagul W, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-sulfamethoxazole plus doxycycline as oral eradication treatment for melioidosis (MERTH): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383(9919):807-14.
  24. Fogarty CM, Greenberg RN, Dunbar L, et al. Effectiveness of levofloxacin for adult community-acquired pneumonia caused by macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*: integrated results from four open-label, multicenter, phase III clinical trials. *Clin Ther* 2001;23(3):425-39.
  25. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(4):440-4.
  26. Wang Y, Zou Y, Xie J, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a systematic review employing meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(1):107-15.
  27. Zhao F, Lv M, Tao X, et al. Antibiotic sensitivity of 40 *Mycoplasma pneumoniae* isolates and molecular analysis of macrolide-resistant isolates from Beijing, China. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(2):1108-9.
  28. Burdet C, Lepeule R, Duval X, et al. Quinolones versus macrolides in the treatment of legionellosis: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(9):2354-60.
  29. Kung HC, Huang PY, Chen WT, et al. 2016 guidelines for the use of antifungal agents in patients with invasive fungal diseases in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2017;51(1):1-17.
  30. Huang YT, Liao CH, Teng LJ, et al. Comparative bactericidal activities of daptomycin, glycopeptides, linezolid and tigecycline against blood isolates of Gram-positive bacteria in Taiwan. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(2):124-9.
  31. Louie JK, Yang S, Acosta M, et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis* 2012;55(9):1198-204.
  32. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015;385(9979):1729-37.
  33. Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014;348:g2545.
  34. Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(6):2803-12.
  35. De Jong MD, Ison MG, Monto AS, et al. Evaluation of intravenous peramivir for treatment of influenza in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2014;59(12):e172-85.
  36. Ison MG, Fraiz J, Heller B, et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza in hospitalized patients. *Antivir Ther* 2014;19(4):349-61.
  37. Chairat K, Jittamala P, Hanpithakpong W, et al. Population pharmacokinetics of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in obese and non-obese volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81(6):1103-12.
  38. Lemaitre F, Luyt CE, Roullet-Renoleau F, et al. Impact of extracorporeal membrane oxygenation and continuous venovenous hemodiafiltration on the pharmacokinetics of oseltamivir carboxylate in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *Ther Drug Monit* 2012;34(2):171-5.

39. W.H.O. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses ed. Placed Published: World Health Organization.2010.[http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_use\\_antivirals\\_20090820/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/) (last accessed).
40. South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2013;346:f3039.
41. Yeh KM, Siu LK, Chang JC, et al. Vancomycin-resistant enterococcus (VRE) carriage and infection in intensive care units. *Microb Drug Resist* 2004;10(2):177-83.
42. Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 1996;71(1):5-13.
43. Yang JJ, Huang CH, Liu CE, et al. Multicenter study of trimethoprim/sulfamethoxazole-related hepatotoxicity: incidence and associated factors among HIV-infected patients treated for Pneumocystis jirovecii pneumonia. *PLoS One* 2014;9(9):e106141.
44. Lee KY, Huang CH, Tang HJ, et al. Acute psychosis related to use of trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of HIV-infected patients with Pneumocystis jirovecii pneumonia: a multicentre, retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(11):2749-54.
45. Huang YS, Yang JJ, Lee NY, et al. Treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-infected patients: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15(9):873-92.
46. Sun HY, Cheng A, Huang SH, et al. 2015. Anidulafungin for Patients with Pneumocystis carinii Pneumonia, an Alternative Option? In *International Congress of Antimicrobial Chemotherapy (ICC)/Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*. San Diego, USA.
47. Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, et al. Risk factors for primary Pneumocystis carinii pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis. *J Infect Dis* 1998;178(4):1126-32.
48. Phair J, Munoz A, Detels R, et al. The risk of Pneumocystis carinii pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1990;322(3):161-5.
49. Stern A, Green H, Paul M, et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(10):CD005590.
50. Sepkowitz KA, Brown AE, Armstrong D. Pneumocystis carinii pneumonia without acquired immunodeficiency syndrome. More patients, same risk. *Arch Intern Med* 1995;155(11):1125-8.
51. Thomas CFJ, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350(24):2487-98.
52. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14(7):882-913.
53. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl2):S71-82.
54. Khan BA, Khan S, White B, et al. Severe pneumocystis jiroveci pneumonia in a patient on temozolomide therapy: A case report and review of literature. *Respir Med Case Rep* 2017;22:179-82.
55. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant* 2009;44(8):453-5.
56. Martin SI, Fishman JA, A. S. T. Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 4):272-9.

57. Thomas Cf J, Ah. L. Treatment and prevention of Pneumocystis pneumonia in HIV-uninfected patients. *In: UpToDate*; Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2018. Feb 2018 ed; 2018.
58. Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients: a randomized trial by the CIOF Study Group. *Clin Infect Dis* 2003;36(5):645-51.
59. Lopez Bernaldo De Quiros JC, Miro JM, Pena JM, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. *N Engl J Med* 2001;344(3):159-67.
60. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013;162(1):25-39.
61. Ljungman P, De La Camara R, Cordonnier C, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(4):227-40.
62. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;96(4):333-60.
63. Razonable RR, Humar A, A. S. T. Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13 Suppl 4:93-106.
64. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2009;113(23):5711-9.
65. Pokorska-Spiewak M, Niezgoda A, Golkowska M, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of CMV infections. Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases. *Przegl Epidemiol* 2016;70(2):297-310.
66. Miles PR, Baughman RP, Linnemann CC, Jr. Cytomegalovirus in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with AIDS. *Chest* 1990;97(5):1072-6.
67. Shelhamer JH. Cytomegalovirus infection as a cause of pulmonary disease in HIV-infected patients. . [https://www.uptodate.com/contents/cytomegalovirus-infection-as-a-cause-of-pulmonary-disease-in-hiv-infected-patients?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/cytomegalovirus-infection-as-a-cause-of-pulmonary-disease-in-hiv-infected-patients?source=see_link): Accessed Jan 29, 2018.
68. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol* 2016;95(9):1435-55.
69. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2017;377(25):2433-44.
70. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):388-416.
71. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63(5):e61-e111.
72. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2096.
73. Metersky ML, Frei CR, Mortensen EM. Predictors of Pseudomonas and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in hospitalized patients with healthcare-associated pneumonia. *Respirology* 2016;21(1):157-63.
74. Kuster SP, Rudnick W, Shigayeva A, et al. Previous antibiotic exposure and antimicrobial resistance in invasive pneumococcal disease: results from prospective surveillance. *Clin Infect Dis* 2014;59(7):944-52.
75. Webb BJ, Dangerfield BS, Pasha JS, et al. Guideline-concordant antibiotic therapy and clinical outcomes in healthcare-associated pneumonia. *Respir Med* 2012;106(11):1606-12.

76. Fang WF, Yang KY, Wu CL, et al. Application and comparison of scoring indices to predict outcomes in patients with healthcare-associated pneumonia. *Critical Care* 2011;15(1):R32.
77. Wu CL, Ku SC, Yang KY, et al. Antimicrobial drug-resistant microbes associated with hospitalized community-acquired and healthcare-associated pneumonia: a multi-center study in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2013;112(1):31-40.
78. Wang PH, Wang HC. Risk factors to predict drug-resistant pathogens in hemodialysis-associated pneumonia. *BMC Infect Dis* 2016;16:377.
79. Berman SJ, Johnson EW, Nakatsu C, et al. Burden of infection in patients with end-stage renal disease requiring long-term dialysis. *Clin Infect Dis* 2004;39(12):1747-53.
80. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Clinical epidemiology of pneumonia in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *Kidney Int* 2006;70(6):1135-41.
81. Song JU, Park HK, Kang HK, et al. Proposed risk factors for infection with multidrug-resistant pathogens in hemodialysis patients hospitalized with pneumonia. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):681.
82. Lee JH, Moon JC. Clinical characteristics of patients with hemodialysis-associated pneumonia compared to patients with non-hemodialysis community-onset pneumonia. *Respir Med* 2016;111:84-90.
83. Kawasaki S, Aoki N, Kikuchi H, et al. Clinical and microbiological evaluation of hemodialysis-associated pneumonia (HDAP): should HDAP be included in healthcare-associated pneumonia? *J Infect Chemother* 2011;17(5):640-5.
84. Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, et al. Staphylococcus aureus Community-acquired Pneumonia: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clin Infect Dis* 2016;63(3):300-9.
85. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Ziakas PD, et al. Meta-analysis of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization and risk of infection in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(9):2131-41.
86. Dhawan N, Pandya N, Khalili M, et al. Predictors of mortality for nursing home-acquired pneumonia: a systematic review. *Biomed Res Int* 2015;2015:285983.
87. Lim CW, Choi Y, An CH, et al. Facility characteristics as independent prognostic factors of nursing home-acquired pneumonia. *Korean J Intern Med* 2016;31(2):296-304.

# 第三章

## 院內型肺炎





## 重點提要

台灣院內型肺炎細菌基本上是以綠膿桿菌 (*P. aeruginosa*) 和克雷伯氏菌 (*Klebsiella* spp.) 居多，這樣的趨勢與歐美國家最常見菌種為金黃色葡萄球菌不同，而且這些細菌對 carbapenem 類的抗藥性呈現逐年上升的趨勢，至於多重抗藥菌種的危險因子大體上與國外相差不多，包含有過去最近曾接受過廣效性靜脈注射抗生素治、反覆住院、較長的住院天數、臨床嚴重度高、腫瘤病患等等。

主編：薛博仁 / 副編：彭萬誠

## 3-1 常見菌種及流行病學

### 一、台灣院內感染監視資訊系統 (TNIS) 肺炎前十名菌種抗藥性分析

院內型肺炎細菌出現的相對機率，因病人特性、住院長短、是否曾使用抗生素、診斷的工具等因素影響，差異相當大。常見致病菌如抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*)、腸道菌屬 (*Enterobacteriaceae* spp.)。而在低免疫力宿主肺部之常見致病菌，像癌症相關低白血球症 (cancer-related neutropenia) 病人常見致病菌有 *P. aeruginosa*、MRSA、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 及黴菌 (fungi)。

台灣院內感染監視資訊系統 (TNIS) 公佈，2016年醫學中心加護病房院內型肺炎菌種有 *P. aeruginosa*、*K. pneumoniae*、*A. baumannii*、*S. aureus*、嗜麥芽窄食單胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*)、*Enterobacter* spp.、大腸桿菌 (*Escherichia coli*)、粘質沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*)、腦膜敗血伊莉莎白菌 (*Elizabethkingia meningoseptica*) 及產吡啶金黃桿菌 (*Chryseobacterium indologenes*)，而前3名依序為 *P. aeruginosa*、*K. pneumoniae* 及 *A. baumannii*。醫學中心加護病房院內型肺炎菌種 *C. indologenes* 則由2007年的第16名上升至2016年的第10名；*S. marcescens* 排名由2007年的第10名上升至2016年的第7名，*A. baumannii* 則由2007年的第1名下降至2016年的第3名(如表 3.1.1)<sup>1</sup>。以2010年和2015年為例，*P. aeruginosa*、*A. baumannii* 及 *K. pneumoniae* 這3種細菌都佔所有菌種的一半以上，(圖3.1.1、圖3.1.2) 比較大的變化是 *A. baumannii* 減少了10%左右的佔比<sup>2</sup>。

而2016年區域醫院加護病房院內型肺炎菌種有 *P. aeruginosa*、*A. baumannii*、*K. pneumoniae*、*S. aureus*、*Enterobacter* spp.、*S. maltophilia*、白色念珠菌 (*Candida albicans*)、*E. coli*、*S. marcescens* 及流感嗜血桿菌 (*Haemophilus influenzae*)，而前3

名依序為 *P. aeruginosa*、*A. baumannii* 及 *K. pneumoniae*。區域醫院加護病房醫療照護相關肺炎菌種 *K. pneumoniae* 則由2007年的第4名上升至2016年的第2名；*C. albicans* 排名由2007年的第9名上升至2016年的第7名(如表3.1.2)<sup>2</sup>。

表 3.1.1: 2007 年至 2016 年醫學中心加護病房肺炎之感染菌種排名

肺炎菌種 / 年度排名	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<i>P. aeruginosa</i>	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1
<i>K. pneumoniae</i>	4	4	3	3	3	3	3	3	2	2
<i>A. baumannii</i>	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3
<i>S. aureus</i>	3	3	4	4	5	4	4	5	6	4
<i>S. maltophilia</i>	5	5	5	5	4	5	5	5	4	4
<i>Enterobacter spp</i>	7	6	6	6	6	6	5	6	5	6
<i>E. coli</i>	6	7	7	8	8	7	8	7	7	7
<i>S. marcescens</i>	10	11	8	7	7	8	7	8	8	7
<i>E. meningosepticum</i>	10	17	14	14	10	11	14	12	12	9
<i>E. indologenes</i>	16	29	21	11	14	13	10	12	11	10

表 3.1.2: 2007 年至 2016 年區域醫院加護病房肺炎之感染菌種排名

肺炎菌種 / 年度排名	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	2	2	2	2	2	2	1	1
<i>A. baumannii</i>	2	2	1	1	1	1	1	1	2	2
<i>K. pneumoniae</i>	4	3	3	3	3	3	3	3	3	2
<i>S. aureus</i>	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4
<i>Enterobacter spp.</i>	7	7	6	5	5	7	6	5	5	5
<i>S. maltophilia</i>	5	5	5	6	6	6	5	7	7	5
<i>C. albicans</i>	9	9	9	8	8	8	8	8	8	7
<i>E. coli</i>	6	6	7	7	7	5	7	6	6	8
<i>S. marcescens</i>	8	8	8	9	9	9	9	9	9	9
<i>H. influenzae</i>	10	11	10	11	10	12	12	12	12	10

以上的統計與台灣2007年北中南6家醫學中心回溯性研究類似<sup>3</sup>，基本上是以 *P. aeruginosa* 和 *Klebsiella spp.* 居多，這樣的趨勢在美國全國院內感染監測 (National Nosocomial Infection Surveillance, NNIS) 以及SENTRY菌種抗藥性監測，第一名的菌種都為金黃色葡萄球菌，可以高達30%。在台灣的統計大約都是10%的比率。在歐洲與拉丁美洲，金黃色葡萄球菌的佔比大約20~23%<sup>4</sup>。以台

灣發表的文獻和類似年代在歐美的分析<sup>4</sup>，發現比較不同的比率除了金黃色葡萄球菌比較少以外，台灣有較高的比率為克雷伯氏菌屬 (*Klebsiella* spp.) (圖3.1.3)。我們另外收集台大，三總，成大，奇美，慈濟，高醫等6家醫院2016全年與2017上半年主要病原菌在院內感染的抗藥性比率，在下面各細菌敘述做為參考，但是醫師用藥考量仍須以各醫院之流行病學為參考。以下針對常見院內感染菌株做一簡單介紹。

## 二、常見菌種個論

### (一) 綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)

*P. aeruginosa* 是重要院內感染致病菌，為革蘭氏陰性、好氧、長棒形的細菌，可分泌綠膿菌素（呈青色）、螢光素（呈螢光黃色）及綠膿菌紅素（呈啡紅色）等多種色素，廣泛地存在土壤、污水或潮濕環境中，此菌為院內感染常見的菌叢之一，屬於伺機性病原菌，可以感染任何部位，易造成肺炎、心內膜炎及燙傷傷口、泌尿道、腸胃道與血流感染，死亡率高達30~60%。依據美國疾病管制局估計在美國每年有51,000例與醫療相關的 *P. aeruginosa* 感染。這些感染中有6000多例（13%）是多重抗藥的，綠膿桿菌有形成生物膜（biofilm）的特性，致使其對許多抗生素皆具有抗藥性，因此一般臨床上的治療須由實驗室敏感性測試結果協助用藥。碳青黴烯類抗生素（carbapenem）是臨床上治療綠膿桿菌的主要抗生素之一。但近年來許多國家，如日本、義大利、法國、英國、美國等，皆發現有越來越多的綠膿桿菌菌株對 carbapenem 類的抗生素產生抗藥性，對臨床治療造成莫大的衝擊。根據台灣院內感染監測系統2016年資料顯示，院內感染個案分離之 *P. aeruginosa*，醫學中心加護病房對 carbapenem 類抗生素的抗藥性比例（carbapenem-resistant *P. aeruginosa*）從2007年的16.5%，逐年上升至2017年第三季19.8%，區域醫院加護病房從2007年的15.9%下降至2017年15.1%。統計105年至106年上半年六家醫院醫療照護相關感染之 *P. aeruginosa* 對 imipenem 抗生素的抗藥性比例為18.2%，與前述 TNIS 數據比較，imipenem-resistant *P. aeruginosa* 的比率顯示持續上升，對 gentamicin 抗藥性為7.4%，對 amikacin 抗藥性2.0%，對 ceftazidime 抗藥性12.4%，對 cefepime 抗藥性21.7%，對 piperacillin/tazobactam 抗藥性19.8%，對 levofloxacin 抗藥性15.8%，對 ciprofloxacin 抗藥性13.0%。

*P. aeruginosa* 是醫院內常見感染的致病原，特別容易發生在嗜中性白血球低下的病人及使用呼吸器的病人。*P. aeruginosa* 的臨床徵候與其他化膿性細菌或 *Legionella* 相似，並且沒有特別的臨床徵候能夠區分 *P. aeruginosa* 感染。急性 *P. aeruginosa* 引起的肺炎通常伴有咳嗽合併膿痰、呼吸困難、發熱、寒戰、意識模糊以及嚴重的全身性毒性。根據一項研究顯示，引起 *P. aeruginosa* 肺炎較常發生於高齡、長時間使用呼吸器、使用抗生素的住院病人、從醫療單位或重症加護病房轉進的病人、及入住於 *P. aeruginosa* 高危險群患者的病房<sup>5</sup>。在胸腔影像方面，



*P. aeruginosa* 引起的肺炎並沒有特殊的影像特徵。可能呈現瀰漫性雙側浸潤，伴有或不伴有肋膜積水。甚至，許多人會呈現多發性肺泡氣腔空間堅實化 (multifocal airspace consolidation) 影像，或是呈現結節狀浸潤、tree-in-bud opacities、和壞死的影像。

## (二) 肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)

*K. pneumoniae* 為革蘭氏陰性桿菌，屬於腸內菌科、克雷伯氏菌屬，普遍存在環境中，是一伺機性病原菌，對免疫力低弱的病人會造成嚴重感染，可引起肺炎、尿道感染、菌血症、腦膜炎、肝膿瘍及傷口感染等，是院內感染常見的菌種之一；在臺灣，尤其好發於糖尿病的病人，是造成肝膿瘍的病源。此菌會分泌大量的胞外黏多醣，形成莢膜包覆菌體，使該菌具有抵抗白血球吞噬及補體系統之殺菌的能力。根據台灣院內感染監測系統2016年資料顯示，院內感染個案分離之 *K. pneumoniae*，醫學中心加護病房對 carbapenem 類的抗藥性(CRKP：*carbapenem-resistant K. pneumoniae*) 比例從2007年的4.6%，逐年上升至2017年第三季29.9%，區域醫院加護病房從2007年的2.8%上升至2017年的22.3%，但是統計105年至106年上半年六家醫院醫療照護相關感染之 *K. pneumoniae* 對 imipenem 抗生素的抗藥性比例為7.1%，與前述 TNIS 之 CRKP 數據比較差異較大，其它對 gentamicin 抗藥性為35.7%，對 amikacin 抗藥性為6.9%，對 ampicillin/sulbactam 抗藥性54.1%，對 ceftazidime 抗藥性39.9%，對 cefepime 抗藥性29.3%，對 piperacillin/tazobactam 抗藥性28.3%，對 levofloxacin 抗藥性32.3%，對 ciprofloxacin 抗藥性32.0%，對 flomoxef 抗藥性6.0%，對 trimethoprim-sulfamethoxazole(TMP-SMX) 抗藥性46.9%。

*K. pneumoniae* 為肺部感染常見有肺炎合併呼吸衰竭及急性呼吸窘迫症等嚴重病情<sup>6,7</sup>，肺膿瘍在臺灣也很常見，一項1995至2003年的90位肺膿瘍住院病人的研究，*K. pneumoniae* 佔25%<sup>8</sup>，並且與糖尿病有關；胸部X光有時可見多處開洞，可能與臺灣的毒性菌種有關<sup>9</sup>；另外在臺灣171位急性膿胸的研究中，*K. pneumoniae* 佔24%最多，且與糖尿病有關<sup>10</sup>。

*K. pneumoniae* 肺炎的臨床徵候有突發性呼吸困難、發燒、畏寒、咳嗽咳痰，尤其是住院或有慢性病的老人，另外，常見有肋膜性胸痛、呼吸加快，痰液部分有肺部發炎壞死所導致的濃膠狀含血絲痰，意即黑醋栗果凍“currant jelly”痰液；聽診有濕囉音，血液中白血球上升伴隨著不成熟的顆粒性白血球增加，嗜中性白血球過低是不好的徵候；在影像方面，大葉型肺炎較常見於社區型<sup>11-13</sup>，好發於右上肺葉後段，因強烈實質化將肺裂彎曲向下，稱作“bulging fissure sign”<sup>13</sup>，電腦斷層影像常見有毛玻璃狀斑塊 (ground glass opacities)、肺泡實質化、肺葉內網狀斑塊 (intralobar reticular opacities)、肋膜積液等等<sup>11</sup>；感染嚴重者，肺泡間隔的感染破壞會導致多處開洞，甚者，大葉性壞死 (lobar

gangrene)，壞死性肺炎復原後可能併發殘留的肺纖維化，未封閉的開洞，以及肺功能下降。

### (三) 鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*)

*A. baumannii* 院內感染在國內醫療院所相當常見，也是最可能有多重抗藥性。鮑氏不動桿菌能在環境長時間存活，也是引起院內群突發最重要的致病菌之一。院內感染源於污染的環境或由帶菌者的手散播。此病菌可以在乾燥的表面存活很久，也是健康人手上呈現帶菌狀態的唯一革蘭氏陰性桿菌。許多臨床分離菌呈現移生狀態而不一定是該疾病之致病菌，但是此菌可以引起嚴重、甚至致命的感染，基於上述的微生物特性，多重抗藥性鮑氏不動桿菌(multidrug-resistant *A. baumannii*, MDRAB)，甚至廣泛抗藥性鮑氏不動桿菌 (extensively drug-resistant *A. baumannii*, XDRAB) 已成為感染管制及臨床治療上的重大挑戰。根據台灣院內感染監測系統2016年資料顯示，醫療照護相關感染個案分離之 *A. baumannii*，醫學中心加護病房對 carbapenem 類抗生素的抗藥性比例從2007年的48.1%，逐年上升至 2017年71.9%，區域醫院加護病房從2007年的56.9%上升至2017年70.7%，但是統計105年至106年上半年六家醫院醫療照護相關感染之 *A. baumannii* 對 imipenem 抗生素的抗藥性比例為37.8%，其它對gentamicin抗藥性為41.0%，對amikacin抗藥性為23.5%，對 ampicillin/sulbactam 抗藥性29.3%，對 ceftazidime 抗藥性52.4%，對 cefepime 抗藥性41.0%，對 piperacillin/tazobactam 抗藥性48.2%，對於 cefoperazone/sulbactam 抗藥性為38%，對 levofloxacin抗藥性42.3%，對 ciprofloxacin 抗藥性43.2%，對 tigecycline 抗藥性11.0%，對 TMP-SMX 抗藥性51.7%。

*Acinetobacter spp.* 一般情況下不易引起疾病，但卻容易造成住院病患的伺機性感染，尤其是免疫力低下和重症加護病房病患。至目前為止，已有50多種不同菌種之 *Acinetobacter spp.* 被發現，其中最容易引起感染的是 *A. baumannii* 接著是 *A. calcoaceticus* 和 *A. lwoffii*。*Acinetobacter* 通常與人類共生存在，然而，在隨後的幾十年裡，使用呼吸器、放置中心靜脈導管和尿管、抗生素治療等引起 *Acinetobacter spp.* 感染有日益增加的趨勢。*Acinetobacter spp.* 感染已經在全球各地的醫院迅速傳播，最容易造成感染的地方是重症加護病房<sup>14</sup>。在亞洲和某些拉美國家，*Acinetobacter spp.* 是三個最常見引起菌血症和院內感染肺炎的原因之一<sup>15-19</sup>。另外，*A. baumannii* 的兩種最常見的臨床徵候也是引起院內感染肺炎和菌血症。引起院內感染肺炎大多是因為吸入的原因所造成<sup>2, 20</sup>。而 *A. baumannii* 造成的血流感染常見的原因是放置中心靜脈導管，其次是因為肺炎所導致，促進傳播<sup>21</sup>。*Acinetobacter spp.* 造成的院內感染肺炎，其臨床徵候跟一般的院內感染肺炎類似，包含喘、發燒、心跳變快、痰變多、咳血等；在影像方面會呈現新的浸潤情形。

#### (四) 金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)

*S. aureus* 隸屬於革蘭氏陽性球菌，普遍存在於自然環境中，為人體皮膚表面及上呼吸道黏膜的正常菌叢之一，能伺機地引起機緣性感染，引起的症狀包括皮膚的膿瘍 (abscess)，心內膜炎 (endocarditis)、骨髓炎 (osteomyelitis)、肺炎 (pneumonia)，甚至引起菌血症 (bacteremia) 或敗血性休克 (septic shock) 而造成死亡以及因產生腸毒素而造成食物中毒，是臨床上重要的致病菌之一。1990年代起，MRSA 出現的比例開始上升，成為全球發生率最高的院內感染菌之一。根據台灣院內感染監測系統2016年資料顯示，醫學中心加護病房對 oxacillin 具抗藥性比例從2007年的83.7%，逐年下降至2017年64.8%，區域醫院加護病房從2007年的81.8%下降至2017年64.4%。統計105年至106年上半年六家醫院醫療照護相關感染之 *S. aureus* 對 oxacillin 抗生素的抗藥性比例 (ORSA) 為48.9%，其它對 gentamicin 抗藥性為45.0%，對 tigecycline 抗藥性0%，對 trimethoprim-sulfamethoxazole 抗藥性14.2%。

*S. aureus* 常見的肺部感染有呼吸器相關肺炎，肺炎可見斑塊分節性的實質化合併肺容積減少，肺實質化也可能快速擴散融合成大葉性肺炎，可能影響幾個肺葉也可以是對稱性影響，局部併發症也有膿胸、肺膿瘍<sup>13</sup>；*S. aureus*肺炎可伴隨病毒性肺炎之後發生，流感併發細菌性肺炎徵候有復發性高燒、咳嗽、咳濃痰、胸部X光可見新的發炎浸潤，年輕族群流感後爆發MRSA肺炎，會有高死亡率<sup>22</sup>。

*S. aureus*的臨床徵候有發燒、呼吸困難、濃痰，尤其是住院病人的吸入性肺炎，*S. aureus*源自上呼吸道<sup>23</sup>，聽診有濕囉音和呼吸聲減弱，血液中白血球增加 (>15,000 cells/mm<sup>3</sup>) 伴隨著嗜中性白血球增多<sup>23</sup>；在影像方面，胸部X光以吸入性肺炎中間型 (central) 或分節性(segmental) 肺部發炎浸潤或實質化較常見，也可見肋膜積水，較嚴重者會壞死性(necrotizing) 肺炎伴隨著發高燒<sup>13</sup>；另外，在靜脈注射相關的*S. aureus*感染右側心內膜炎合併敗血性肺栓塞 (septic emboli) 則是經由血流傳遞轉移性感染，其徵候有發燒、胸痛、咳血，血液培養陽性，甚至血尿、貧血、腎功能異常，胸部X光可見多發性 (multifocal)、散在性 (discrete)、偏好下肺葉的界線不明結節狀肺斑塊、肺開洞、膿瘍、梗塞，電腦斷層常見支配周邊肺實質化的血管稱作 “feeding vessel sign”<sup>13</sup>。

#### (五) 大腸桿菌 (*Escherichia coli*)

*E. coli* 是人和動物腸道中最著名的一種細菌，主要寄生於大腸內<sup>24</sup>，約占腸道菌中的1%。是一種兩端鈍圓、能運動、無芽孢的革蘭氏陰性短桿菌，根據台灣院內感染監測系統2016年資料顯示，醫療照護相關感染個案分離之 *E. coli* 對 carbapenem 具抗藥性(carbapenem-resistant -*E. coli*)，醫學中心加護病房 CR *E. coli* 比例從2007年的0.7%，逐年上升至2017年3.9%，區域醫院加護病房從2007年的1.3%上升至2017年2.7%，統計105年至106年上半年六家醫院醫療照護相關感染之 *Escherichia coli* 對 imipenem 抗生素的抗藥性比例為1.2%，其它

對 gentamicin 抗藥性為42.7%，對 amikacin 抗藥性為1.1%，對 ceftriaxone 抗藥性為49.6%，對 ampicillin/sulbactam 抗藥性69.0%，對 ceftazidime 抗藥性40.3%，對 cefepime 抗藥性33.3%，對 piperacillin/tazobactam 抗藥性27.5%，對 levofloxacin 抗藥性44.6%，對 ciprofloxacin 抗藥性44.4%，對 TMP-SMX 抗藥性60.1%。

*E. coli* 比較少造成社區型肺炎，但根據研究顯示，*E. coli* 在院內感染引起的肺炎卻佔有重要的角色<sup>4</sup>。*E. coli* 造成肺炎的臨床徵候主要是以發燒、呼吸喘為主。另外，*E. coli* 也是多重抗藥性菌的重要成員，而大腸桿菌相關的多重抗藥性革蘭氏陰性菌，會造成病人有較差的預後，甚至增加死亡率<sup>25</sup>。

## (六) 粘質沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*)

*S. marcescens* 為嗜氧性革蘭氏陰性桿菌，屬於 *Enterobacteriaceae* (腸桿菌科) 的菌種，此菌偏好潮濕的環境，是造成院內感染重要的伺機性病源菌，在醫院環境中，*S. marcescens* 曾經從醫療用紗布、支氣管鏡、黏貼膠帶、蒸餾水、注射液的塑膠瓶蓋、導尿管、呼吸治療裝置、心電圖儀器的吸球、靜脈注射液等各類醫療儀器及材料分離出來，因此，*S. marcescens* 有機會引起院內感染群突發，特別對免疫耗弱的病人，引發的感染症包括：泌尿道感染、傷口感染、呼吸道感染、肺炎、菌血症、結膜炎、心內膜炎等，統計105年至106年上半年六家醫院醫療照護相關感染之 *S. marcescens* 對 imipenem 抗生素的抗藥性比例為8.5%，其它對 gentamicin 抗藥性為22.8%，對 amikacin 抗藥性為9.4%，對 ceftriaxone 抗藥性為26.3%，對 ceftazidime 抗藥性17.8%，對 cefepime 抗藥性12.0%，對 piperacillin/tazobactam 抗藥性12.3%，對 levofloxacin 抗藥性24.3%，對 ciprofloxacin 抗藥性22.2%，對 TMP-SMX 抗藥性12.2%。

*S. marcescens* 肺部感染常見的有院內型肺炎、呼吸器肺炎，在美國呼吸器肺炎統計為第七名<sup>14, 26</sup>。*S. marcescens* 肺炎的臨床徵候與 *K. pneumoniae* 相似，依照院內型肺炎、呼吸器相關肺炎的定義，新的肺部發炎浸潤合併有新發生的發燒、濃痰、白血球增加、以及缺氧。其他的臨床徵候有心跳加快、呼吸加快、呼吸窘迫，痰液部分偶有粉紅或紅色，是細菌的色素（稱作假性咳血 pseudo-hemoptysis）<sup>23</sup>，然而院內型的菌株通常不是紅色的，較常是乳白至淺灰色；在影像方面常見兩側下肺葉支氣管肺炎，有時會融合成大葉性肺炎，也可能併發肺膿瘍及/或膿胸<sup>13</sup>，感染嚴重者，與 *K. pneumoniae* 相同會開洞、大葉性壞死、肺纖維化、肺功能下降<sup>23</sup>。

### (七) 腸內菌屬(*Enterobacter spp.*)

*Enterobacter spp.* 為可活動的革蘭氏陰性桿菌，屬於腸內菌屬 (*Enterobacteriaceae*)，臨床上常見的菌株包括 *Enterobacter cloacae*、*E. aerogenes*、*E. agglomerans*、*E. sakazakii* 等，其中 *E. cloacae* 最常被分離出。這群致病菌在一般人較少發生感染，但對於長期住院，特別是如護病房停留天數愈久、有較嚴重的潛在疾病者包括惡性腫瘤、燒傷病人或患有糖尿病者、或使用侵入性裝置、住院期間曾使用抗生素的病人及免疫機能發育不全的族群，如早產兒或低出生體重病嬰等，皆屬於易感族群<sup>27</sup>。根據台灣院內感染監測系統2017年資料顯示，醫療照護相關感染個案分離之 *Enterobacteriaceae* 對 carbapenem 具抗藥性(CRE)，醫學中心加護病房CRE 比例從2007 年的3.1%，逐年上升至2017年16.1%，區域醫院加護病房從2007年的2.1%上升至2017年14.1%。統計105年至106年上半年六家醫院醫療照護相關感染之 *E. cloacae* 對 imipenem 抗生素的抗藥性比例為8.2%，其它對 gentamicin 抗藥性為8.3%，對 amikacin 抗藥性為1.7%，對 ceftriaxone 抗藥性為50%，對 ceftazidime 抗藥性69.1%，對 cefepime 抗藥性16.5%，對 piperacillin/tazobactam 抗藥性26.8%，對 levofloxacin 抗藥性43.8%，對 ciprofloxacin 抗藥性20.6%，對 TMP-SMX 抗藥性38.7%。

*Enterobacter spp.* 常見的致病菌是 *E. aerogenes* 和 *E. cloacae*；*Enterobacter spp.* 可造成泌尿道感染、菌血症，以及有抗藥性的院內型肺炎、呼吸器相關肺炎<sup>4</sup>。*Enterobacter spp.* 肺炎的臨床徵候與 *K. pneumoniae* 相似，依照院內型肺炎、呼吸器相關肺炎的定義，新的肺部發炎浸潤合併有新發生的發燒、濃痰、白血球增加、以及缺氧。

### (八) 嗜麥芽窄食單胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*)

*S. maltophilia* 為革蘭氏陰性桿菌，其主要生物特性為可在 MacConkey 培養基上生長，不產生氧化酶(oxidase) 及無法使葡萄糖發酵而產生能量。在自然環境中的水、土壤、植物、動物身上及醫院的環境中(如潮濕物表面)，皆可發現 *S. maltophilia* 的蹤跡。在醫院中，*S. maltophilia* 易在長期住院病人的呼吸道，或在病人的人工植入物上形成移生菌落(colonizers)，且在潮濕醫療器具表面上存活，再伺機侵入免疫能力低下的病人體內而造成感染<sup>28, 29</sup>。*S. maltophilia* 對許多抗生素先天就有抗藥性，所以一旦在免疫能力低下的病人造成感染，治療上就倍加困難。*S. maltophilia* 對抗微生物藥劑的抗藥性大約有以下幾項：產生  $\beta$ -lactamase 對  $\beta$ -lactam 類抗生素抗藥性，細菌之排出 (efflux) 系統以致將進入細菌體內的抗生素排出，對 aminoglycoside 結構做酵素性修飾導致抗生素活性減少之抗藥性，透過 integron，transposon 或 plasmid 媒介使抗藥性基因，在不同細菌之間轉移導致細菌對 TMP-SMX 產生抗藥性，及形成生物膜 (biofilm) 阻卻抗生素滲入生物膜所保護的細菌。依據在台灣地區的 *S. maltophilia* 體外試驗結果，新一代的 fluoroquinolones (如 levofloxacin 或 moxifloxacin) 有相當好的抗菌活

性，可考慮做為經驗性的投藥。而TMP-SMX若抗藥性比率高則不適宜做為經驗性治療的給藥。其餘如一般常用抗生素，比如 aminoglycoside、carbapenem 對 *S. maltophilia* 抗菌活性不佳，臨床上不宜使用，統計105年至106年上半年六家醫院醫療照護相關感染之 *S. maltophilia* 對抗生素 TMP-SMX 的抗藥性比例為 14.5%，對 levofloxacin 抗生素的抗藥性比例為 16.0%。

*S. maltophilia* 感染最常見的臨床徵候是肺炎，接著是血流感染、傷口和泌尿道感染<sup>30</sup>。*S. maltophilia* 引起的肺炎通常是院內感染引起的，最常發生於使用呼吸器的患者<sup>31</sup>。

*S. maltophilia* 引起的肺炎臨床徵候並無特異性，大部分的病人會發燒，呼吸道徵候包括濃痰和呼吸急促。在影像方面，多為單側或雙側的小葉或大葉性肺炎，較少有肋膜積液和形成空洞的情形<sup>32</sup>。

### (九)念珠菌 (*Candida* spp.)

*Candida* spp. 會造成局部性的表皮感染，還會引起致命的全身性感染。近年由於免疫系統缺陷患者，如：愛滋病患、化學治療或器官移植的病人、老年人、早產兒和糖尿病患的壽命延長，當其體內的抵抗力降低，或是念珠菌的數量大增的時候，原本正常的白色念珠菌就會成為致病菌而造成各種疾病，加上侵入性醫療器材的使用和抗生素的不當使用，使人體正常的細菌菌落被殺死，而使念珠菌的數目大增而成感染源，導致念珠菌感染在院內感染中成為不可被忽視的問題<sup>33</sup>。這些念珠菌不但會造成局部性的表皮感染，還會引起致命的全身性感染。自1989年起，念珠菌已逐漸晉升為國內外院內常見的感染病原菌之一，查閱相關文獻發現，*C. albicans* 的分離率佔所有念珠菌之比率介於37.5%~55.44%，第2位則是 *C. tropicalis* 介於19.0%~25.8%，因此如何防治念珠菌感染已是一個刻不容緩的課題。

圖3.1.1、2010年醫學中心加護病房院內型肺炎菌種<sup>2</sup>

圖3.1.2、2015年醫學中心加護病房院內型肺炎的菌種<sup>2</sup>

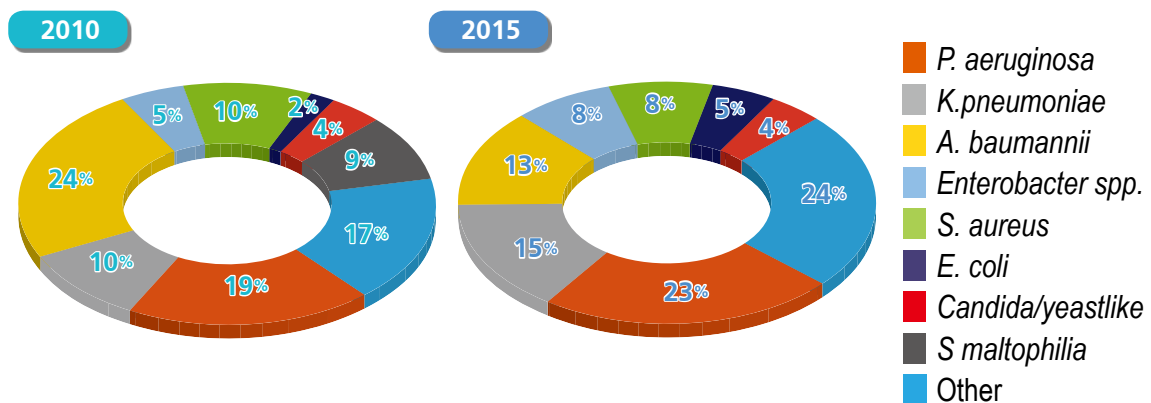
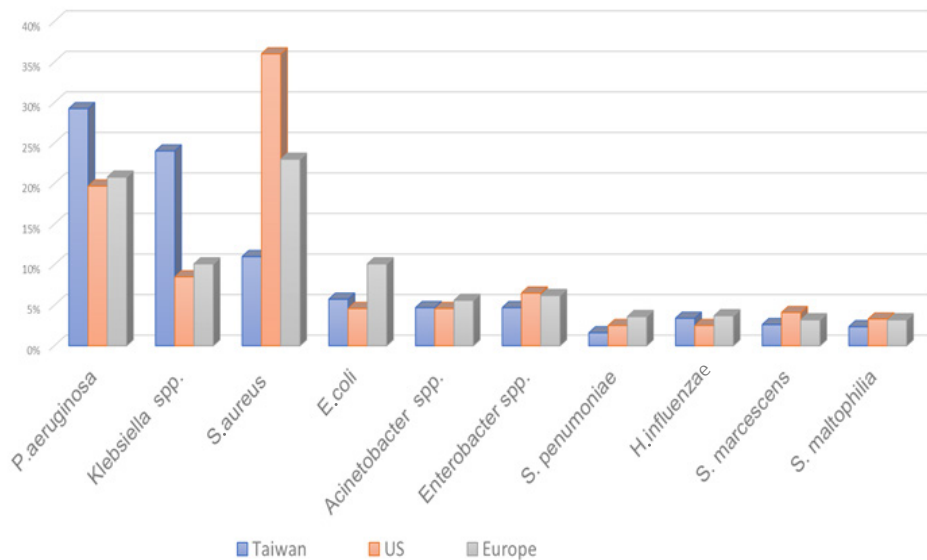


圖 3.1.3：台灣院內型肺炎菌種與歐美監測的比較



### 三、多重抗藥菌種的危險因子

院內型肺炎（含呼吸器相關肺炎）可能是由一些具有潛在抗藥性的菌株所引起，整體來說，過去90天曾接受過靜脈注射抗生素治療為抗藥性菌株引起的院內型肺炎的高危險群<sup>34</sup>，另外針對抗藥性菌株引起呼吸器相關肺炎的危險因子，包含有過去90天曾接受過靜脈注射抗生素治療、在發生呼吸器相關肺炎當下有敗血性休克、在發生呼吸器相關肺炎之前有急性呼吸窘迫症候群或接受過急性腎臟替代療法、在發生呼吸器相關肺炎之前有五天以上的住院<sup>34</sup>。在一個台灣多中心的研究顯示：反覆住院、腫瘤病患及有神經疾病患者，均為抗藥性菌株相關肺炎的危險因子<sup>3</sup>。其中最為常見的抗藥性的菌株，包含多重抗藥或碳青黴烯類抗藥綠膿桿菌 (multidrug-resistant - or carbapenem-resistant *P. aeruginosa*)，產生廣效性內醯胺分解酶、碳青黴烯類抗藥肺炎克雷伯氏菌 (ESBL producing, carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*)，多重抗藥鮑氏不動桿菌 (multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*)，methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)，*Stenotrophomonas maltophilia*，*Chryseobacterium* species，及 *Elizabethkingia meningoseptica* 等，以下將分別就此六種常見抗藥性菌株分別描述(附表3.1.3)。

## (一) 多重抗藥性或碳青黴烯類抗藥綠膿桿菌

### (MDR- or carbapenem-resistant *P. aeruginosa*)

*P. aeruginosa*是院內型肺炎常見的致病菌，然而在全球（包括台灣）有越來越多的變成多重抗藥性的菌株，針對MDR- *P. aeruginosa*，有國外研究指出在最近90天內接受大於24小時的廣效性抗生素（如carbapenem, fluoroquinolones, piperacillin-tazobactam …等）、安養院住民、及罹患慢性肝病、糖尿病、需要住進加護病房等，均為得到MDR- *P. aeruginosa*感染的顯著危險因子<sup>35</sup>。在台灣也有研究指出carbapenem-resistant *P. aeruginosa*與較長的住院天數，之前抗生素（尤其是carbapenems）的使用有密切相關<sup>23</sup>，也有文獻指出與之前使用aminoglycoside或fluoroquinolone治療有關<sup>36</sup>。在美國感染症疾病學會（IDSA）與美國胸科學會（ATS）的指引中，則明訂過去90天曾接受過靜脈注射抗生素治療為MDR- *P. aeruginosa*的危險因子<sup>46</sup>。另外，假如在單位的監測系統內顯示超過10%的*P. aeruginosa*對於有考慮要給予治療的單一抗生素有抗藥性，需視為MDR- *P. aeruginosa*的高危險群<sup>34</sup>。

## (二) 會產生廣效性乙內醯胺分解酶及碳青黴烯類抗藥腸桿菌科細菌

### (ESBL-producing and carbapenem-nonsusceptible *Enterobacteriaceae*)

會產生ESBL的腸桿菌科細菌（尤其是*K. pneumoniae*）引起的血流感染，已被證實會給患者帶來的死亡率，遠高於得到無ESBL的腸內菌感染的患者。值得注意的是，自2012年以後，亞洲已經成為會產生ESBL的腸內菌高流行率的超大型中心，主要是和牽涉到複雜性腹腔內感染的重要腸桿菌科細菌（主要是*E. coli*，*K. pneumoniae*，產酸克春白土氏菌(*Klebsiella oxytoca*)) 有關聯。儘管腸桿菌科的革蘭氏陰性菌種主要分佈在腹腔內，但其實它們也能夠存活在口咽部和呼吸道中。

很早之前已經發現，最近使用過第三代頭芽孢菌素，或fluoroquinolone類抗生素，明顯會使得住院患者在臨床上由比較容易得到會產生ESBL的腸桿菌科細菌的感染。另外，如果先前就已經有*K. pneumoniae* 或*Enterobacter*屬的細菌的移生 (colonization) 在呼吸道中，也是比較容易得到會產生ESBL的腸桿菌引起的肺炎的獨立預測因子 (2B)<sup>37</sup>。從2001年以來，另一個值得關注的高度抗藥性問題，是關於會生產碳青黴烯酶 (carbapenemase) 的腸桿菌科細菌<sup>13</sup>。除了會生產大量的ESBL或AmpC β-lactamase等類分解酶，加上有OmpK<sup>36</sup>細胞膜外通透隧道蛋白 (outer-membrane porin) 的功能障礙，導致對carbapenem 類藥物（特別是ertapenem）有抗藥性的腸桿菌科細菌之外<sup>38</sup>，台灣臨床環境當中，會產生carbapenemase的腸桿菌科細菌，比較常遇到的是*K. pneumoniae carbapenemase* (KPC)-2型（隸屬於Ambler A類），特別是序列型sequence type (ST)11 (ST 11) 的*K. pneumoniae*株，以及 imipenemase 類型分解酶的IMP-8型（隸屬於Ambler B類)<sup>13, 39</sup>，其中前者對carbapenem類藥物的抗藥程度遠高於後者<sup>13</sup>。根據之前對得到會生產 KPC 且對於 carbapenem類抗生素有抗藥性的*K. pneumoniae*菌株感染患者的調查，重症加護病房住院的患者 (1B)<sup>39</sup>，接受免疫抑制劑治療 (2A)<sup>40</sup>，



和/或接受除carbapenem以外的廣效性 $\beta$ -lactam類藥物或者是 fluoroquinolone 類藥物 (2C)<sup>40</sup>，得到會產生KPC類型分解酶的*K. pneumoniae* 細菌感染的風險最高。除了各種KPC類的分解酶之外，在亞洲也應該多加警惕的其他類型 carbapenemases是新德里重金屬依賴性 $\beta$ -lactamase (New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (NDM)，隸屬於Ambler B類)<sup>40</sup>，特別是起源於印度次大陸的NDM-1。在同一環境中，無論是在不同種的腸桿菌 (*K. pneumoniae*，*E. coli*) 之間藉由獨特插入因子(insertion elements)，而不是整合子(integron) 以及轉位酶(transpose) 協助傳播合成NDM-1的抗藥性基因，或者是特殊單一攜帶有NDM-1類型的carbapenem分解酶抗藥性基因的菌株的傳播，都已經被證實的確會發生<sup>13</sup>。因此，儘管除了接觸到相關患者外<sup>41</sup>，目前沒有其他危險因子被報導到會導致得到能夠合成NDM carbapenemase的腸桿菌菌株，到目前為止，集中相關病患作預防性接觸隔離，可能才是防止其在臨床環境中擴散的最好方法。

### (三) 碳青霉烯類抗藥或廣泛抗藥性鮑氏不動桿菌

(Carbapenem-resistant或extensively drug-resistant (XDR) - *A. baumannii*)

*A. baumannii*對眾多不同類型抗生素的抗藥性的上升趨勢，在過去的十幾年中已成為臨床（尤其是重症加護單位）關注的重點<sup>38</sup>。除了在機構內的某些部門內的不間斷的特定菌株的傳播之外<sup>42</sup>，在*A. baumannii*的質體上，攜帶有各種不同的Ambler D類carbapenem分解酶（包括 $bla_{OXA-23}$ ， $bla_{OXA-58}$ ， $bla_{OXA-58}$ -like， $bla_{OXA-72}$ ...等）的基因，會特別賦予臨床上的*A. baumannii*表現出對所有carbapenem類藥物有高度抗藥性<sup>38</sup>。許多後天性獲得的插入序列(insertion sequence) 或轉位酶(transpose)，已經被證明可以促進質體上的 $bla_{OXA-58}$ 基因在不動桿菌屬細菌上，加強表現其抗藥性程度和擴散能力<sup>38</sup>。此外，Charlson共同病症指數 $\geq 4$ <sup>43, 44</sup>，高APACHE II指數( $\geq 16$ )<sup>44</sup>，或住院時間拖長( $\geq 14$ 天)<sup>43</sup>，或留置於重症加護病房時間的延長( $\geq 10$ 天)(2B)<sup>43, 44</sup>，或先前使用某些廣效性抗菌譜抗生素，如cefepime，piperacillin-tazobactam，或carbapenem類抗生素<sup>44</sup>等，也有被報導認為可能與廣泛性抗藥*A. baumannii*引起的肺炎有關聯。

### (四) 抗甲氧西林金黃色葡萄球菌(MRSA)

在美國感染性疾病學會(IDSA)與美國胸科學會(ATS)的指引中則明訂過去90天曾接受過靜脈注射抗生素治為MRSA的危險因子<sup>34</sup>。另外，假如在單位的監測系統內顯示超過10~20%的*S. aureus*為methicillin resistant，需視為MRSA的高危險群<sup>34</sup>。有研究指出較高的疾病嚴重度(APACHE II score)，之前有使用過抗生素或接受手術，均為MRSA呼吸器相關肺炎的危險因子<sup>45</sup>。另外在一個歐洲大規模的臨床行為問卷式調查顯示：若病患來自安養院，單位有超過20%的MRSA盛行率，遲發性的肺炎，之前有使用抗生素，或鼻咽有MRSA移生為MRSA感染的高危險群<sup>46</sup>。

### (五) 嗜麥芽窄食單胞菌 (*S. maltophilia*)

*S. maltophilia* 可以存活在幾乎任何潮濕的表面上，擁有形成生物膜的能力，以及使用多種機制來產生對許多抗微生物劑的抗藥性，已在近幾年被世界衛生組織歸類為主要的醫院多重抗藥性菌株之一，常見的危險因子，在一台灣收了406位*S. maltophilia*院內型肺炎病患的研究，也發現：六成以上的病患住過加護病房，在病發前平均住院天數高達28天住過加護病房，將近二分之一的患者有使用呼吸器，超過四分之一的病患合併有惡性腫瘤或糖尿病<sup>40</sup>。

表 3.1.3、各個多重抗藥菌種的危險因子

多重抗藥菌種	危險因子
Multidrug resistant (MDR)，或carbapenem-resistant <i>P. aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>過去90天曾接受過靜脈注射抗生素治療 (2A)<sup>34</sup></li> <li>在單位的監測系統內，顯示有超過10%的<i>P. aeruginosa</i>對於有考慮要給予治療的單一抗生素有抗藥性，需視為MDR- <i>P. aeruginosa</i>的高危險群 (2A)<sup>34</sup></li> <li>最近90天內接受大於24小時的廣效性抗生素 (如carbapenem, fluoroquinolones, piperacillin-tazobactam等)或安養院住民，或罹患慢性肝病、糖尿病、或需要住進加護病房治療，都有較高的風險 (2B)<sup>35</sup></li> <li>較長的住院天數，之前抗生素 (尤其是carbapenems) 的使用 (2B)<sup>23</sup></li> <li>之前使用aminoglycoside或fluoroquinolone 治療 (2C)<sup>36</sup></li> </ul>
Extended-spectrum $\beta$ -lactamases (ESBL)，或carbapenem-nonsusceptible的腸桿菌科細菌	<ul style="list-style-type: none"> <li>先前在呼吸道中，已經有<i>K. pneumoniae</i> 或<i>Enterobacter</i>屬細菌的移生 (colonization) (2B)<sup>37</sup></li> <li>重症加護病房住院的患者，且臨床嚴重度高 (1B)<sup>39</sup></li> <li>近期接受免疫抑制劑治療 (2A)<sup>40</sup></li> <li>接受了除carbapenem以外的廣效性<math>\beta</math>-lactam類藥物或者是fluoroquinolone類藥物 (2C)<sup>40</sup></li> <li>留置在流行產生NDM類型分解酶的革蘭氏陰性細菌所在的醫療院所內，或與帶有bla<sub>NDM</sub>抗藥性基因的革蘭氏陰性細菌的患者接觸 (2B)<sup>41</sup></li> </ul>
Carbapenem-resistant，或extensively drug-resistant (XDR) - <i>A. baumannii</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>留在高流行XDR-不動桿菌屬細菌的醫療單位內 (2C)<sup>42</sup></li> <li>Charlson共同病症指數 <math>\geq 4</math> (1B)<sup>43, 44</sup></li> <li>住院時間拖長 (<math>\geq 14</math>天) (2B)<sup>43</sup></li> <li>留置於重症加護病房的時間延長 (<math>\geq 10</math>天) (2B)<sup>43, 44</sup></li> <li>高APACHE II指數 (<math>\geq 16</math>) (2B)<sup>44</sup></li> <li>先前接受了某些廣效性抗菌譜類的抗生素治療，如cefepime，或者是piperacillin-tazobactam，先前使用carbapenem類抗生素 (2C)<sup>44</sup></li> </ul>

多重抗藥菌種	危險因子
抗甲氧西林金黃色葡萄球菌 (MRSA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 過去90天曾接受過靜脈注射抗生素治 (2A)<sup>34</sup></li> <li>· 在單位的監測系統內，顯示超過10~20%的<i>S. aureus</i>為methicillin resistance (2A)<sup>34</sup></li> <li>· 較高的疾病嚴重度 (APACHE II score)，之前有使用過抗生素或接受手術 (2B)<sup>45</sup></li> <li>· 病患來自安養院，單位內有超過20%的MRSA盛行率，遲發性的肺炎，之前有使用抗生素或鼻咽有MRSA移生 (2C)<sup>46</sup></li> </ul>
嗜麥芽窄食單胞菌 ( <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 住過加護病房，使用呼吸器，合併有惡性腫瘤或糖尿病…等的病患 (2B)<sup>47</sup></li> </ul>

#### 四、參考文獻

1. Taiwan Centers for Disease Control. Annual Report of Nosocomial Infections Surveillance System (2016). . <http://www.cdc.gov.tw/english/info.aspx?treeid=00ed75d6c887bb27&nowtreeid=f0131176aa46d5db&tid=1A8C498AF5F8AF5D> Accessed Jan 27, 2018.
2. Gil-Perotin S, Ramirez P, Marti V, et al. Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: a state of concept. *Crit Care* 2012;16(3):R93.
3. Wu CL, Ku SC, Yang KY, et al. Antimicrobial drug-resistant microbes associated with hospitalized community-acquired and healthcare-associated pneumonia: a multi-center study in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2013;112(1):31-40.
4. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010;51(Suppl 1):S81-7.
5. Venier AG, Gruson D, Lavigne T, et al. Identifying new risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care units: experience of the French national surveillance, REA-RAISIN. *J Hosp Infect* 2011;79(1):44-8.
6. Lin YT, Jeng YY, Chen TL, et al. Bacteremic community-acquired pneumonia due to *Klebsiella pneumoniae*: clinical and microbiological characteristics in Taiwan, 2001-2008. *BMC Infect Dis* 2010;10:307.
7. Lin YT, Wang YP, Wang FD, et al. Community-onset *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in Taiwan: clinical features of the disease and associated microbiological characteristics of isolates from pneumonia and nasopharynx. *Front Microbiol* 2015;9:122.
8. Wang JL, Chen KY, Fang CT, et al. Changing bacteriology of adult community-acquired lung abscess in Taiwan: *Klebsiella pneumoniae* versus anaerobes. *Clin Infect Dis* 2005;40(7):915-22.
9. Yu WL, Ko WC, Cheng KC, et al. Association between *rmpA* and *magA* genes and clinical syndromes caused by *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2006;42(10):1351-8.
10. Chen KY, Hsueh PR, Liaw YS, et al. A 10-year experience with bacteriology of acute thoracic empyema: emphasis on *Klebsiella pneumoniae* in patients with diabetes mellitus. *Chest* 2000;117(6):1685-9.
11. Okada F, Ando Y, Honda K, et al. Clinical and pulmonary thin-section CT findings in acute *Klebsiella pneumoniae* pneumonia. *Eur Radiol* 2009;19(4):809-15.
12. Fibresima FP, Onwuchekwa AC. Community acquired pneumonia in Port Harcourt Rivers State of Nigeria. *Cent Afr J Med* 2008;54(1-4):1-8.

13. Jean SS, Lee WS, Lam C, et al. Carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: current epidemics, antimicrobial susceptibility and treatment options. *Future Microbiol* 2015;10(3):407-25.
14. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34(1):1-14.
15. Chung DR, Song JH, Kim SH, et al. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(12):1409-17.
16. Kuo SC, Chang SC, Wang HY, et al. Emergence of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex over 10 years: nationwide data from the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) program. *BMC Infect Dis* 2012;12:200.
17. Dejsirilert S, Tiengrim S, Sawanpanyalert P, et al. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii*: six years of National Antimicrobial Resistance Surveillance Thailand (NARST) surveillance. *J Med Assoc Thai* 2009;92 Suppl 4:S34-45.
18. Madani N, Rosenthal VD, Dendane T, et al. Health-care associated infections rates, length of stay, and bacterial resistance in an intensive care unit of Morocco: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Int Arch Med* 2009;2(1):29.
19. Luna CM, Rodriguez-Noriega E, Bavestrello L, et al. Gram-negative infections in adult intensive care units of Latin America and the Caribbean. *Crit Care Res Pract* 2014;2014:480463.
20. Raad II, Mohamed JA, Reitzel RA, et al. The prevention of biofilm colonization by multidrug-resistant pathogens that cause ventilator-associated pneumonia with antimicrobial-coated endotracheal tubes. *Biomaterials* 2011;32(11):2689-94.
21. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, et al. Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: a Century of Challenges. *Clin Microbiol Rev* 2017;30(1):409-47.
22. Schwarzmann SW, Adler JL, Sullivan RJ, Jr., et al. Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968-1969. *Arch Intern Med* 1971;127(6):1037-41.
23. Lee CH, Su TY, Ye JJ, et al. Risk factors and clinical significance of bacteremia caused by *Pseudomonas aeruginosa* resistant only to carbapenems. *J Microbiol Immunol Infect* 2017;50(5):677-83.
24. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases E-Book. ed. Placed Published: Elsevier Health Sciences, Saunders.2014.
25. Rodrigo-Troyano A, Sibila O. The respiratory threat posed by multidrug resistant Gram-negative bacteria. *Respirology* 2017;22(7):1288-99.
26. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(11):996-1011.
27. 孫淑美, 陳瑛瑛, 王復德. 某醫學中心新生兒加護病房院內感染 *Enterobacter* species 菌血症流行病學調查 (Epidemiology and Risk Factors for Nosocomial *Enterobacter* Bacteremia at Neonatal Intensive Care Unit in a Medical Center). *感染控制雜誌 (Infection Control J)* 2009;19(2):81-9.
28. Spencer RC. The emergence of epidemic, multiple-antibiotic-resistant *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia* and *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia*. *J Hosp Infect* 1995;30(Suppl):453-64.
29. Senol E. *Stenotrophomonas maltophilia*: the significance and role as a nosocomial pathogen. *J Hosp Infect* 2004;57(1):1-7.
30. Looney WJ, Narita M, Muhlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis* 2009;9(5):312-23.
31. Saugel B, Eschermann K, Hoffmann R, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in the respiratory tract of medical intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(7):1419-28.

32. Vartivarian SE, Anaissie EJ, Kiwan EN, et al. The clinical spectrum of *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) maltophilia respiratory infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2000;21(4):349-55.
33. 陳建源, 林明澄, 施玲娜. 念珠菌檢驗及藥物敏感試驗方法之介紹. 感染控制雜誌 2006;16(5):283-93.
34. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63(5):e61-e111.
35. Fernandez-Barat L, Ferrer M, De Rosa F, et al. Intensive care unit-acquired pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* with and without multidrug resistance. *J Infect* 2017;74(2):142-52.
36. Lin KY, Lauderdale TL, Wang JT, et al. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Taiwan: Prevalence, risk factors, and impact on outcome of infections. *J Microbiol Immunol Infect* 2016;49(1):52-9.
37. Razazi K, Mekontso Dessap A, Carteaux G, et al. Frequency, associated factors and outcome of multi-drug-resistant intensive care unit-acquired pneumonia among patients colonized with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Ann Intensive Care* 2017;7(1):61.
38. Jean SS, Hsueh PR, Lee WS, et al. Carbapenem susceptibilities and non-susceptibility concordance to different carbapenems amongst clinically important Gram-negative bacteria isolated from intensive care units in Taiwan: results from the Surveillance of Multicentre Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART) in 2009. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41(5):457-62.
39. Chiu SK, Wu TL, Chuang YC, et al. National surveillance study on carbapenem non-susceptible *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan: the emergence and rapid dissemination of KPC-2 carbapenemase. *PLoS One* 2013;8(7):e69428.
40. Bratu S, Landman D, Haag R, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med* 2005;165(12):1430-5.
41. Isozumi R, Yoshimatsu K, Yamashiro T, et al. bla(NDM-1)-positive *Klebsiella pneumoniae* from environment, Vietnam. *Emerg Infect Dis* 2012;18(8):1383-5.
42. Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, et al. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2002;8(8):827-32.
43. Lee YC, Huang YT, Tan CK, et al. *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* genospecies 13TU and 3 bacteraemia: comparison of clinical features, prognostic factors and outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(8):1839-46.
44. Li YJ, Pan CZ, Fang CQ, et al. Pneumonia caused by extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii* among hospitalized patients: genetic relationships, risk factors and mortality. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):371.
45. Bouza E, Giannella M, Bunsow E, et al. Ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: risk factors and outcome in a large general hospital. *J Hosp Infect* 2012;80(2):150-5.
46. Dryden M, Andrasevic AT, Bassetti M, et al. A European survey of antibiotic management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: current clinical opinion and practice. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(Suppl 1):3-30.
47. Tseng CC, Fang WF, Huang KT, et al. Risk factors for mortality in patients with nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30(12):1193-202.



## 重點提要

院內型肺炎及呼吸器相關肺炎須考慮到住院病人的複雜性，高比例免疫低下宿主及高死亡率。即時的診斷和適切的抗微生物製劑，仍是治療成功的最重要關鍵。特別要關注的是，移植病人、腫瘤化療病人、長期使用類固醇等免疫不全宿主，易發生社區型肺炎少見的黴菌及病毒的感染。在診斷上，電腦斷層較胸部 X 片能提高診斷敏感度及特異性，血液培養敏感度不高，但有助於診斷肺外散布型感染。生物標記及肺部感染指標雖然仍無法成為診斷及調整抗生素的單一指標，但生物標記在早期診斷黴菌感染上有重要的角色。尿液抗原檢測提供快速檢測退伍軍人症的方法，但要注意其敏感度較低的問題。而分子生物學的檢查，提供了診斷肺囊蟲肺炎及病毒性肺炎的較敏感檢驗方法。呼吸器相關事件的偵測，雖嘗試增加了自動化進行呼吸器相關肺炎的概念，但尚無法達到理想的敏感度及特異度，仍不建議以呼吸器相關事件的偵測來協助呼吸器相關肺炎之診斷。

主編：簡榮彥 / 副編：王振泰

## 3-2 診斷措施（一）

### 臨床、放射線、血液、尿液檢查

### 一、臨床肺部感染指數

#### （Clinical pulmonary infection score）之診斷價值

#### （一）臨床肺部感染指數（Clinical pulmonary infection score, CPIS）

CPIS最早由Pugin等人於1990年提出<sup>1</sup>，原本是用來預測呼吸器相關肺炎（Ventilator associated pneumonia, VAP）發生的可能性。其內容包含體溫、血中白血球數目、痰液特徵、血氧狀況、胸部X光及痰液培養等六項，每項分數則為0到2分（總分0到12分）。分數越高則嚴重度越高（參見表3.2.1.）<sup>2</sup>。Pugin發現CPIS大於6分的病人，確定為肺炎的敏感度（sensitivity）和特異性（specificity）分別為93%和100%。不過後續的研究發現CPIS大於6分在診斷肺炎的可信度並不如原先預期<sup>3</sup>。

表3.2.1、臨床肺部感染指數（Clinical pulmonary infection score, CPIS）

CPIS分數 <sup>2</sup>	0	1	2
體溫（°C）	36.5~38.4	38.5~38.9	≥ 39.0或≤ 36.0
血中白血球數目（/mm <sup>3</sup> ）	4000~11,000	< 4000或> 11000	加上帶狀嗜中性球≥ 500
痰液特徵	少痰	多痰	膿痰
血氧狀態（PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ）	> 240或有ARDS		≤ 240且無ARDS
胸部X光	無浸潤	廣泛浸潤	局部浸潤
痰液培養	陰性或致病菌培養 ≤ 1+	致病菌培養 > 1+	加上同樣致病菌在Gram stain > 1+

## (二)本節重要臨床問題

### 1.對於臨床懷疑HAP/VAP的病人，CPIS是否可以當作常規診斷工具？

在2011的一篇統合分析(meta-analysis)，CPIS在VAP診斷的敏感性和特異性分別為65 % (95% 信賴區間 (confidence interval, CI): 61~69%) 和64% (95% CI: 60~67%)<sup>4</sup>。因此，CPIS並不建議常規用於HAP/VAP診斷上<sup>2, 5, 6</sup>。

### 2.對於已診斷HAP/VAP的病人，CPIS是否可以作為監測的工具？

有些較早期研究指出CPIS可以做為使用抗生素長短之參考。藉由CPIS的每日評估，CPIS可以用來預估病人預後，或決定使用較短程的抗生素<sup>7</sup>。根據2017年的meta-analysis，CPIS在預測VAP病人死亡風險的曲線下方的面積 (area under the curve, AUC) 為0.64 (95% CI: 0.55-0.72)<sup>8</sup>。但近年來，並沒有較大規模的研究用CPIS去評估監測治療結果的效益。但CPIS的六個分項評估內容，也已包含在我們一般對於HAP/VAP病人的常規監測中<sup>9</sup>。CPIS或可成為評估HAP/VAP病人臨床監測預後以及停抗生素的其中一種指標工具<sup>6, 9</sup>。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2C	對於已診斷 HAP/VAP 的病人，建議 CPIS 可以作為臨床監測預後以及停抗生素的其中一種指標工具。	1-9

## 二、肺炎的影像診斷工具

胸部影像檢查是診斷肺炎的必要工具，依2016年版美國感染症醫學會和胸腔醫學會所共同擬定的「院內型肺炎及呼吸器相關肺炎處置指引」中所陳述的定義<sup>5</sup>，肺炎的操作型定義為：出現新的肺部浸潤，且合併有相對應的感染症狀。其中所謂的「出現新的肺部浸潤」，即需有胸部影像檢查的結果來做為判斷，而「胸部X光」為目前最主要的肺炎影像檢查工具。

「胸部電腦斷層」可提供比胸部X光更詳細的肺實質及呼吸道解剖影像，新式胸部電腦斷層檢查由於在軟體及硬體上的長足進步，能顯著降低取像時間及輻射暴露劑量<sup>10</sup>。目前已有臨床研究，欲評估及比較胸部電腦斷層和胸部X光，在肺炎診斷上的優劣。

## (一)本節重要臨床問題

### 1. 在「院內型肺炎」及「呼吸器相關肺炎」的診斷上，「胸部電腦斷層」相對於「胸部X光」，能提供更好的肺炎診斷率。

文獻回顧發現，過去研究對於胸部電腦斷層和胸部X光在肺炎診斷的比較，主要是針對「社區型肺炎」(community acquired pneumonia) 的情境，針對院

內型肺炎及呼吸器相關肺炎病人族群的文獻極少。而過去的研究對於這兩種影像診斷工具的比較，主要是評估兩者對於判斷「有無肺部浸潤」及「肺部浸潤型態」時的差異，前者與診斷肺炎的靈敏度及特異度有關，後者與肺炎致病病原體的鑑別診斷有關。

因電腦斷層可以更詳細的顯示肺實質變化，所以在判斷有無肺部浸潤以建立肺炎診斷方面，有著顯著的優勢。大部分的研究結果顯示，胸部電腦斷層比胸部X光，有更高的肺浸潤診斷靈敏度<sup>11-14</sup>。在一近期發表的前瞻性社區型肺炎研究中<sup>11</sup>，若常規的對臨床上疑似為肺炎的病人執行胸部電腦斷層檢查，會大幅改變原本依胸部X光所做的判斷，且會改變醫師對病人的處置方式，在這個研究中，有33%原本在胸部X光上判斷為沒有肺浸潤的個案，因接受胸部電腦斷層而發現有肺浸潤。

## 2. 在疑似「院內型肺炎」或「呼吸器相關肺炎」的病人身上，沒有證據可以支持例行性的執行胸部電腦斷層檢查能改善病人的死亡率或其他重要預後指標。

經文獻回顧，目前並無相關之研究結果可供參考。但有研究顯示，胸部電腦斷層比起胸部X光，有較好的肺炎嚴重度及預後的相關性<sup>15</sup>。此外，胸部電腦斷層能提供詳細的肺實質變化評估，對於黴菌、病毒、或其它非典型細菌病原體所引發之肺炎，常需依賴胸部電腦斷層來做鑑別診斷。目前電腦斷層已廣泛運用於免疫功能不全、血液腫瘤、及移植等特殊病人族群的肺炎致病病原體之鑑別診斷<sup>16-19</sup>。

由社區型肺炎研究的資料看來，胸部電腦斷層相較於胸部X光，可以提供較好的肺炎診斷率，其結果應可外推至院內型肺炎及呼吸器相關肺炎族群。此外，胸部電腦斷層可以提供較好的肺實質變化的型態評估，有利於醫師對於肺炎致病病原體的鑑別診斷，在免疫功能不全、血液腫瘤、及移植等特殊病人族群有其重要性。現今的胸部電腦斷層技術，雖已降低輻射暴露劑量及縮短取像時間，但檢查相關風險仍顯著高於胸部X光，其中亦包括病人運送及檢查過程中之風險，這在生命跡象不穩定或呼吸器使用的病人中，尤其必須特別考量。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2C	相較於傳統的胸部X光，胸部電腦斷層可以增加肺炎的診斷率，以及幫助肺炎致病病原體的鑑別診斷。建議視病人之共病症及臨床狀況，來決定是否執行胸部電腦斷層檢查。	11-14, 19

### 三、血液培養

針對感染的病人，在給予抗生素治療之前進行血液培養是目前普遍的常規作法。過去的研究發現，院內型肺炎 (HAP) 及呼吸器相關肺炎 (VAP) 病人血液培養陽性率不高<sup>20</sup>，但血液培養血液容易取得、操作簡單、便宜、特異性高，可能有助於診斷致病病原菌，診斷肺外感染及提供預後評估的參考。



## (一)本節重要臨床問題

### 1. 血液培養於診斷院內型肺炎致病病原菌的角色

文獻回顧發現，過去僅有一個研究針對血液培養對於診斷院內型肺炎致病病原菌進行評估。在一個前瞻性觀察研究中<sup>20</sup>，針對162名VAP病人進行研究，比較支氣管肺泡灌洗液 (bronchial alveolar lavage (BAL) fluid) 培養和24小時內血液培養的結果，發現血液培養陽性的比例僅為16.7%，診斷致病菌的敏感度僅26%，陽性預測率約73%。另外，西班牙學者<sup>21</sup>則發現，VAP的菌血症，較常由抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 所引起。

### 2. 血液培養有助於診斷肺外感染

雖然VAP病人血液培養陽性的比例僅為16.7%，但在22.2%血液培養陽性的病人中，發現了肺部以外的感染<sup>20</sup>。在外傷病人中<sup>22</sup>也發現，血液培養陽性的VAP病人，較高比例 (69% 比 38%) 同時伴隨肺外感染。

### 3. 血液培養有助於提供疾病預後之參考

雖然上述研究結果血液培養陽性並不是VAP病人死亡的危險因子<sup>20</sup>，在一個單一中心回顧性的世代研究中<sup>21</sup>，發現在199個經微生物學證實的VAP事件中，其中35次(17.6%) 伴隨有菌血症。雖然伴隨菌血症的VAP中，較高比例為過去曾經住院的病人、病人年紀亦較大(57.4 比49.5 歲)，但經過多變數分析後發現，伴隨菌血症的VAP病人，死亡率顯著較高 (40.6% 比 19.3%,  $P = 0.02$ )，是死亡的獨立危險因子，死亡風險為無菌血症病人的2.86 倍 (95% CI: 1.09 ~ 7.51)。在一個包括9個歐洲國家，27個加護病房的多中心前瞻性研究<sup>23</sup>，分析689例使用侵入性呼吸器的插管病人後 (224例為HAP，465例為VAP) 發現，伴隨有菌血症的病人，死亡率顯著較高 (57.1% 比33%， $P < 0.001$ )，所需住院時間亦較長。

在外傷病人也發現，血液培養陽性的VAP病人，需要使用較長時間的人工呼吸器 (24天 vs. 14天,  $P < 0.05$ )，需加護病房住院的時間較長 (26天 vs. 17天,  $P < 0.05$ ) 及較長的住院時間 (50天 vs. 30天,  $P < 0.05$ )。血液培養陽性亦和死亡率上升相關，但不是死亡的獨立危險因子<sup>22</sup>。

雖然HAP, VAP病人血液培養的陽性率僅約20%，仍有助於協助診斷致病病原菌。雖目前並無設計良好之大型研究支持進行血液培養有助於改善病人預後，但血液培養呈陽性是不良預後的重要危險因子，常伴隨抗藥性致病菌如金黃色葡萄球菌、鮑氏不動桿菌感染及肺外其他部位感染。因此，建議HAP及VAP病人宜例行作血液培養。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1C	對於院內型肺炎及呼吸器相關肺炎病人，建議例行作血液培養。	20-23

#### 四、醫療照護相關黴菌性肺炎血液檢查的角色

黴菌性肺炎多發生在免疫力低下的病人，特別是在血液腫瘤科的病人<sup>24</sup>。然而近幾年在加護病房除血液腫瘤病人外，當病人有大量類固醇的使用，慢性阻塞性肺病，肝硬化，器官移植，還有嚴重的流感等，偶而也會被診斷有黴菌性肺炎<sup>25</sup>。最常見的黴菌性肺炎是*Aspergillus*，然而黴菌性肺炎並不容易早期診斷。因此在許多白血病的治療指引中，建議當病人在化療後有嗜中性白血球低下的情形時，抽血檢驗麴菌 (*Aspergillus*) 細胞壁上的成分半乳甘露聚糖galactomannan (GM)，以早期診斷肺部麴菌症 (pulmonary aspergillosis)<sup>24</sup>。相對的在非血液腫瘤的病人定期抽血檢驗GM的幫助仍有爭議<sup>24, 25</sup>。近幾年的文獻更建議使用支氣管肺泡灌洗液 (BAL fluid) GM的測定來診斷黴菌性肺炎，針對黴菌性肺炎BAL診斷的敏感度可以到達88%，而血液檢驗的敏感度只有40%<sup>25</sup>。聚合酶連鎖反應 (Polymerase chain reaction, PCR) 是近年來快速發展的領域，許多研究嘗試以血液檢體PCR的方式來協助黴菌性肺炎的診斷<sup>26</sup>，不過由於黴菌DNA抽取仍有不少困難，相對於GM的測定，目前運用*Aspergillus* PCR來診斷黴菌性肺炎的證據仍較為不足。

另一個可以在院內被診斷重要的黴菌性肺炎是肺囊蟲肺炎 (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PCP)<sup>27</sup>。以往PCP多診斷於人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency, HIV) 感染的病人，但是近幾年在不少免疫力低下(癌症或是免疫療法)的病人於住院中也發現有PCP的肺炎。傳統上PCP在台灣多為臨床診斷，近幾年則有痰液檢體的免疫螢光染色或聚合酶連鎖反應可以幫助PCP的診斷<sup>28</sup>。至於抽血檢驗，之前的meta-analysis統計12個研究發現(1,3)- $\beta$ -D-glucan對肺囊蟲肺炎的敏感性為96% (92~98%)，特異性為84% (83~86%)<sup>29</sup>，因此在2016歐洲PCP的診斷指引中認為如果抽血檢驗(1,3)- $\beta$ -D-glucan的結果是陰性的，可以排除PCP肺炎的可能性<sup>30</sup>。可惜的是在台灣有常規檢驗(1,3)- $\beta$ -D-glucan的實驗室並不多。

#### 五、病毒性肺炎血液檢查的角色

在院內型肺炎及呼吸器相關肺炎中，病毒感染多發生於免疫不全的病人；在免疫健全的病人族群，仍是以細菌為主要病原菌<sup>31</sup>。但無論在免疫不全或免疫健全的病人族群中的病毒性院內型肺炎或呼吸器相關肺炎，皆是以巨細胞病毒 (Cytomegalovirus, CMV) 最為重要<sup>31</sup>。巨細胞病毒引起的肺炎比例，可能比我們想像的更高；在兩個小型的研究中，從急性呼吸窘迫症候群和免疫健全的呼吸

器相關肺炎病人取得的肺部組織切片中，約有三成符合巨細胞病毒感染的病理變化<sup>32</sup>。目前巨細胞病毒的檢測法，包括病毒培養，血中pp65抗原偵測，以及聚合酶連鎖反應 (PCR)<sup>33</sup>。病毒培養敏感性低，且耗費時間；血中抗原偵測的敏感性佳，而且可對病毒定量，但需要周邊血液檢體中有足夠量的白血球，而且較耗人力；聚合酶連鎖反應則具有高敏感性和低檢驗時間的優勢。但在評估是否確實為巨細胞病毒感染時，仍須謹慎評估檢驗的結果。若是單純以血中抗原偵測作為診斷的依據，可能約有16%的加護病房 (intensive care unit, ICU) 病人都有巨細胞病毒感染<sup>34</sup>。但是，血清學偵測陽性和真正的巨細胞病毒感染並非同一件事，在不同的研究結論中<sup>35</sup>，都可以看到這個問題(血清學陽性：28~100% vs 巨細胞病毒感染：0~36%)。

另一個需要注意的病毒為流行性感冒病毒。流行性感冒病毒在流行季節時，也是屬於病毒性院內型肺炎的常見病原，尤其在65歲以上的老人、護理之家/慢性照護機構的住民、孕婦、慢性病共病、免疫不全以及肥胖的病人，致死性更高<sup>31</sup>。目前診斷流行性感冒病毒感染的方法，包括病毒培養、免疫螢光法 (immunofluorescence, IF) 偵測病毒抗原、以及聚合酶連鎖反應<sup>36</sup>。不過，以上三種檢驗方式，皆是以呼吸道檢體為檢驗檢體，而與傳統的鼻腔檢體相較，鼻咽處或支氣管肺泡灌洗液的檢體能提供較佳的診斷率<sup>36-38</sup>。而美國藥物食品管理局目前核准的28種偵測流行性感冒病毒的聚合酶連鎖反應分析和其他分子檢驗，也都是以呼吸道檢體，尤其是鼻咽拭子為檢驗對象<sup>39</sup>。

### (一)本節重要臨床問題：

1. 在疑似巨細胞病毒感染的個案，建議以抽血檢驗的方式以協助診斷巨細胞病毒感染。

在目前現有的巨細胞病毒檢驗方式中，可以利用抽血方式檢驗的有病毒培養、血中抗原偵測，以及聚合酶連鎖反應 (PCR)<sup>33</sup>。雖然血中抗原偵測及聚合酶連鎖反應都是相對高敏感性的檢查，但是，巨細胞病毒血清學偵測陽性和真正的巨細胞病毒感染並非同一件事。因此，如果要以抽血檢驗是否為巨細胞病毒感染，不建議以抽血檢驗結果單獨判斷，建議應與其他臨床資料一同審慎評估。

## 六、生物標記及尿液抗原

臨床上為了幫助診斷院內型肺炎 (HAP) 或呼吸器相關肺炎 (VAP) 而發展出一些檢驗工具，希望能找出某些體液中的分子，只有在體內呈現出發炎狀態特別是細菌感染時，存在著高濃度的變化，這就是所謂的生物標記，屬於體內蛋白質的一種，它們的存在跟疾病本身有關連性，使得它們可以成為有潛力的診斷工具。理想上，這些生物標記的檢驗結果應該要比定量的細菌培養報告更早發出來。一種具備有高度敏感性的生物標記檢驗，能夠避免抗生素治療延遲，而有高度特異性的生物標記檢驗，也將能夠減少不必要的抗生素使用以及抗藥性的產

生。目前臨床上常用的體液之生物標記檢驗包括了：前降鈣素 (procalcitonin, PCT)、可溶性髓樣細胞誘導受體第一型 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells, sTREM-1) 以及C-反應蛋白(C-reactive protein, CRP)。

PCT是降鈣素的先驅物質，主要是由甲狀腺的C細胞和肺部的K細胞所分泌。當人體內受到內毒素的刺激時，全身的實質組織會快速的製造出PCT。另外，雖然不常見但是PCT還是可能在無菌發炎或病毒感染狀態時表現出上升的結果。由於PCT本身在體內遭遇發炎反應有快速釋放以及較長半衰期的特性，使得它成為潛在有用的診斷工具<sup>40</sup>。sTREM-1是種醣蛋白屬於免疫球蛋白科的一員，已經被發現大量的表現在中性球及單核球，而這些細胞同時浸潤著被細菌或黴菌侵犯的組織<sup>41</sup>，所以被當作為微生物感染的生物指標來研究。另外，sTREM-1也會透過DNAX activation protein of 12kDa (DAP12) 的訊號路徑啟動促炎媒介物的分泌，來放大發炎反應的表現。然而在最近幾個研究顯示sTREM-1在非感染引起的發炎變化也會上升，它在診斷感染症的角色顯得較不明確。CRP是發炎反應的非特異性生物指標之一，主要在肝臟合成。當感染發生時，CRP將快速產生，並且一旦刺激被移除時，CRP將快速下降。不過在細菌感染、外傷、燙傷、外科手術及癌症狀態，CRP也會急遽上升。血清中的CRP是個快速又非侵入性的生物標記，但是，只有有限的小型研究來檢視它能否成為呼吸器相關肺炎的指標<sup>40</sup>。

尿液抗原診斷肺炎鏈球菌肺炎 (pneumococcal urinary antigen test)，作法簡便，報告時效快，約15分鐘，其敏感度約50~80%，並有超過90%的特異性<sup>42</sup>；然而，如果病人在過去三個月內有發生過社區型肺炎，那麼此檢測將會呈現偽陽性的結果，亦即此尿液抗原陽性會持續一個月以上。另外在台灣所分離出的肺炎鏈球菌，對於penicillin以及第三代頭孢子素都有超過九成以上的感受性<sup>43</sup>。因此對於一位疑似的HAP/VAP的病人檢測肺炎鏈球菌尿液抗原，若是其報告呈現為陽性，那麼經驗性使用的抗生素應該可以覆蓋到肺炎鏈球菌的範圍，就算是偽陽性也不會改變臨床預後，故此尿液抗原檢驗對HAP/VAP的個案之診斷幫助不大。

尿液抗原檢測退伍軍人症 (*Legionella* urinary antigen test) 的診斷陽性率約80%<sup>44</sup>，但目前市售的檢測試劑只能檢驗*Legionella pneumophila* serogroup 1。根據美國疾病管制署 (Centers for disease control and prevention, CDC) 的建議，若是醫療機構發生以下任一事件，便要檢測尿液退伍軍人菌抗原以排除醫療照護相關肺炎的可能性，包括了在過去12個月有診斷出醫療照護相關退伍軍人症的個案，在過去兩個月環境中退伍軍人症的檢驗為陽性，近期因水品質的變化導致了退伍軍人菌的生長，如氯濃度下降。至於台灣CDC則建議，如果同一供水系統退伍軍人菌陽性樣本數達到30%以上，便要針對所有醫療照護相關肺炎感染病人常規執行尿液退伍軍人菌抗原檢驗。因此假如臨床上疑似HAP/VAP個案合併有上述情況，便要考慮此尿液抗原檢測。

## (一)本節重要臨床問題

1. 對於疑似HAP/VAP的病人，不建議使用PCT當作診斷工具來決定開始投予抗生素治療。

過去的研究及統合分析發現，PCT作為診斷工具的敏感性和特異性大約分別為67%和83%，並無法達到超過90%之敏感性和特異性。再者，一個近期的試驗把ICU的病人<sup>45</sup>，隨機分配到一組為標準照護，另一組以PCT為導向來決定抗生素的升階治療，目的是希望能增加早期適當抗生素使用來改善存活率，結果以PCT導向那組並沒有發現存活率的改善，反而引起了較多的呼吸器使用天數以及較長的ICU住院天數。故目前並不推薦使用PCT來診斷HAP或VAP。

2. 對於疑似HAP/VAP的病人，不建議CRP當作診斷工具來決定開始投予抗生素治療。

過去少有研究針對CRP診斷呼吸器相關肺炎 (VAP) 的能力加以評估。一個觀察性的研究納入了148個接受呼吸器的病人，發現在診斷有肺炎的病人其CRP數據與沒有肺炎的病人一樣<sup>46</sup>；在一個納入了28位在院外心跳停止後回復了自發性的循環個案的研究中，CRP的數據在有VAP和沒有VAP的病人中是一樣的<sup>47</sup>。由於這些報告來自於觀察性研究，故其證據等級較低。另外這些研究都證實CRP無法確實的區分有VAP的個案及無VAP的個案。因此，CRP的檢測可能會誤導臨床醫師的決策，而且使用CRP的數值來處置可能有VAP的病人所獲得的好處，也不會比CRP的成本花費或檢驗負擔來的更高。所以臨床上並不推薦使用CRP來診斷HAP/VAP以及後續引導抗生素的治療。

## 七、呼吸器相關事件 (Ventilator associated event)

### (一)呼吸器相關事件 (ventilator-associated event, VAE) 及

#### 呼吸器相關性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP)

呼吸器相關肺炎 (VAP) 指接受呼吸器治療48小時以上之病人併發肺炎感染，是院內感染重要的指標之一。但由於使用呼吸器病人的臨床狀況複雜，常常很不容易清楚界定出病人是否有VAP。有鑑於此，美國疾病管制署乃提出VAE的概念，希望藉由VAE監測所定義出的一連串流程，協助所謂VAP的指標監測。VAE的監測定義，包含了眾多客觀、合理精簡的、可以自動化收集的、可能發生於使用呼吸器之成年病人的事證。主要包含了三個重要的結點：(1)使用呼吸的病人，在至少連續兩天的穩定期之後，發生了連續兩天持續惡化（氧氣需求增加）的狀況，此稱為ventilator-associated condition (VAC)；(2)在VAC的狀況中，有客觀證據顯示有發炎或感染的事實存在，此稱為infection-related VAC (IVAC)；(3)在IVAC確立的情形下，有陽性的實驗室或微生物學證據顯示有下呼吸道感染的狀況，此稱為possible or probable VAP (VAE-VAP)。

## (二)重要臨床問題

### 1. VAE監測在偵察出VAP的角色

在VAE監測的定義擬定公佈之後，便有許多研究想要釐清，到底「VAE監測與VAP的關連性」有多高？

近年發表的文獻中指出以VAC偵測傳統VAP的敏感度有25.9~92%<sup>48-50</sup>，陽性預測能力 (positive predictive value, PPV) 有25~32%<sup>48, 50</sup>，特異性有28%，和陰性預測能力 (negative predictive value, NPV) 有90%<sup>50</sup>。以IVAC來偵測傳統的VAP，其敏感度有18~67%，陽性預測率只有32~50%<sup>48, 50</sup>，特異性為75%，陰性預測率為86%<sup>50</sup>。以VAE-VAP來偵測傳統的VAP，其敏感度只有17% (10~25%)，陽性預測率只有38% (25~53%) (參見表3.2.2.)。

由上述這些指標性的文章可看到，以VAE來偵測傳統的VAP，其效果在各個研究當中，其實並不一致。在2016年有一篇針對此議題的meta-analysis<sup>51</sup>，分析了18篇的研究報告指出，就偵測傳統VAP的sensitivity來說，VAC是41.8%，IVAC是36.3%，possible VAE-VAP是14.4%，probable VAE-VAP是1.6%；就偵測傳統VAP的specificity來說，VAC是84.5%，IVAC是94.0%，possible VAE-VAP是97.3%，probable VAE-VAP是99.3%；就偵測傳統VAP的陽性預測率來說，VAC是23.2%，IVAC是47.2%，possible VAE-VAP是7.4%，probable VAE-VAP是6.5%；就偵測傳統VAP的陰性預測率來說，VAC是95.6%，IVAC是93.3%，possible VAE-VAP是99.2%，probable VAE-VAP是99.1%<sup>6</sup>。由此可知，VAE監測並不能精準的預測加護病房中傳統VAP的病人。其主要的原因在於，VAE監測所規範的病人群，一開始便與傳統VAP的病人群不盡相同。

表3.2.2、以VAC, IVAC, VAE-VAP來偵測傳統VAP的效能

作者	偵測方法	敏感度 (%)	特異度 (%)	陽性預測值 (%)	陰性預測值 (%)
Klein Klouwenber <sup>48</sup>	VAC	33 (25-42)		25 (18-33)	
	IVAC	18 (12-27)		32 (21-45)	
	VAE-VAP	17 (10-25)		38 (25-53)	
Boyer <sup>49</sup>	VAC	26 (17-35)			
Bouadma <sup>50</sup>	VAC	92 (90-93)	28 (27-30)	32 (30-34)	90 (88-92)
	IVAC	67 (64-70)	75 (73-77)	50 (47-53)	86 (84-87)
Fan <sup>51</sup>	VAC	42	85	23	96
	IVAC	36	94	47	93
	possible VAE-VAP	14	97	7	99
	probable VAE-VAP	2	99	7	99

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	VAE 監測並不能精準的預測加護病房中傳統 VAP 的病人，不建議以 VAE 監測來協助 VAP 之診斷。	48-50

## 八、參考文獻

1. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(5 Pt 1):1121-9.
2. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis* 2010;51 Suppl 1:S131-5.
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(10):867-73.
4. Shan J, Chen HL, Zhu JH. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Respir Care* 2011;56(8):1087-94.
5. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63(5):e61-e111.
6. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017;50(3).
7. Fartoukh M, Maitre B, Honore S, et al. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(2):173-9.
8. Larsson J, Itenov TS, Bestle MH. Risk prediction models for mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2017;37:112-8.
9. Bickenbach J, Marx G. Diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients: what is the meaning of the CPIS? *Minerva Anesthesiol* 2013;79(12):1406-14.
10. Rubin GD. Computed tomography: revolutionizing the practice of medicine for 40 years. *Radiology* 2014;273(2 Suppl):S45-74.
11. Claessens YE, Debray MP, Tubach F, et al. Early Chest Computed Tomography Scan to Assist Diagnosis and Guide Treatment Decision for Suspected Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(8):974-82.
12. Karhu JM, Ala-Kokko TI, Ahvenjarvi LK, et al. Early chest computed tomography in adult acute severe community-acquired pneumonia patients treated in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016;60(8):1102-10.
13. Self WH, Courtney DM, Mcnaughton CD, et al. High discordance of chest x-ray and computed tomography for detection of pulmonary opacities in ED patients: implications for diagnosing pneumonia. *Am J Emerg Med* 2013;31(2):401-5.
14. Syrjala H, Broas M, Suramo I, et al. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1998;27(2):358-63.
15. Haga T, Fukuoka M, Morita M, et al. Computed Tomography for the Diagnosis and Evaluation of the Severity of Community-acquired Pneumonia in the Elderly. *Intern Med* 2016;55(5):437-41.
16. Patterson TF, Thompson GRR, Denning DW, et al. Executive Summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63(4):433-42.
17. Kupeli E, Eyuboglu FO, Haberal M. Pulmonary infections in transplant recipients. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18(3):202-12.

18. Kanne JP, Yandow DR, Meyer CA. Pneumocystis jiroveci pneumonia: high-resolution CT findings in patients with and without HIV infection. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(6):W555-61.
19. Marom EM, Kontoyiannis DP. Imaging studies for diagnosing invasive fungal pneumonia in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24(4):309-14.
20. Luna CM, Videla A, Mattera J, et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999;116(4):1075-84.
21. Agbaht K, Diaz E, Munoz E, et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: A study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007;35(9):2064-70.
22. Kunac A, Sifri ZC, Mohr AM, et al. Bacteremia and ventilator-associated pneumonia: a marker for contemporaneous extra-pulmonic infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2014;15(2):77-83.
23. Magret M, Lisboa T, Martin-Loeches I, et al. Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study. *Crit Care* 2011;15(1):R62.
24. Maschmeyer G, Carratala J, Buchheidt D, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2015;26(1):21-33.
25. Bassetti M, Bouza E. Invasive mould infections in the ICU setting: complexities and solutions. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(Suppl 1):i39-i47.
26. Morrissey CO, Chen SC, Sorrell TC, et al. Galactomannan and PCR versus culture and histology for directing use of antifungal treatment for invasive aspergillosis in high-risk haematology patients: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13(6):519-28.
27. Lu JJ, Lee CH. Pneumocystis pneumonia. *J Formos Med Assoc* 2008;107(11):830-42.
28. Chien JY, Liu CJ, Chuang PC, et al. Evaluation of the automated Becton Dickinson MAX real-time PCR platform for detection of *Pneumocystis jirovecii*. *Future Microbiol* 2017;12:29-37.
29. Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3-beta-D-glucan for pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2012;50(1):7-15.
30. Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, et al. ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(9):2386-96.
31. Chiche L, Forel JM, Papazian L. The role of viruses in nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24(2):152-6.
32. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 2007;35(3):755-62.
33. Boeckh M, Boivin G. Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev* 1998;11(3):533-54.
34. Chiche L, Forel JM, Roch A, et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009;37(6):1850-7.
35. Cohen JL. Cytomegalovirus in the intensive care unit: pathogen or passenger? *Crit Care Med* 2009;37(6):2095-6.
36. Nguyen C, Kaku S, Tutera D, et al. Viral Respiratory Infections of Adults in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med* 2016;31(7):427-41.
37. Meerhoff TJ, Houben ML, Coenjaerts FE, et al. Detection of multiple respiratory pathogens during primary respiratory infection: nasal swab versus nasopharyngeal aspirate using real-time polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29(4):365-71.
38. Sung RY, Chan PK, Choi KC, et al. Comparative study of nasopharyngeal aspirate and nasal swab specimens for diagnosis of acute viral respiratory infection. *J Clin Microbiol*



- 2008;46(9):3073-6.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for Clinicians on the Use of RT-PCR and Other Molecular Assays for Diagnosis of Influenza Virus Infection. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/molecular-assays.htm> Accessed Jan 29, 2018.
  40. Palazzo SJ, Simpson T, Schnapp L. Biomarkers for ventilator-associated pneumonia: review of the literature. *Heart Lung* 2011;40(4):293-8.
  41. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* 2000;164(10):4991-5.
  42. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 2):S27-72.
  43. Li CF, Liu MF, Shi ZY, et al. Changing trends in antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Taiwan, 2006-2007. *J Microbiol Immunol Infect* 2012;45(4):305-10.
  44. Yzerman EP, Den Boer JW, Lettinga KD, et al. Sensitivity of three urinary antigen tests associated with clinical severity in a large outbreak of Legionnaires' disease in The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2002;40(9):3232-6.
  45. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 2011;39(9):2048-58.
  46. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350(5):451-8.
  47. Oppert M, Reinicke A, Muller C, et al. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2002;53(2):167-70.
  48. Klein Klouwenberg PM, Van Mourik MS, Ong DS, et al. Electronic implementation of a novel surveillance paradigm for ventilator-associated events. Feasibility and validation. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(8):947-55.
  49. Boyer AF, Schoenberg N, Babcock H, et al. A prospective evaluation of ventilator-associated conditions and infection-related ventilator-associated conditions. *Chest* 2015;147(1):68-81.
  50. Bouadma L, Sonneville R, Garrouste-Orgeas M, et al. Ventilator-Associated Events: Prevalence, Outcome, and Relationship With Ventilator-Associated Pneumonia. *Crit Care Med* 2015;43(9):1798-806.
  51. Fan Y, Gao F, Wu Y, et al. Does ventilator-associated event surveillance detect ventilator-associated pneumonia in intensive care units? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016;20(1):338.



## 重點提要

院內型肺炎診斷方式可分為非侵入性檢查：如痰液鏡檢與培養以及氣管內管抽吸液鏡檢與培養；與侵入性檢查：包含支氣管鏡檢查、經皮超音波導引及經皮電腦斷層導引細針抽取或切片等。痰液鏡檢與培養目前的臨床證據不若社區型肺炎明確，但認為對金黃色葡萄球菌有很高的陰性預測率。用氣管內管抽吸液做半定量或定量細菌培養可以協助呼吸器相關肺炎診斷；侵入性檢查使用時機主要為臨床治療效果不佳、影像學改善不明顯、懷疑特殊病原菌或是懷疑其他非感染性病因等。

主編：陽光耀 / 副編：詹宇鈞

## 3-3 診斷措施（二）

### 呼吸道檢體

#### 一、痰液鏡檢與培養

##### （一）痰液鏡檢及培養的價值

呼吸道檢體的革蘭氏染色 (Gram stain) 在院內型肺炎 (HAP) 與呼吸器相關肺炎 (VAP) 的臨床診斷價值不若社區型肺炎明確，國際的治療準則也沒有明確的建議<sup>1</sup>，最近研究發現若是VAP中Gram stain沒有發現革蘭氏陽性菌種 (Gram-positive organisms)，則對於培養出金黃色葡萄球菌有很高的陰性預測率<sup>2, 3</sup>。一個針對外傷加護病房病人的早期肺炎研究，呼吸道檢體的Gram stain對之後金黃色葡萄球菌的陰性預測率高達96%<sup>4</sup>。但一個統合分析(meta-analysis) 21個觀察性研究<sup>5</sup>，發現在VAP中Gram stain和細菌培養 (culture) 相關性並不高，Gram stain 的陰性預測能力 (negative predictive value, NPV) 是 91%，但是 陽性預測能力 (positive predictive value, PPV) 只有 40%，因此不能用一個Gram stain 下細菌的型態來決定抗生素的使用，必須等待後續的細菌培養結果才能對致病原有較清楚的診斷。一個日本的研究發現品質良好的呼吸道檢體，在院內型肺炎中的敏感性(sensitivity) 為89.4%，其NPV為 85.7%<sup>6</sup>。最近一個回溯性研究比較了VAP病例的治療選項，發現利用氣管抽吸液的Gram stain來導引抗生素的使用組別，相較於依據肺炎治療準則來給予抗生素組別，可以有效降低廣效型抗生素的使用機會，但治療效果這兩組間並無顯著差異<sup>7</sup>。

##### （二）本節重要臨床問題

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	Gram stain 對於預測金黃色葡萄球菌 ( <i>Staphylococcus species</i> ) 有很高的陰性預測率	2, 3

### 1. Gram stain對於預測*Staphylococcus species* 有很高的陰性預測率

美國感染症醫學會(IDSA) 2016年的準則對此有簡單的描述。綜合目前文獻，本指引給予2B (弱建議，證據等級中)<sup>1</sup>。

## 二、支氣管鏡檢查 (BAL, PSB, EBUS)

### (一) 支氣管鏡檢查簡介

支氣管鏡檢查，主要分為兩部分：一是保護性檢體刷拭術 (protected specimen brush or protected sheath brush, PSB)，二是支氣管肺泡灌洗術 (bronchoalveolar lavage, BAL)。上述檢體之培養須定量檢測 (閾值:10<sup>3</sup> CFU/mL for PSB, 10<sup>4</sup> CFU/mL for BAL)，診斷正確率約在70~80%。所獲得的結果，可提高臨床醫師使用抗生素用藥之正確率<sup>8</sup>。如果病人已經使用過抗微生物製劑，則降低閾值可以提高部分的診斷率<sup>9</sup>。支氣管內超音波 (Endobronchial ultrasound, EBUS) 檢查目前尚無針對院內型肺炎或呼吸器相關肺炎的文獻報告。

如下一節「氣管內管抽吸液」所述，懷疑呼吸器相關肺炎病人，無論檢體是用侵入性或非侵入性方式取得，或是培養使用定量或半定量，預後均類似，因此不建議對於懷疑呼吸器相關肺炎病人常規進行支氣管鏡檢查。

### (二) 支氣管鏡檢查之敏感性 (sensitivity)及特異性 (specificity)

- 1.保護性檢體刷拭術，敏感性在64~100%，特異性在80%以上<sup>10, 11</sup>
- 2.支氣管肺泡灌洗術，敏感性在70~90%，特異性在70~100%<sup>8, 11</sup>

### (三) 支氣管鏡檢查適應症<sup>12</sup>

- 1.對臨床治療反應不佳的肺炎病人
- 2.胸部X光顯示肺部浸潤延遲吸收
- 3.懷疑感染特殊致病菌如結核菌、黴菌
- 4.懷疑腫瘤
- 5.異物吸入
- 6.免疫功能不全病人 (例如：患有血液腫瘤、膠原性疾病、白血球低下症、或器官移植之病人等)

### (四) 支氣管鏡檢查禁忌症<sup>12</sup>

- 1.病人不合作
- 2.低血氧症
- 3.出血傾向(尤其是血小板缺乏症、尿毒症)
- 4.肺動脈高壓症

## (五) 診斷限制<sup>12</sup>

1. 較需技術，檢查步驟各醫院不同，仍未標準化
2. 支氣管鏡抽吸標本，易受上呼吸道菌叢污染，不應檢送厭氧菌培養
3. 定量培養方法複雜：因診斷正確性之疑問與臨界細菌濃度之不易確定，此方法仍有爭議
4. 因定量培養報告較慢，仍須憑經驗性先給予抗微生物製劑
5. 若檢體處於室溫，需2小時內處理；若置於攝氏2~8度，則需24小時內處理

## (六) 本節重要臨床問題

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2C	如果對懷疑呼吸器相關肺炎病人進行支氣管鏡檢查，且定量培養之結果小於閾值 (PSB < 10 <sup>3</sup> CFU/mL, BAL < 10 <sup>4</sup> CFU/mL)，可以考慮停用抗生素，但臨床醫師仍需根據病人狀況進行綜合判斷。	10, 13-17

1. 如果對懷疑呼吸器相關肺炎病人進行支氣管鏡檢查，且定量培養之結果小於閾值 (PSB < 10<sup>3</sup> CFU/mL, BAL < 10<sup>4</sup> CFU/mL)，可以考慮停止抗生素使用。

雖然不建議對於懷疑呼吸器相關肺炎病人常規進行支氣管鏡檢查，但很多醫師認為侵入性定量培養結果有助於減少不適當的抗生素使用。目前全球有6篇<sup>10, 13-17</sup>根據定量培養結果停止使用抗生素之呼吸器相關肺炎病人的研究，其中一篇為隨機分派試驗<sup>13</sup>。在此試驗中，可能為呼吸器相關肺炎病人被隨機分派到接受支氣管鏡取樣進行定量培養或僅使用臨床標準來診斷肺炎。研究結果發現支氣管鏡組減少14天死亡率以及抗生素使用。然而，此研究並未比較根據培養結果停止或續用抗生素兩者的預後差異。另外5篇觀察性研究，僅有兩篇比較根據侵入性定量培養結果停止或仍舊續用抗生素。第一篇研究為前瞻性世代研究<sup>16</sup>，收納68位懷疑呼吸器相關肺炎病人，使用侵入性取樣確認呼吸器相關肺炎之盛行率為51%，根據定量培養停止抗生素之病人與續用抗生素之病人的死亡率以及新的呼吸道感染率相當。第二篇為回溯性研究<sup>14</sup>，共89位懷疑呼吸器相關肺炎病人接受侵入性檢查後，若得到之定量培養結果低於呼吸器相關肺炎的診斷閾值；與其他觀察性研究相似，停止使用抗生素的病人死亡率以及新的呼吸道感染率與續用抗生素者相當。然而，停用抗生素者接受較短的抗生素療程、較低的續發性感染率以及較低的多重抗藥性細菌續發性感染率。

現有證據指出，根據侵入性定量培養結果小於呼吸器相關肺炎診斷閾值而停用抗生素的病人，與續用抗生素者有相似的臨床預後、較少抗生素使用與較佳的微生物學預後。

### 三、氣管內管抽吸液

#### (一)氣管內管抽吸液簡介

對於呼吸衰竭插管使用呼吸器之病人，經由氣管內管抽吸屬非侵入性檢查措施，方便且易取得檢體。所有接受插管之院內型肺炎病人，於使用抗生素前應接受此項檢查<sup>18</sup>；若取樣前，病人已接受抗微生物製劑治療，則敏感度會受影響<sup>19, 20</sup>。而針對所取得之下呼吸道檢體，無論取得方式，在常溫下必須2小時內處理，攝氏2~8度冷藏下亦須於24小時內處理<sup>21</sup>。氣管抽吸液細菌培養結果因方式不同可分定量與半定量。呼吸器相關肺炎之診斷，目前仍以臨床診斷為主，細菌培養結果對呼吸器相關肺炎之診斷價值，仍有許多值得探討的空間。

#### (二)診斷價值

- 1.建議盡可能對所有疑似VAP/HAP之病人，收集下呼吸道檢體<sup>1, 22</sup>。
- 2.不建議對氣管內管抽吸液細菌培養陽性之呼吸器相關氣管炎 (Ventilator-associated tracheobronchitis, VAT)，使用全身性抗微生物製劑<sup>1</sup>。
- 3.建議以氣管內管抽吸液做半定量細菌培養來協助診斷VAP<sup>1</sup>。
- 4.氣管內管抽吸液做半定量(light, moderate, heavy) 細菌培養，快速且所需資源少，敏感性最佳，但特異性最差<sup>1</sup>。

#### (三)診斷限制

- 1.呼吸器相關肺炎之診斷仍以臨床診斷為主，氣管內管抽吸液之細菌學證據對診斷正確率之提升有限，但仍應盡可能收集細菌學資料以利後續治療之評估<sup>23</sup>。
- 2.以病理切片當診斷標準，使用定量培養，並設定閾值為  $\geq 10^5$  菌落形成單位 (colony forming units, CFU)/mL，其VAP診斷敏感性63%至83%，特異性75%至92%，陽性預測值71%至90%，陰性預測值73%至89%<sup>24-26</sup>。
- 3.氣管內管抽吸液細菌培養陽性，需鑑別是否為移生 (colonization) 或VAT，與肺炎之區別目前仍有賴臨床判斷<sup>1, 22</sup>，其臨床意義須考慮宿主之免疫力及先前是否使用抗微生物製劑<sup>18</sup>，而針對移生或VAT使用全身性抗生素則未見一致之臨床效益<sup>1</sup>。

#### (四) 本節重要臨床問題

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2C	對協助診斷 VAP，建議先用氣管內管抽吸液做半定量細菌培養	13, 27, 28, 29, 30, 31
2C	對插管病人，每隔一段固定時間進行例行性氣管內管抽吸液細菌培養監測 (routine surveillance)，並未建議常規施行	32, 33, 34, 35

1. 對VAP病人之診斷，以氣管內管抽吸液做半定量細菌培養<sup>13, 27, 28</sup>或定量細菌培養<sup>29, 30</sup>，相較於以侵入性支氣管鏡(如支氣管肺泡灌洗術 (BAL) 或保護性檢體刷拭術 (PSB) 所取得之檢體做定量培養，其加護病房預後相關指標(呼吸器使用天數、加護病房住院天數與死亡率)，並無明顯差別<sup>31</sup>。除非有特別考量，目前之建議優先以氣管內管抽吸液做半定量細菌培養。
2. 每隔一段固定時間(例如每週一次或二次)進行例行性氣管內管抽吸液細菌培養監測，其立論基礎在於若病人發生VAP跡象，因為有最近之細菌培養報告，可能可以較精準預測致病菌，增加使用經驗性抗生素治療成功率，改善病人預後。然目前之證據並未一致顯示其正面效果<sup>32-35</sup>，且此策略將所費不貲。目前並未建議此策略。

## 四、其他侵入性檢查

### (一) 侵入性診斷工具簡介

本章節所稱之其他侵入性診斷工具包括經皮超音波導引 (sono-guided) 及經皮電腦斷層導引 (CT-guided) 進行細針抽取 (fine needle aspiration) 或切片 (biopsy)，須由接受過特殊訓練的醫師執行。非侵入性診斷工具則是指病人痰液或氣管內管抽吸液檢驗。

(二) 使用時機 (請參閱 2.4 社區型肺炎診斷措施(二)：呼吸道檢體)

(三) 診斷價值 (請參閱 2.4 社區型肺炎診斷措施(二)：呼吸道檢體)

(四) 診斷限制 (請參閱 2.4 社區型肺炎診斷措施(二)：呼吸道檢體)

(五) 本節重要臨床問題

(請參閱 2.4 社區型肺炎診斷措施(二)：呼吸道檢體)

## 五、參考文獻

1. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63(5):e61-e111.
2. Gottesman T, Yossepowitch O, Lerner E, et al. The accuracy of Gram stain of respiratory specimens in excluding *Staphylococcus aureus* in ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2014;29(5):739-42.
3. Dos Santos RP, Deutschendorf C, Nagel F, et al. Antimicrobial stewardship lessons: know when to say no to vancomycin. *Clin Infect Dis* 2013;56(4):616-7.
4. O'horo JC, Thompson D, Safdar N. Is the gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP? A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;55(4):551-61.
5. Vaught A, Findlay R, Davis R, et al. Gram stain can be used to safely discontinue vancomycin therapy for early pneumonia in the trauma intensive care unit. *Am Surg* 2014;80(12):1277-9.
6. Iwata K, Igarashi W, Honjo M, et al. Hospital-acquired pneumonia in Japan may have a better mortality profile than HAP in the United States: a retrospective study. *J Infect Chemother* 2012;18(5):734-40.
7. Yoshimura J, Kinoshita T, Yamakawa K, et al. Impact of Gram stain results on initial treatment selection in patients with ventilator-associated pneumonia: a retrospective analysis of two treatment algorithms. *Crit Care* 2017;21(1):156.
8. Chastre J, Fagon JY, Borner-Lecso M, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(1):231-40.
9. Souweine B, Veber B, Bedos JP, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998;26(2):236-44.
10. Hahn HH, Beaty HN. Transtracheal aspiration in the evaluation of patients with pneumonia. *Ann Intern Med* 1970;72(2):183-7.
11. Meduri GU. Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med* 1995;16(1):61-93.
12. Miller RJ, Casal RF, Lazarus DR, et al. Flexible Bronchoscopy. *Clin Chest Med* 2018;39(1):1-16.
13. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000;132(8):621-30.
14. Bonten MJ, Bergmans DC, Stobberingh EE, et al. Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1820-4.
15. Brun-Buisson C, Fartoukh M, Lechapt E, et al. Contribution of blinded, protected quantitative specimens to the diagnostic and therapeutic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2005;128(2):533-44.
16. Marik PE, Lynott J, Croxton M, et al. The Effect of Blind Protected Specimen Brush Sampling on Antibiotic Use in Patients with Suspected Ventilator Associated Pneumonia. *Journal of Intensive Care Medicine* 2001;16(1):42-6.
17. Meduri GU, Wunderink RG, Leeper KV, et al. Management of bacterial pneumonia in ventilated patients. Protected bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. *Chest* 1992;101(2):500-8.
18. Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117(4 Suppl 2):195S-7S.
19. Lambert RS, Vereen LE, George RB. Comparison of tracheal aspirates and protected brush catheter specimens for identifying pathogenic bacteria in mechanically ventilated patients. *Am J Med Sci* 1989;297(6):377-82.
20. Torres A, Puig De La Bellacasa J, Xaubet A, et al. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(2):306-10.

21. Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al. 2015. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington: American Society of Microbiology.
22. American Thoracic Society, American IDSO. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):388-416.
23. Rea-Neto A, Youssef NC, Tuhe F, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2008;12(2):R56.
24. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, et al. Diagnostic-Tests for Pneumonia in Ventilated Patients - Prospective Evaluation of Diagnostic-Accuracy Using Histology as a Diagnostic Gold-Standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(6):1878-88.
25. Papazian L, Thomas P, Garbe L, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(6 Pt 1):1982-91.
26. 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(10):867-73.
27. Sole Violan J, Fernandez JA, Benitez AB, et al. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 2000;28(8):2737-41.
28. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006;355(25):2619-30.
29. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(2):371-6.
30. Ruiz M, Torres A, Ewig S, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):119-25.
31. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(10):CD006482.
32. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, et al. Ventilator-associated pneumonia: role of colonizers and value of routine endotracheal aspirate cultures. *Int J Infect Dis* 2010;14(8):e723-9.
33. Michel F, Franceschini B, Berger P, et al. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest* 2005;127(2):589-97.
34. Hayon J, Figliolini C, Combes A, et al. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(1):41-6.
35. Luna CM, Bledel I, Raimondi A. The role of surveillance cultures in guiding ventilator-associated pneumonia therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27(2):184-93.





## 重點提要

本節說明院內型肺炎診療流程，以及治療穩定與失敗的定義。治療失敗為經抗生素治療 48~96 小時後，臨床情況惡化或生命徵象不穩定，應重新評估，內容包括抗生素使用是否合宜，應考量有無抗藥性、藥物動力學 (pharmacokinetics, PK; pharmacodynamics, PD)、合併症、抗生素使用時間及共病等問題，並運用影像、微生物檢驗及支氣管鏡檢查協助判斷。

主編：詹明澄 / 副編：施智源

## 3-4 治療評估及診斷流程

### 一、初始治療穩定 (clinical stability) 的診斷標準

符合下列條件六：體溫： $< 37.8^{\circ}\text{C}$ ；心跳  $< 100$ /分鐘；呼吸速率  $< 24$ /分鐘；收縮壓  $> 90$  mmHg；血氧飽和度  $> 90\%$  ( $\text{FiO}_2: 21\%$ )；能經口進食；意識正常<sup>1</sup>。

### 二、院內型肺炎及呼吸器相關肺炎(HAP/VAP)治療失敗定義：

符合院內型肺炎定義之住院患者，經抗生素治療48~96小時後，因臨床情況惡化 (clinical deterioration) 或生命徵象不穩定 (如持續性發燒、休克、呼吸情況惡化甚至衰竭或死亡)；或一開始臨床情況進步，之後臨床情況惡化<sup>2</sup>。

### 三、處置建議：

針對院內型肺炎 (Hospital Acquired Pneumonia, HAP) 及呼吸器相關肺炎 (Ventilator-Associated Pneumonia, VAP)，產生治療失敗 (treatment failure) 時，我們可以從下列幾個方向來思考<sup>3-8</sup>。

#### (一) 檢視抗生素使用是否合宜 (Appropriate antibiotics)

1. 當培養有菌種時且包含多重抗藥性 (multiple drug resistant, MDR)，應重新檢視MDR的相關議題。產生MDR的風險因子跟下列因素有關係<sup>7,8</sup>。
  - (1) 發生肺炎時間點(早期或晚期)
  - (2) 先前是否使用過抗生素
  - (3) 是否合併相關共病及罹病
  - (4) 是否有出現器官衰竭情形 (organ failure)

當上述的條件都成立時，代表出現MDR的風險最高。

2. 當培養仍陰性時，可重新送驗並檢視有無其他感染，或病人是否有合併其他共病 (comorbidity) 如心臟衰竭、肺栓塞，或其他器官共病<sup>3</sup>。
3. 建議需考慮藥效動力學 (pharmacodynamics, PD) 及藥物動力學 (pharmacokinetic, PK) 之影響，有可能是藥物濃度不足造成治療失敗。一般使用 aminoglycosides 或是萬古黴素 (vancomycin) 時可考慮監測藥物濃度<sup>7</sup>。
4. 考慮是否有次發性感染或合併其他感染 (secondary infection or co-infection)，除細菌外，也應考慮黴菌、結核菌或其他少見菌種(包含病毒)的合併感染<sup>4</sup>。

## (二) 抗生素使用時間是否合宜 (Appropriate duration of antibiotics use)

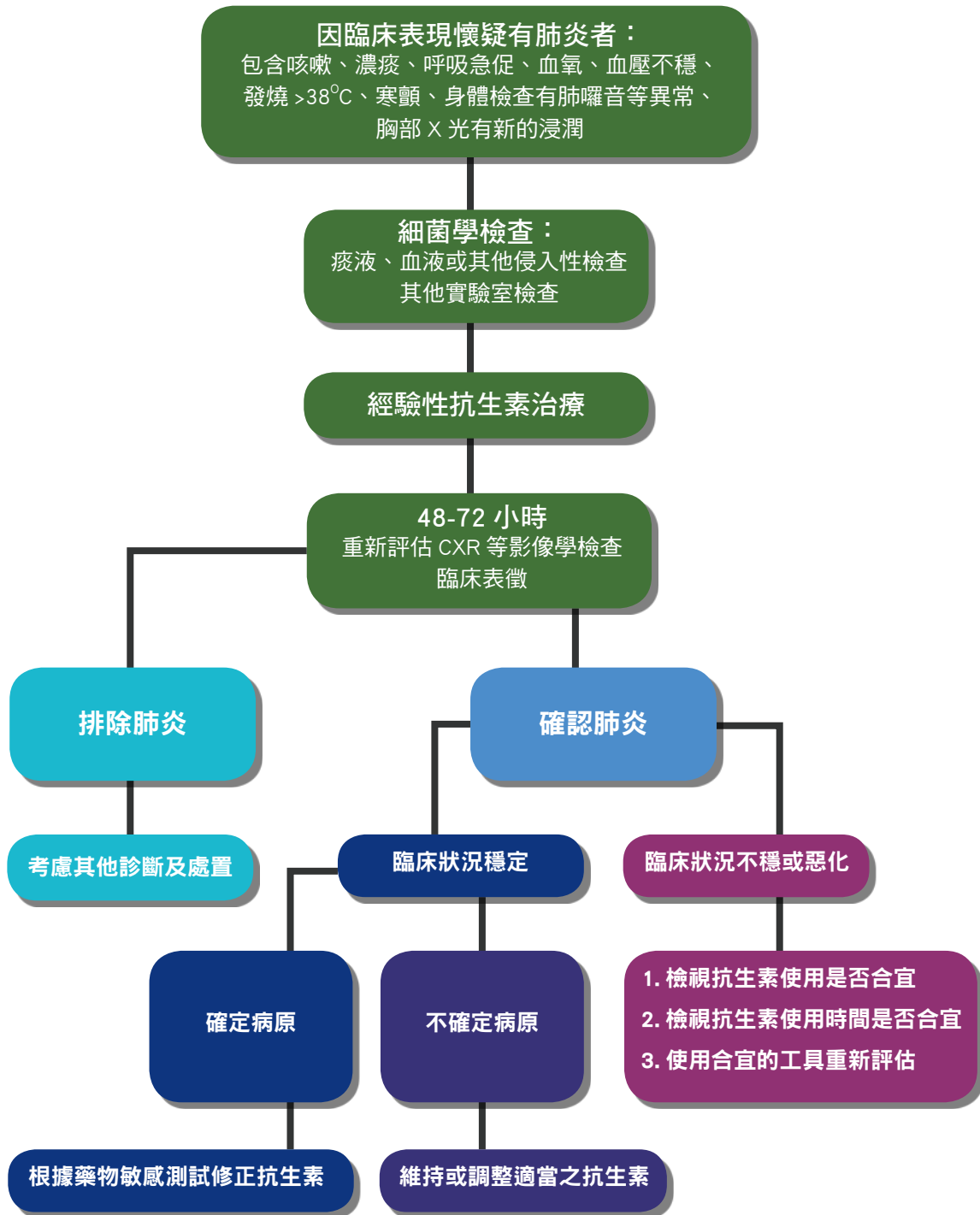
1. 一般而言，治療HAP 或VAP使用抗生素的時間約為一週<sup>5,7</sup>。
2. 當有下列情形需調整抗生素使用時間<sup>7</sup>：
  - (1) 病人因素：免疫不全病人例如白血球低下 (neutropenia) 或幹細胞移植 (stem cell transplant)、膿胸 (empyema thoracis)、肺膿瘍 (lung abscess)、肺有開洞及壞死性肺炎 (necrotizing pneumonia) 等。這時會延長抗生素使用時間。
  - (2) 病原菌因素：多重抗藥菌種，如綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、碳青黴烯類抗藥不動桿菌屬 (Carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp.) 和碳青黴烯類抗藥腸內菌屬 (Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*)。
  - (3) 抗生素因素 (Antibiotics issue)：臨床上治療HAP或VAP時，第一線用藥遇到抗藥的菌種時，為了避免進展到治療失敗，進而需使用黏杆菌素 (colistin)或老虎黴素(tigecycline)作為第二線用藥時，此時抗生素的使用時間應根據臨床狀況作調整及適度延長，而非拘泥於一週的治療時間。

## (三) 使用合宜的工具重新評估

### (Appropriate tests and tools for re-evaluation)

1. 可考慮的介入措施，包含影像、微生物檢驗及支氣管鏡檢查。
2. 影像檢查方面：一般首選是以胸部X光片為主，當臨床上有需要時可考慮胸部電腦斷層影像檢查。當有懷疑氣管內病灶時 (endobronchial lesion)，可考慮施行支氣管鏡檢查。
3. 微生物檢驗方面：建議再重新採檢及取樣，當臨床檢體不易取得時可搭配支氣管鏡檢驗來協助收集檢體及取樣。
4. 關於C-反應蛋白 (C-reactive protein, CRP) 及前降鈣素 (procalcitonin, PCT) 檢驗：
  - (1) 目前臨床上常用來評估療效的工具除了臨床評估 (bedside clinical assessment)，影像的改善，也可以參考相關的檢驗數值如CRP和PCT，不建議單獨使用CRP、PCT 來作為臨床監測和評估治療反應的依據<sup>5,7</sup>。

圖 3.4.1. 院內型肺炎及呼吸器相關肺炎 (HAP/VAP) 診斷流程及處置



#### 四、參考文獻

1. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 2):S27-72.
2. Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, et al. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(4):1756-62.
3. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):388-416.
4. Cawcutt K, Kalil AC. Pneumonia with bacterial and viral coinfection. *Curr Opin Crit Care* 2017;23(5):385-90.
5. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63(5):e61-e111.
6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43(3):304-77.
7. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017;50(3).
8. Wilke M, Grube R. Update on management options in the treatment of nosocomial and ventilator assisted pneumonia: review of actual guidelines and economic aspects of therapy. *Infect Drug Resist* 2013;7:1-7.



## 重點提要

院內型肺炎預防的一般通則，著重在人員教育訓練，感染與微生物的監控，與醫療相關硬體設備的消毒、滅菌、與無菌措施的落實。術後病人防止院內感染肺炎的發生，則著重在具有術後高風險感染肺炎的患者身上，應該於術後儘早進行深呼吸和走路，早期進行呼吸控制技巧，與胸部物理治療。防止嗆入措施方面，則著重在以減少院內型感染肺炎或呼吸器相關肺炎的發生。預防呼吸器相關肺炎的發生，主要著重於呼吸器相關肺炎組合式照護 (VAP bundles) 感染控制措施，包含：床頭抬高，每日鎮靜藥物中斷，每日評估是否可以拔管，聲門下分泌物抽吸，每日口腔氯己定 (chlorhexidine) 護理，使用腸道不能吸收的口服抗生素做選擇性消化道的滅菌，益生菌使用，手部衛生和氣管導管袖口壓力監測。

主編：高國晉 / 副編：黃景泰

## 3-5 院內型肺炎預防

### 一、一般通則<sup>1,2</sup>

#### (一)人員教育：

1. 對醫療照護人員的進行包含流行病學與感染管制措施等教育，來預防院內型肺炎 (hospital acquired pneumonia, HAP) 的發生。
2. 使用表現改進工具 (performance-improvement tools) 及措施以確定醫療照護人員的能力與執行力，以提昇醫療照護人員預防醫療照護相關肺炎 (HAP) 的能力。

#### (二)醫療照護相關感染與微生物之監控：

1. 對加護病房內高危險群病人（如使用呼吸器或術後病人）做病菌的監控及建立抗生素抗藥性種類與院內型感染肺炎發生率的趨勢分析，建議採用美國疾病管制局感染監測系統 (National Nosocomial Infection Surveillance, NNIS) 之定義，計算每100個加護病房住院天數或每1000個呼吸器使用天數之肺炎感染率，並回饋給醫護人員做比較與鼓勵。
2. 缺乏特異性之臨床表徵、流行病學、感染管控等等的證據時，不建議對病人或呼吸治療、肺功能、呼吸器等器械做常規病菌培養。

### (三)避免微生物傳播：

#### 1. 環境及器械之滅菌與無菌

- (1) 徹底清潔環境與器械以達清潔及無菌。
- (2) 以下會直接或間接接觸呼吸道的器具或裝置，使用前必需用蒸氣滅菌（autoclave）或高層次之消毒（high level disinfection 即以76°C濕熱消毒30分鐘或使用化學消毒劑），並以無菌水清洗後至乾燥，若使用自來水沖洗，建議再用異丙醇(isopropanol)潤濕後至乾燥。
- (3) 單次使用的物品，須根據衛生福利部食品藥物管理署的建議處理。
- (4) 無須常規消毒呼吸器的內管。
- (5) 有潮濕器 (humidifier) 之呼吸管路無須常規置換，除非有明顯髒污或功能佳。以台灣各醫院情形，可維持為每7日換一次。建議多重抗藥性菌株每7日定期置換。
- (6) 應該週期性的把呼吸管路上遇冷凝結之水傾倒出，小心勿倒向病人的方向。
- (7) 傾倒呼吸管路水或處理液體時應戴手套。
- (8) 處理完應用肥皂洗手或用酒精乾洗手。
- (9) 潮濕瓶應使用無菌水。
- (10) 同一病人使用之人工鼻 (humidification and filtration) 在功能不良或明顯髒污時應更換，除此之外更換頻率不需小於48小時。
- (11) 與人工鼻相接之呼吸管路若無明顯染污或功能不良不須常規更換。
- (12) 應遵照使用手冊使用氧氣潮濕瓶 (oxygen humidifiers)。
- (13) 氧氣潮濕瓶有明顯髒污或功能不良時再行更換。
- (14) 壁上潮濕瓶和氧氣的使用，依製造商之規定，同一人工鼻或面罩不得使用於不同病人。
- (15) 小容量噴霧劑 (nebulizers) 之使用於同一病人兩次之間，應於於使用前均應消毒且用無菌水清洗或用空氣乾燥，此處消毒可用熱水短時間消毒。
- (16) 噴霧劑應使用無菌水。
- (17) 復甦球 (resuscitation bags) 若要使用於不同病人，應無菌或高層次消毒。
- (18) 不建議使用大容量潮濕瓶，因大容量潮濕瓶可能製造噴霧微粒。若使用事先一定要用高層次之消毒，同一病人使用至少24小時要消毒一次。

#### 2. 避免細菌傳播

- (1) 凡會接觸到呼吸道分泌物時均應帶手套，在接觸到病人身體上黏膜分泌物後及有分泌物污染之物品後，若要接觸下一病人，及其物品或環境表面，應更換手套並洗手。
- (2) 接觸同一病人某一遭污染之身體部位後，若要接觸呼吸道或呼吸用器具，應更換手套並洗手。
- (3) 更換氣切管時，無菌操作，並穿隔離衣。

- (4)抽痰系統若為開放式應使用無菌，單次使用之抽痰管。
- (5)若同一次病人抽痰時，預反覆進入病人之下呼吸道，抽痰管上之分泌物若有阻塞應用無菌水沖洗。

## 二. 防止嗆入的措施：

根據實證醫學證據強度將過去相關預防嗆入以減少院內型肺炎或呼吸器相關肺炎的研究整理如下：

### (一) 良好證據顯示能縮短使用呼吸器及住院天數與死亡率或醫療花費；好處大於風險。應視為基本常規 (basic practice)。

#### 1. 慎選使用非侵襲性正壓通氣的病患

##### (1) 使用非侵襲性正壓通氣

(non-invasive positive pressure ventilation, NIPPV)

i. 非侵襲性正壓通氣在因肺阻塞 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 或心因性肺水腫 (cardiogenic pulmonary edema) 所引起的急性高碳酸血 (hypercapnic) 或缺氧性 (hypoxic) 呼吸衰竭病患可能有益<sup>3</sup>。在這些適應症下，非侵襲性正壓通氣相較於插管使用呼吸器可減少呼吸器相關肺炎的比率、縮短使用呼吸器的時間、縮短住院天數、及降低死亡率<sup>4</sup>。

ii. 但在病患意識不清、急性肺損傷 (acute lung injury, ALI)、急性呼吸窘迫症候群 (acute respiratory disease syndrome, ARDS)、嚴重低血氧、嚴重酸血症等狀況則應避免使用非侵襲性正壓通氣<sup>5</sup>。若病患使用非侵襲性正壓通氣後，呼氣困難或動脈血氣體分析並未快速改善，也應盡早改使用侵襲性呼吸器，以免因延遲插管導致傷害、甚至死亡<sup>5</sup>。

#### 2. 在使用呼吸器的病患，將鎮靜減到最低<sup>6</sup>

(1) 在使用呼吸器的病患，儘可能避免使用鎮靜劑 (sedatives)，而以其他方式，如藉口頭安慰使病患安心消除疑慮 (reassurance)、給予有疼痛的病患適切止痛、抗精神病藥物 (antipsychotics)。若需使用鎮靜劑，優先使用苯二氮平類 (benzodiazepines) 以外的藥物，如 dexmedetomidine、propofol<sup>7</sup>。

(2) 對於無禁忌症之病患，每日暫停鎮靜劑<sup>8,9</sup>，進行自發性清醒測試 (spontaneous awakening trials) 及自發性呼吸測試 (spontaneous breathing trial)<sup>2-5</sup>，以縮短病患清醒及拔管脫離呼吸器所需時間<sup>6</sup>。

#### 3. 及早病患活動 (mobilization) 及運動 (exercise) 可加速病患拔管脫離呼吸器、縮短住院天數、及增加病患回復獨立生活功能的成功率<sup>7-15</sup>，且可能減少醫療支出<sup>16</sup>。

#### 4. 減少氣管內管充氣囊 (cuff) 上方積聚的分泌物

(1) 對於預期插管使用呼吸器會超過48至72小時的病患<sup>17</sup>，提供聲門下分泌物

引流(subglottic secretion drainage)，可減少呼吸器相關肺炎比率、縮短使用呼吸器使用及加護病房住院天數，但對於醫院住院天數及死亡率並無影響<sup>18</sup>。

- (2)對於原本插管但未使用聲門下分泌物引流裝置之病患，不建議為此而拔管重插管<sup>4</sup>。

## 5.床頭抬高

- (1)將床頭抬高30~45度，能減少病患於平躺接受腸道營養時，產生呼吸器相關肺炎的機會<sup>19</sup>。雖在個別隨機分派試驗的結果不一<sup>19-21</sup>，但統合分析顯示其能顯著減少呼吸器相關肺炎比率<sup>22</sup>；然而目前並無充分資訊顯示是否能減少使用呼吸器天數或死亡率。
- (2)考量將床頭抬高之措施，簡易可行、不須花費且幾乎無任何副作用，本指引建議其為基本措施。

**(二) 良好證據顯示能改善病患結果 (outcomes)，但對於可能風險的資料不夠充分；或可能降低呼吸器相關肺炎比率，但對於使用呼吸器或住院天數或死亡率的影響，資料不夠充分。當醫療院所已充分遵循上述基本常規，但對於肺炎發生率的改善仍有限時，可考慮以下特殊措施 (special approaches)。**

### 1. 選擇性口腔及消化道減菌

(Selective decontamination of the oropharynx and digestive tract)

- (1)對加護病房使用呼吸器的病患，以局部抗生素行選擇性口腔減菌 (selective oral decontamination, SOD) 或以組合式局部、口服、或針劑之抗生素進行選擇性消化道減菌 (selective digestive tract decontamination, SDD)，在一個於荷蘭進行的大規模隨機分派研究中，分別能降低14%及17%的死亡率<sup>23</sup>。惟此策略被未被北美所採納，主因恐怕具抗藥性的細菌(包含困難梭狀芽孢桿菌 (*Clostridium difficile*) 感染)的風險會增加，尤其是在原本院內抗藥性細菌已較高的醫療院所<sup>4</sup>。
- (2)大多數的研究並未指出在選擇性口腔及消化道減菌策略下，短期的抗生素抗藥性會增加<sup>24, 25</sup>，但在原本院內抗藥性細菌已較高的醫療院所，建議還是待未來有相關長時間抗藥性的研究結果發表後，再決定是否採納此策略。

### 2.以氯己定 (chlorhexidine) 進行口腔照顧

以氯己定對使用呼吸器的病患進行口腔照顧，過去已有九篇統合分析進行探討<sup>17, 26-33</sup>。目前看來成效最顯著的是運用在接受心臟手術的病患，能有效預防術後的呼吸道感染：統合分析顯示能降低肺炎的比率達10%~30%；然而對於使用呼吸器和加護病房的住院天數及死亡率則並無顯著影響<sup>17, 34, 35</sup>。至於對於非接受心臟外科手術的病患，以氯己定進行口腔照顧的成效並不一致。



### 3.使用預防性益生菌 (probiotics)

(1)有四篇針對隨機分派研究的統合分析發現益生菌的使用與降低呼吸器相關肺炎間的關聯性：三篇統合分析顯示能降低住院天數及死亡率，其中兩篇又顯示降低加護病房的住院天數<sup>36-38</sup>。然而，預防性使用益生菌並無法降低死亡率<sup>36-39</sup>。

(2)過去曾有數篇敘述病患使用益生菌後導致黴菌血症 (fungemia) 的病例系列報告<sup>40-44</sup>。因此，益生菌不可使用於免疫功能不全或有腸胃道疾病會增加細菌腸道位移(gut translocation) 風險的病患<sup>4</sup>。

### 4.使用超薄聚氨酯氣管內管氣囊 (ultrathin polyurethane endotracheal tube cuffs)

超薄聚氨酯材質之氣囊較傳統氣囊更能緊密貼緊於氣管壁，因此可能減少分泌物滲經氣囊流入肺部。有兩篇研究顯示超薄聚氨酯氣囊能減少呼吸器相關肺炎的比率，但對於其他結果則無顯著影響<sup>45, 46</sup>。

### 5.使用自動控制氣管內管氣囊壓力(automated control of endotracheal tube cuff pressure)

自動控制氣管內管氣囊壓力對於減少吸器相關肺炎比率的效果，在兩篇研究的結果並不一致；此外對於使用呼吸器及住院天數和死亡率均無影響<sup>47, 48</sup>。

### 6.氣管抽吸前滴入生理食鹽水

一個隨機分派試驗於腫瘤科病患發現氣管抽吸前滴入生理食鹽水可降低微生物學確認之呼吸器相關肺炎，但對於臨床診斷之呼吸器相關肺炎及其他病患結果則無影響<sup>49</sup>。

### 7.為接受呼吸器的病患刷牙

一個小型之隨機分派研究顯示刷牙能減少呼吸器相關肺炎比率<sup>50</sup>；但對於四個研究的統合分析顯示其對減少呼吸器相關肺炎比率、使用呼吸器及住加護病房天數、或死亡率均無顯著影響<sup>51</sup>。

**(三) 可能降低呼吸器相關肺炎比率，但充分資訊顯示對於使用呼吸器或住院天數以及死亡率並無影響；或對於呼吸器相關肺炎比率毫無影響。一般不建議採行(generally not recommended)。條列如下<sup>4</sup>：**

- 1.以銀包覆的氣管內管 (silver-coated endotracheal tubes)
- 2.氣動床 (kinetic beds)
- 3.俯臥姿勢 (prone positioning)
- 4.預防壓力性潰瘍 (stress ulcer prophylaxis)
- 5.及早氣管切開術 (early tracheostomy)
- 6.監測剩餘胃容積 (monitoring residual gastric volumes)
- 7.及早非腸道營養 (early parenteral nutrition)

### 三. 術後病人的建議<sup>1</sup>：

手術後院內型肺炎(HAP)的預防：

**(一) 手術後患者預防肺炎，尤其是那些具有術後高風險感染肺炎的患者，應該於術後儘早進行深呼吸和走路。所謂高危患者包括：**

- 1.腹主動脈瘤(abdominal aortic aneurysm)修補術
- 2.胸外科手術或急診手術的患者
- 3.接受全身麻醉(general anesthesia)的病人
- 4.年齡 > 60歲的病人
- 5.完全依賴他人照顧功能狀態的病人如長期臥床
- 6.體重減少 > 10%的病人
- 7.使用類固醇(steroid)治療慢性病的病人
- 8.最近有酒精使用史
- 9.慢性阻塞性肺病(COPD)病史或前一年吸煙的病人
- 10.感覺障礙，有殘餘神經功能缺損的腦血管中風史
- 11.血液中尿素氮(BUN)值偏低 (< 8 mg / dL) 或偏高 (> 22 mg / dL)
- 12.手術前接受 > 4單位血液輸血的病人

**(二) 鼓勵所有術後患者早期進行呼吸控制技巧包含加強深吸氣及腹式呼吸，可避免肺部塌陷適度，另外增加床邊的活動，並且在沒有特定醫療禁忌情況下進行適度活動。對可能產生肺炎之高危患者於術後儘早使用誘發性肺量計 (incentive spirometry)。**

**(三) 對所有術後可能產生肺炎的高危患者常規進行胸部物理治療 (chest physiotherapy) 則無特別推薦意見。**

### 四.呼吸器相關肺炎組合式照護 (VAP bundles)：

#### (一) VAP Bundle簡介

呼吸器相關性肺炎 (ventilator associated pneumonia, VAP) 的發生率從8至28%<sup>42</sup>，造成重症患者高罹病率及死亡率的重要原因。呼吸器相關性肺炎增加呼吸器使用天數，加護病房住院天數、住院天數及死亡率。使用預防性組合式照護目的是降低呼吸器相關性肺炎的發生率和死亡率。

在美國有許多醫院推行組合式感染控制措施 (infection control bundle) 來降低醫療照護相關感染率。為了預防呼吸器相關肺炎，Institute for Healthcare Improvement (IHI) 提出VAP bundle。這是一套基於實證醫學的做法，當這些要

項實施時，本文提出是否可以有效降低呼吸器肺炎的文獻探討。VAP Bundle 的組成要素包含幾個項目：床頭抬高，每日鎮靜藥物中斷、每日評估是否可以拔管、聲門下分泌物抽吸、每日口腔chlorhexidine護理、使用腸道不能吸收的口服抗生素做選擇性消化道的減菌、益生菌使用、手部衛生和氣管導管袖口壓力監測。

## (二) 床頭抬高30~45度

1. 抬高床頭目前有 3 個隨機控制試驗招收 337 名患者<sup>20,21,43</sup>。其中一個試驗報告76% VAP率下降，而其他2個發現VAP發生率沒有差異。值得注意的是，雖然meta-analysis顯示沒有差異，但是細分析仍然發現躺臥時灌食可能會增加噎到的風險。
2. 目前沒有足夠的證據來確定床頭抬高對病程的影響及呼吸器肺炎的發生，但這是一個簡單，小風險，低成本的做法。基於這些潛在好處及減少噎入，仍然是可以運用在臨床照顧中<sup>22</sup>。

## (三) 減少鎮靜藥物的使用

### 1. 減少鎮靜藥物的使用

- (1)減少benzodiazepines類鎮靜藥物使用，利用疼痛控制，安撫，抗精神病藥物或短半衰期藥物的使用(例：propofol)<sup>7</sup>。
- (2)降低肌肉鬆弛劑的使用可以減少呼吸器相關肺炎<sup>44</sup>。

### 2. 在血行動力學穩定的病人每天中斷鎮靜藥物的使用

(spontaneous awakening trials)<sup>8,9</sup>

兩項隨機對照試驗發現，每天鎮靜中斷減少鎮靜藥物總劑量，可以減少平均2~4天機械通氣。第三個臨床試驗發現對機械通氣的持續時間沒有影響，而且有可能使用更高劑量的benzodiazepines。

## (四) 每天評估是否可以脫離呼吸器

1. 在血行動力學穩定的病人每天進行呼吸器脫離的評估 (spontaneous breathing trials)<sup>8</sup>，每天進行spontaneous breathing trials相對於對照組，可以減少2~3天呼吸器的使用。
2. 在血行動力學穩定的病人每天進行呼吸器脫離的評估 (spontaneous breathing trials) 合併中斷鎮靜藥物的使用 (spontaneous awakening trials)<sup>46</sup>
3. 合併呼吸器脫離的評估 (spontaneous breathing trials) 及中斷鎮靜藥物的使用(spontaneous awakening trials) 可以增加病人通過spontaneous breathing trial的機率。

## (五) 聲門下分泌物抽吸及呼吸器管路的照護

### 1. 聲門下分泌物抽吸

- (1) 聲門下分泌物的排出可以減少嗆到的風險，從而降低VAP的發生率。利用特別設計的氣管內導管來提供連續或間歇性聲門下分泌物吸入比標準的氣管導管成本更高，並且不能廣泛使用。可用時，應該用於預期需要 > 48或72小時機械通氣的患者<sup>4</sup>。
- (2) 對13項隨機試驗，2442例患者在內的統計分析評估了聲門下分泌物引流對預防VAP的作用，有12個報導在接受聲門下分泌物吸入的患者中VAP發生率降低；VAP總體風險比為0.55（95% CI: 0.46~0.66）。吸入性聲門下分泌物的使用也與ICU住院時間縮短，機械通氣時間縮短，並增加首次發作VAP的時間。儘管有這些好處，但對ICU死亡率或院內死亡率沒有影響。間歇吸引或連續吸引兩種方法對於VAP發生率降低沒有差別<sup>19</sup>。

### 2. 呼吸器管路的照顧及氣管內管氣囊 (endotracheal tube cuff)

- (1) 管路的更換只有在損壞沒有功能時才需更換，不需要照時間表替換。
- (2) 過去研究顯示氣管內管氣囊壓力低於20 cm H<sub>2</sub>O，是VAP的風險因子。監測氣囊壓力對於呼吸器相關性肺炎的發生率並無差異<sup>37</sup>。
- (3) Polyurethane 材質的氣管內管氣囊使聲門下分泌物不容易穿過氣囊的屏障，跑到下呼吸道。少數研究顯示可以降低VAP發生率，但是其他預後指標仍須大規模研究<sup>35</sup>。
- (4) 含銀的氣管內管Silver-coated endotracheal tubes 可降低氣管內管上的細菌移生及生物膜形成。有一隨機控制研究顯示可降低微生物證實的呼吸器相關性肺炎，但未能降低死亡率<sup>45</sup>。

## (六) 選擇性口腔或消化道減菌

(Selective oral or digestive decontamination)

### 1. 使用chlorhexidine 做口腔護理，減少口腔細菌的叢生

- (1) 呼吸器使用病患由於口腔衛生不佳不易清潔，牙齦牙菌斑在ICU患者中迅速增生。現有文獻顯示在接受機械通氣的患者中使用抗菌液進行定期口腔護理，chlorhexidine是最被廣泛研究的。雖然最佳方案尚未建立，但我們傾向於使用 chlorhexidine 0.12%口服液（每天15 mL，直到拔管後24小時）。
- (2) 一項統合分析顯示chlorhexidine 可降低44% 呼吸器相關性肺炎，但不能降低呼吸器使用天數、住院天數及死亡率<sup>26</sup>。

### 2. 使用腸道不能吸收的口服抗生素做選擇性口腔的減菌：selective decontamination of the oropharyngeal tract (SOD)

### 3. 使用腸道不能吸收的口服抗生素做選擇性消化道的減菌：selective decontamination of the digestive tract (SDD)

- (1)使用選擇性口腔減菌及消化道減菌可降低重症病人產生菌血症的機會，選擇性口腔減菌selective decontamination of the oropharyngeal tract (SOD) 可顯著降低2.9%的第28天死亡率，使用選擇性消化道減菌selective decontamination of the digestive tract (SDD) 可顯著將低3.5% 的第28天死亡率<sup>46</sup>。
- (2)在一項包含36項研究的統合分析研究中，發現選擇性的消化道減菌可顯著下降呼吸器相關性肺炎及死亡率<sup>23</sup>。
- (3)SOD和SDD的相關研究都是在低抗藥性菌株的環境，是否會增加多重抗藥性的細菌的叢生是此策略仍未被廣泛實施的原因。

### (七) 益生菌 (Probiotic)

- 1.在一個統合分析研究顯示，使用益生菌可降低呼吸器相關性預防呼吸器相關性肺炎的產生，但未降低死亡率。但是這篇研究關於預後因子的探討證據品質偏低<sup>47</sup>。
- 2.在一項open-labelled的隨機試驗中，益生菌組發生VAP的平均時間顯著長於對照組（10.4對7.5天）。然而，口咽和胃中潛在病原微生物的根除率在兩組間沒有顯著差異。臨床疑似呼吸器肺炎發生率，抗菌藥物使用，機械通氣時間，死亡率或住院時間在益生菌組並無顯著性的下降<sup>48</sup>。

### (八) 壓力性潰瘍 (stress ulcer) 的預防

- 1.當使用H2阻滯劑 (histamine 2 receptor antagonists)，抗酸劑 (antacid) 或氫離子幫浦阻斷劑 (proton pump inhibitors, PPI)時，胃酸pH增加，目前研究顯示院內型肺炎 (HAP) 及呼吸器相關性肺炎 (VAP) 的發生率增加<sup>49,50</sup>。
- 2.避免使用H2阻滯劑 (Histamine 2 receptor antagonists)，抗酸劑或氫離子幫浦阻斷劑 (PPI) 於壓力性潰瘍預防或低風險患者<sup>49,50</sup>。

## 五、參考文獻

1. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al. Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004;53(RR-3):1-36.
2. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996;335(25):1864-9.
3. Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, et al. A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1997;25(4):567-74.
4. Marelich GP, Murin S, Battistella F, et al. Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;118(2):459-67.
5. Lellouche F, Mancebo J, Joliet P, et al. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(8):894-900.
6. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9607):126-34.
7. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9678):1874-82.
8. Hopkins RO, Spuhler VJ, Thomsen GE. Transforming ICU culture to facilitate early mobility. *Crit Care Clin* 2007;23(1):81-96.
9. Morris PE, Goad A, Thompson C, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008;36(8):2238-43.
10. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med* 2007;35(1):139-45.
11. Morris PE, Griffin L, Berry M, et al. Receiving early mobility during an intensive care unit admission is a predictor of improved outcomes in acute respiratory failure. *Am J Med Sci* 2011;341(5):373-7.
12. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med* 2009;37(9):2499-505.
13. Needham DM, Korupolu R, Zanni JM, et al. Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91(4):536-42.
14. Titsworth WL, Hester J, Correia T, et al. The effect of increased mobility on morbidity in the neurointensive care unit. *J Neurosurg* 2012;116(6):1379-88.
15. Balas MC, Vasilevskis EE, Olsen KM, et al. Effectiveness and safety of the awakening and breathing coordination, delirium monitoring/management, and early exercise/mobility bundle. *Crit Care Med* 2014;42(5):1024-36.
16. Lord RK, Mayhew CR, Korupolu R, et al. ICU early physical rehabilitation programs: financial modeling of cost savings. *Crit Care Med* 2013;41(3):717-24.
17. Klompas M, Speck K, Howell MD, et al. Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174(5):751-61.
18. Muscedere J, Rewa O, Mckechnie K, et al. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011;39(8):1985-91.
19. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999;354(9193):1851-8.
20. Van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, Van Tiel FH, et al. Feasibility and

- effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *Crit Care Med* 2006;34(2):396-402.
21. Keeley L. Reducing the risk of ventilator-acquired pneumonia through head of bed elevation. *Nurs Crit Care* 2007;12(6):287-94.
  22. Alexiou VG, Ierodiakonou V, Dimopoulos G, et al. Impact of patient position on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 2009;24(4):515-22.
  23. Liberati A, D'amico R, Pifferi S, et al. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD000022.
  24. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, et al. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13(4):328-41.
  25. Van Der Meer JW, Vandenbroucke-Grauls CM. Resistance to selective decontamination: the jury is still out. *Lancet Infect Dis* 2013;13(4):282-3.
  26. Chan EY, Ruest A, Meade MO, et al. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334(7599):889.
  27. Chlebicki MP, Safdar N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2007;35(2):595-602.
  28. Pileggi C, Bianco A, Flotta D, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied antimicrobial or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units. *Crit Care* 2011;15(3):R155.
  29. Labeau SO, Van De Vyver K, Brusselaers N, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011;11(11):845-54.
  30. Tantipong H, Morkchareonpong C, Jaiyindee S, et al. Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(2):131-6.
  31. Li J, Xie D, Li A, et al. Oral topical decontamination for preventing ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect* 2013;84(4):283-93.
  32. Shi Z, Xie H, Wang P, et al. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD008367.
  33. Silvestri L, Weir I, Gregori D, et al. Effectiveness of oral chlorhexidine on nosocomial pneumonia, causative micro-organisms and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anestesiol* 2014;80(7):805-20.
  34. Deriso AJ, 2nd, Ladowski JS, Dillon TA, et al. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest* 1996;109(6):1556-61.
  35. Segers P, Speekenbrink RG, Ubbink DT, et al. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(20):2460-6.
  36. Siempos I, Ntaidou TK, Falagas ME. Impact of the administration of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010;38(3):954-62.
  37. Liu KX, Zhu YG, Zhang J, et al. Probiotics' effects on the incidence of nosocomial pneumonia in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012;16(3):R109.
  38. Barraud D, Bollaert PE, Gibot S. Impact of the administration of probiotics on mortality in critically ill adult patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2013;143(3):646-55.
  39. Petrof EO, Dhaliwal R, Manzanares W, et al. Probiotics in the critically ill: a systematic review of the randomized trial evidence. *Crit Care Med* 2012;40(12):3290-302.

40. Lherm T, Monet C, Nougier B, et al. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002;28(6):797-801.
41. Munoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2005;40(11):1625-34.
42. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, et al. *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. *Clin Infect Dis* 2004;38(1):62-9.
43. Cassone M, Serra P, Mondello F, et al. Outbreak of *Saccharomyces cerevisiae* subtype *boulardii* fungemia in patients neighboring those treated with a probiotic preparation of the organism. *J Clin Microbiol* 2003;41(11):5340-3.
44. Graf C, Gavazzi G. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in an immunocompromised patient not treated with *Saccharomyces boulardii* preparation. *J Infect* 2007;54(3):310-1.
45. Lorente L, Lecuona M, Jimenez A, et al. Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(11):1079-83.
46. Poelaert J, Depuydt P, De Wolf A, et al. Polyurethane cuffed endotracheal tubes to prevent early postoperative pneumonia after cardiac surgery: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(4):771-6.
47. Valencia M, Ferrer M, Farre R, et al. Automatic control of tracheal tube cuff pressure in ventilated patients in semirecumbent position: a randomized trial. *Crit Care Med* 2007;35(6):1543-9.
48. Nseir S, Zerimech F, Fournier C, et al. Continuous control of tracheal cuff pressure and microaspiration of gastric contents in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(9):1041-7.
49. Caruso P, Denari S, Ruiz SA, et al. Saline instillation before tracheal suctioning decreases the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2009;37(1):32-8.
50. Yao LY, Chang CK, Maa SH, et al. Brushing teeth with purified water to reduce ventilator-associated pneumonia. *J Nurs Res* 2011;19(4):289-97.
51. Alhazzani W, Smith O, Muscedere J, et al. Toothbrushing for critically ill mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials evaluating ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2013;41(2):646-55.





## 重點提要

院內型肺炎及呼吸器相關肺炎之經驗性抗生素選擇，經評估多重抗藥性風險高低及病人嚴重度和死亡風險，可選擇單方或是合併兩種抗綠膿桿菌抗生素使用。近年多重抗藥性桿菌如鮑氏不動桿菌肺炎和碳青黴烯類 (carbapenem) 抗藥細菌增多且治療困難，建議可考慮靜脈注射合併吸入多粘菌素類 (polymyxin, e.g. colistin) 抗生素治療。最新研究顯示抗生素療程可以縮短為七日不影響預後，且可減少後續多重抗藥性菌種感染的機會。目前降階則建議在藥物敏感測試結果確定後再評估調整並降階抗生素。

主編：張峰義，陳堯生 / 副編：梁信杰，劉偉倫

### 3-6-1 院內型肺炎及呼吸器相關肺炎 之經驗性抗生素治療

對於院內型肺炎 (hospital acquired pneumonia, HAP) 及呼吸器相關肺炎 (ventilator associated pneumonia, VAP) 之經驗性抗生素選擇，必須依據病人臨床狀況以及該醫療院所或單位的相關流行病學資料來決定，需考慮的因素包括病人是否有多重抗藥性細菌感染的可能 (相關風險詳見表 3.6.1.1)，該醫療院所或單位最常見的菌株及其藥物敏感性分布情形，以及病況的危急程度等。綜合這些因素我們作出以下建議 (詳細抗生素使用建議請參見表 3.6.1.2)：

#### 一、若多重抗藥性細菌感染的風險較低，我們建議選擇單一抗綠膿桿菌的抗生素作經驗性治療<sup>1, 2</sup>

- (一)可能感染多重抗藥性細菌之危險因子請參見表3.6.1.1。
- (二)若是該單位常見退伍軍人菌桿菌 (*Legionella pneumophila*) 感染，可考慮加上抗退伍軍人菌之抗生素使用 (如macrolides, fluroquinolones)。

#### 二、若病人之血行動力學狀況 (hemodynamic status) 不穩定、短期死亡風險高、或是多重抗藥性微生物感染風險高，則建議可合併使用兩種不同類別的抗綠膿桿菌抗生素使用<sup>1, 2</sup>

- (一)2016年有一篇針對呼吸器相關肺炎之隨機對照試驗 (randomized controlled trial) 所作之系統性回顧 (systematic review) 發現，不管經驗性療法使用單一或合併兩種抗生素，不論在死亡率、治癒率、或是副作用發生率上都沒有統計學上的差異<sup>3</sup>。然而，這篇文章所納入的隨機對照試驗

裡，均已排除血行動力學狀況不穩定的病人以及多重抗藥性細菌感染風險高的病人。因此若是遇到這類的病人時，需端視個別臨床狀況及當地流行病學資料斟酌選擇單一或合併抗生素治療。

- (二) 避免廣泛使用多黏菌素 (colistin) 作為經驗性治療，應儘量限於多重抗藥性風險極高的病人、之前曾培養出多重抗藥鮑氏不動桿菌的病人、或之前曾培養出碳青黴烯 (carbapenem) 抗藥性細菌的病人使用。<sup>1,2</sup>
- (三) 由於抗甲氧西林金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 感染比例在台灣並不算高，我們不建議例行性給予治療抗 MRSA 之抗生素。但若是病人之前曾培養出 MRSA，或是該醫療單位 MRSA 菌感染的風險較高時，可考慮經驗性加上治療 MRSA 的藥物。

表 3.6.1.1 感染多重抗藥性細菌肺炎之危險因子<sup>1,2</sup>

- 肺炎併敗血性休克
- 肺炎併急性呼吸窘迫症
- 發生肺炎前曾因急性腎衰竭洗腎
- 之前檢驗有多重抗藥性細菌移生
- 結構性肺病變 (如支氣管擴張等)
- 90 天內接受過靜脈滴注型抗生素治療

表 3.6.1.2 經驗性抗生素使用建議

臨床狀況及風險評估	建議之抗生素
血行動力學狀況穩定且多重抗藥性細菌感染風險較低	<p><u>以下抗綠膿桿菌抗生素擇一使用</u></p> <p>Piperacillin/tazobactam 4.5 g IV q6h</p> <p>Ceftazidime 2 g IV q8h</p> <p>Cefepime 2 g IV q8h</p> <p>Imipenem 500 mg IV q6h</p> <p>Meropenem 1 g IV q8h</p> <p>Levofloxacin 750 mg IV qd</p> <p>Ciprofloxacin 400 mg IV q8h</p> <p>Cefoperazone/sulbactam 4 g q12h</p>

臨床狀況及風險評估	建議之抗生素
<p>血行動力學狀況不穩定或多重 抗藥性細菌感染風險較高</p>	<p><u>合併選用以下兩種不同類別的抗綠膿桿菌抗生素</u>                      Piperacillin-tazobactam 4.5 g IV q6h                      Ceftazidime 2 g IV q8h                      Cefepime 2 g IV q8h                      Imipenem/cilastatin sodium 500 mg IV q6h                      Meropenem 1 g IV q8h                      Cefoperazone/sulbactam 4 g q12h                      +                      Levofloxacin 750 mg IV q24h                      Ciprofloxacin 400 mg IV q8h                      Amikacin 15-20 mg/kg IV q24h                      Gentamicin 5-7 mg/kg IV q24h                      Colistin 5 mg/kg IV 給予一劑後，                      2.5 mg×(1.5×CrCl+30) IV q12h</p>
<p>抗甲氧西林金黃色葡萄球菌 (MRSA)感染風險高</p>	<p><u>依上述情形治療並加上下列其中一種抗生素</u>                      Vancomycin 25-30 mg/kg 給予一劑後，                      15 mg/kg IV q8-12h                      Teicoplanin 6-12 mg/kg IV q12h 給予3劑後，                      6-12 mg/kg IV qd*                      Linezolid 600 mg IV q12h</p>

\* 病況嚴重、深部感染、或是該醫療單位細菌對醣肽類 (glycopeptides) 抗生素的最小抑制濃度 (minimum inhibitory concentration) 偏高時，可考慮給予高劑量 (12 mg/kg/day) 的壁黴素 (teicoplanin) 治療。

## 3-6-2 院內型肺炎及呼吸器相關肺炎 之已知病原菌抗生素治療

(詳細的抗生素使用建議見表 3.6.2.1)

### 一、如何治療綠膿桿菌引起之院內型肺炎/呼吸器相關肺炎?

若是病人的血行動力學狀況穩定，我們建議依據藥物敏感試驗給予單一有效的抗生素。若是病人的血行動力學狀況不穩定，可以考慮合併給予兩種有效的抗生素治療<sup>1</sup>。

### 二、如何治療鮑氏不動桿菌引起之感染肺炎/ 呼吸器相關肺炎?

- (一) 若是病人的血行動力學狀況穩定，且非多重抗藥之鮑氏不動桿菌感染，我們建議依據藥物敏感試驗給予單一有效的抗生素<sup>1</sup>。
- (二) 若是病人的血行動力學狀況不穩定，或是多重抗藥鮑氏不動桿菌感染只對多粘菌素類(polymyxin, e.g. colistin) 的抗生素有效，我們建議給予靜脈注射加上吸入使用的多粘菌素治療<sup>1</sup>，並且可以考慮加上額外靜脈注射的 imipenem/cilastatin、meropenem、或是ampicillin/sulbactam<sup>4</sup>。有一篇隨機對照試驗研究指出合併使用碳青黴烯類(carbapenem) 的抗生素治療對於碳青黴烯類抗藥微生物感染之預後沒有幫助，但該篇研究中鮑氏不動桿菌的最小抑制濃度偏高，且不是完全針對肺炎所設計，因此仍需更進一步的資料佐證<sup>5</sup>。

### 三、如何治療碳青黴烯類抗藥 (Carbapenem-resistant) 細菌感染引起之肺炎或呼吸器相關肺炎?

大多數碳青黴烯類抗藥(carbapenem-resistant)細菌只對多粘菌素類(polymyxins) 抗生素有效，因此若是病人的血行動力學狀況穩定，我們建議靜脈注射加上吸入使用的多粘菌素治療<sup>1,2</sup>。若是病人的血行動力學狀況不穩定，我們建議靜脈注射加上吸入使用的多粘菌素治療，並且可以考慮加上額外靜脈注射的 imipenem/cilastatin或是meropenem。有一篇隨機對照試驗研究指出合併使用碳青黴烯類的抗生素治療對於碳青黴烯類抗藥微生物感染之預後沒有幫助，但該篇研究主要的致病菌是鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*)，且不是完全針對肺炎所設計，因此仍需更進一步的資料佐證<sup>5</sup>。

表 3.6.2.1 針對性抗生素使用建議

病原菌	建議之抗生素
<b>綠膿桿菌</b>	
血行動力學狀況穩定	依據藥物敏感試驗選擇抗生素
血行動力學狀況不穩定	單一抗生素治療 兩種抗生素合併治療
<b>鮑氏不動桿菌</b>	
血行動力學狀況穩定且非多重抗藥	Ampicillin/sulbactam 3 g IV q6h Imipenem/cilastatin <sup>a</sup> sodium 500 mg IV q6h Meropenem <sup>a</sup> 1 g IV q8h
血行動力學狀況不穩定或是只對多粘菌素類抗生素有效	Colistin 5 mg/Kg IV 給予1劑後， 2.5 mg × (1.5 × CrCl + 30) IV 分為q12h 給予 +/- Imipenem/cilastatin sodium <sup>a</sup> 500 mg IV q6h 或 Meropenem <sup>a</sup> 1 g IV q8h 或 Ampicillin/sulbactam 3 g IV q6h + 合併吸入(adjunctive inhaled) colistin <sup>b</sup> 每日劑量 1.25-15MIU 分為q8-12h，每次劑量以5mL無菌生理食鹽水稀釋
<b>碳青黴烯類抗藥之細菌 (Carbapenem-resistant bacteria)</b>	
血行動力學狀況穩定	Colistin 5 mg/kg IV 給予一劑後， 2.5 mg × (1.5 × CrCl + 30) IV 分為q12h 給予 +/- Imipenem/cilastatin sodium <sup>a</sup> 500 mg IV q6h 或 Meropenem 1 g IV q8h <sup>a</sup> 或 Ampicillin/sulbactam 3 g IV q6h + 合併吸入(adjunctive inhaled) colistin <sup>b</sup> 每日劑量 1.25-15MIU 分為q8-12h，每劑量以5mL無菌生理食鹽水稀釋
血行動力學狀況不穩定	Colistin 5 mg/kg IV 給了一劑後，2.5 mg × (1.5 × CrCl + 30) IV q12h +/- Imipenem/cilastatin sodium 500 mg IV q6h 或 Meropenem 1 g IV q8h + 合併吸入 (adjunctive inhaled) colistin <sup>b</sup> 每日劑量 1.25-15MIU 分為q8-12h，每劑量以5mL無菌生理食鹽水稀釋

CrCl: Creatinine clearance 肌酸酐清除率

a. 碳青黴烯類抗生素 (carbapenems) 可考慮延長注射時間 (extended infusion)

b. 吸入使用之 colistin 劑量: 1 vial colimycin = 66.8mg colistin base = 2MIU

## 四、治療時間及降階治療建議

肺炎類別	治療時間
院內型肺炎 呼吸器相關肺炎	7天

### (一)院內型肺炎及呼吸器相關肺炎

有兩篇針對多個隨機對照試驗研究的整合分析發現，7天的抗生素治療呼吸器相關肺炎相較於更長時間的治療對預後並沒有差別，且有較不會造成後續抗藥性微生物的感染；但若是治療非葡萄糖發酵之革蘭式陰性菌(如綠膿桿菌或鮑氏不動桿菌等)引起的肺炎，只給予7天治療可能會有較高的復發率<sup>7, 8</sup>。因此我們建議在一般情況下給予7天的抗生素治療，但仍需根據感染菌種、病人是否有免疫不全疾病、病人是否有結構性肺病變、一開始使用的經驗性抗生素是否有效、以及其他的臨床狀況來調整治療時間<sup>2</sup>。

降階治療與否對於院內型肺炎的預後好壞仍有爭議，有一篇隨機對照試驗顯示對預後無統計學上的差異，而其他回溯性的研究則顯示預後有好有壞<sup>1, 9</sup>。然而依據現有的證據，配合抗生素管理計畫的原則，我們還是建議在藥物敏感測試結果確定之後給予降階治療。

## 五、參考文獻

1. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63(5):e61-e111.
2. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017;50(3).
3. Arthur LE, Kizor RS, Selim AG, et al. Antibiotics for ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD004267.
4. Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, et al. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(1):22-32.
5. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18(4):391-400.
6. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Samonis G, et al. Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51(1):1-9.
7. Pugh R, Grant C, Cooke RP, et al. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(8):CD007577.
8. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, et al. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013;144(6):1759-67.
9. Souza-Oliveira AC, Cunha TM, Passos LB, et al. Ventilator-associated pneumonia: the influence of bacterial resistance, prescription errors, and de-escalation of antimicrobial therapy on mortality rates. *Braz J Infect Dis* 2016;20(5):437-43.

# 第四章

## 兒童肺炎







## 重點提要

兒童肺炎指引內容分為流行病學、經驗性治療(細分為住院準則、門診治療、住院治療)，及已知病原菌之治療。提供六個表格，分別敘述住院準則，呼吸窘迫的徵象，門診病患經驗性口服抗生素治療，住院病人經驗性抗生素治療，已知病原菌之抗生素治療，及抗生素治療之建議劑量。流行病學增加肺炎鏈球菌疫苗接種後的情況及致病原改變，經驗性治療增加住院準則並分門診及住院的治療，已知病原菌之治療則根據新的臨床與實驗室標準協會(Clinical and Laboratory Standards Institutes, CLSI)的判讀標準來制定。與國外不同處在於流行病學，經驗性治療強調典型與非典型肺炎選擇藥物的不同。

主編：劉清泉 / 副編：黃玉成

## 4-1 流行病學

在過去的這二十年裡，發展中國家和新興工業化國家的兒童社區型肺炎(community acquired pneumonia, CAP)的病因產生了顯著的改變<sup>1</sup>。在眾多造成影響的因素中，b型流感嗜血桿菌結合型疫苗(*Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine, HibCV)和肺炎鏈球菌結合型疫苗(pneumococcal conjugate vaccine, PCV)這兩種疫苗的上市使用是不能被忽略的<sup>2, 3</sup>，特別是在已經將上述兩種疫苗納入常規疫苗接種時程的國家。

在台灣結合型疫苗的演進歷程中，b型嗜血桿菌結合型疫苗於1996年首次引進市場供自費接種，而DTaP-Hib-IPV五合一疫苗自2010年起被列入幼兒常規疫苗接種。至於肺炎鏈球菌結合型疫苗，則是在2005年和2011年分別推出自費7價(PCV7)和13價的肺炎鏈球菌結合型疫苗(PCV13)在台上市。根據衛生福利部疾病管制署傳染病防治諮詢會預防接種組的建議，台灣於2013年開始優先針對出生滿2歲至5歲的幼童實施PCV13公費接種計畫，並自2014年擴增提供滿1歲至5歲的幼兒公費接種PCV13。從2015年起PCV13被列入幼兒常規疫苗接種政策，採「2+1」的時程於出生滿2、4個月時各接種一劑基礎劑，滿1歲時再接種一劑追加劑。

儘管針對b型嗜血桿菌以及肺炎鏈球菌的預防接種規劃日益完善，台灣的全國傳染病監視報告(National Notifiable Disease Surveillance System, NNDSS)直到1999年和2007年才分別納入侵襲性b型嗜血桿菌感染症和侵襲性肺炎鏈球菌感染症(invasive pneumococcal disease, IPD)的監控，以致我們仍然缺乏對於兒童社區型肺炎病因的完整流行病學資料。迄今為止，有兩項關於造成肺炎的細菌和病毒的本土研究：一項是在2001年至2002年之間尚未引進肺炎鏈球菌疫苗的時期針對一間醫學中心肺炎住院病童進行的調查<sup>4</sup>，另一項是由台

灣小兒感染症聯盟（Taiwan Pediatric Infectious Disease Alliance，TPIDA）主持，在2010年11月至2013年9月期間針對八間醫學中心的肺炎住院病童做的調查（PCV13公費接種計畫始於2013年3月，此研究收案至公費接種計畫開始實施後的6個月就結束）<sup>5</sup>。在尚未全面公費施打肺炎鏈球菌疫苗前，肺炎鏈球菌佔前一項研究中209例兒童社區型肺炎病例的41.1%，佔後一項研究中1032例兒童社區型肺炎病例的31.6%。與西方國家不同，黴漿菌肺炎（mycoplasmal pneumonia）在未滿19歲台灣兒童的患病率似乎較高（分別佔上述兩項研究中36.8%<sup>4</sup>和22.6%<sup>5</sup>的病例）。值得注意的是，之前的研究指出在台灣大約12至23%的黴漿菌對巨環黴素類（macrolide）抗生素是有抗藥性的<sup>6,7</sup>。

在全面公費常規接種b型嗜血桿菌結合型疫苗（現併入DTaP-Hib-IPV五合一疫苗）和PCV13的情況下，病毒性的病原體可能逐漸成為造成嬰兒和學齡前兒童社區型肺炎的主要原因，而黴漿菌感染的比例則隨著年齡增加而上升<sup>8,9</sup>。台灣自2015年開始全國幼兒常規接種PCV13，在三年後的今天要評估PCV13接種對台灣兒童社區型肺炎病因的長期影響可能還為時過早。然而，根據其他已常規接種PCV13多年的國家的經驗，我們也許可以假設病原體之間的消長也會出現類似的變化。針對本土流行病學的進一步研究將可以幫助我們更好地處理兒童社區型肺炎。

## 4-2 兒童肺炎經驗性治療

### 一、病人評估及住院準則

截至目前為止，還沒有一個經過驗證的評分系統能夠有效地預測得到肺炎的兒童是否必須住院治療。然而多數的專家以及學會團體都會建議，只要得到肺炎的兒童或嬰兒發生呼吸窘迫都應該要住院治療（見表4.1及表4.2）。兒童所謂的毒性病容（toxic appearance）是一種需要經驗輔助判斷的臨床描述。這種描述雖然屬於主觀認定，也沒有很精確的定義，但某些特定的症狀及徵象可以提醒臨床醫師毒性病容的存在，其中包含膚色的異常變化（如蒼白、發紺等）、倦怠缺乏活力、無法安撫的躁動不安、意識改變或認知障礙、持續過速或過慢的心跳呼吸，或是末梢微血管回沖時間延長。若是兒童出現毒性病容，暗示著即將發生失衡的生理代償，所以如同表4.1中列出的其他條件，毒性病容一般被視為兒童肺炎接受住院治療的適應症<sup>10</sup>。在眾多的臨床指標當中，低血氧症（hypoxemia）目前已確立是造成兒童呼吸道疾病預後較差的危險因子，因此我們建議得到肺炎的兒童應該要測量血氧飽和濃度。過去的研究顯示，得到非嚴重肺炎（此指在未合併下胸壁凹陷、或年齡未滿兩個月大呼吸速率超過每分鐘60次、或大於兩個

月大呼吸速率超過每分鐘50次)的兒童，若是初次測得的血氧飽和濃度就小於90%，幾乎可以預期該病童的院外抗生素治療會失敗<sup>11</sup>。目前普遍共識認為過去身體健康的兒童得到社區型肺炎時，若在未給氧氣的情況下血氧飽和濃度低於90%，該病童應該住院接受治療；然而有其他的意見認為兒童的血氧飽和濃度若是低到93%就應該住院治療<sup>12</sup>。

病童若有潛在的疾病或共病症 (comorbidity) 也是併發肺炎的危險因子之一。已經有眾多的研究顯示住院治療肺炎的兒童中相當比例的病人有潛在的共病症：如免疫系統疾病、血液系統疾病、心臟疾病，或慢性肺部疾病<sup>13, 14</sup>。由於肺炎往往造成原本的潛在疾病惡化，反之亦然；因此我們建議要更謹慎地評估這一類病童住院治療的需求。

較小的年齡也是增加肺炎嚴重度及住院需求的危險因子。先前的研究嘗試找出得到嚴重肺炎的兒童中哪些族群以口服抗生素治療後會失敗，他們發現兒童的年齡是最重要的臨床預測指標之一(尤其是當兒童的年齡不到六個月大時差異更為顯著)<sup>15</sup>。基於上述治療失敗的風險以及幼兒感染肺炎時較有機會產生合併症，我們建議若是懷疑未滿六個月大的嬰兒得到細菌性社區型肺炎時應住院接受治療<sup>16</sup>。

此外，兒童若有脫水、嘔吐無法進食，或是無法吞食口服藥物等狀況時也應該考慮住院治療。兒童若接受院外口服抗生素治療後病情沒有明顯進步或者進一步惡化出現呼吸窘迫，也會需要住院治療。再者，若病童有心理社會、家庭或經濟層面等問題，導致醫囑遵從性不佳或者無法按時回診追蹤，那麼這樣的病童也應該住院接受治療<sup>10</sup>。

## 二、兒童社區型肺炎門診治療建議 (表4.3)

兒童感染社區型肺炎時，門診治療的首選藥物為amoxicillin<sup>17-22</sup>。考量到肺炎鏈球菌可能的抗藥性，建議劑量為amoxicillin (90 mg/kg/day 分一天2~3次給予)<sup>17, 23, 24</sup>。替代藥物可選擇amoxicillin/clavulanate或第二代cephalosporin。若為嚴重penicillin過敏，則選用levofloxacin, moxifloxacin或linezolid代替<sup>17, 18, 25, 26</sup>。學齡期之兒童(≥5歲)，若懷疑致病菌為非典型細菌，則建議使用macrolide作為經驗性用藥 (macrolide的選擇列在表4.3)<sup>17, 18, 25</sup>。

當病人的感染原因無法判定為典型或非典型細菌感染時，是否同時併用β-lactam和macrolide治療目前尚無定論。某一回溯性研究顯示：對於在門診接受社區型肺炎治療的學齡期以上兒童，同時給予β-lactam及macrolide合併治療可以降低治療失敗率，但在學齡前期兒童則無此現象<sup>27</sup>。另2017年有一前瞻性實驗，研究臨床治療失敗率與非典型細菌 (包括黴漿菌(*M. pneumoniae*)、肺炎披衣菌(*C. pneumoniae*)和鸚鵡熱披衣菌(*C. trachomatis*)) 造成的急性感染之間的關係。其受試對象為年紀2~59個月的兒童，受試兒童全部以amoxicillin作為經驗性治療之藥物。結果發現：不管後來是否證實為非典型細菌感染，在治療第2天與第5天

之治療失敗率與替換amoxicillin之機率，並無統計上顯著差異。該作者因此建議對於年齡2~59個月大門診治療之社區型肺炎病人，不需要經驗性使用non-β-lactam抗生素作為第一線用藥<sup>28</sup>。由上述研究歸納，經驗性的使用β-lactam/macrolide合併治療，在5~18歲兒童可能是有好處的，但在5歲以下幼兒則較無證據顯示合併治療的好處。

關於治療時間，雖然10天抗生素的療程是最為廣泛被研究與接受的，但新的證據顯示，使用較短的療程可能一樣有效。有統合分析研究發現，3天的療程效果並不差於5天<sup>29, 30</sup>。不過該分析原始研究對象皆是以WHO肺炎定義作為診斷，並無加上胸部X光證明，所以可能有些兒童實際上為病毒性肺炎。另一在以色列做的前瞻性研究，則發現以高劑量的amoxicillin（80 mg/kg/day）治療門診社區型肺炎之兒童，5天的療程效果不亞於傳統10天，但3天的療程則會導致高失敗率<sup>31</sup>。綜合以上，建議以5~10天抗生素作為門診社區型肺炎病人之治療時間。

### 三、兒童社區型肺炎住院治療建議 (表4.4)

由於學齡前的兒童感染社區型肺炎時，多數是病毒性感染引發的肺炎，這一類的病人不應常規使用抗生素治療<sup>32</sup>，然而當病人因被懷疑細菌性感染所引發的肺炎而住院時，因為疾病病情較為嚴重，因此仍建議使用針劑的抗生素治療，以確保病人能夠有足夠的抗生素血液治療濃度來殺菌，經驗性抗生素治療應涵蓋大部份會引起下呼吸道感染的細菌，而抗生素的使用也要針對本土微生物流行病學來調整，才能夠更針對社區型肺炎的致病菌做治療。在尚未全面施打肺炎鏈球菌疫苗的時代，肺炎鏈球菌是引發兒童社區型肺炎最常見的細菌，若未能妥善的治療也較容易合併嚴重的併發症<sup>4, 33, 34</sup>。Penicillin G是針對肺炎鏈球菌最窄效但也是最有效的抗生素，針對penicillin具有感受性（susceptible）或中間性感受性（intermediate susceptible）的肺炎鏈球菌仍建議使用高劑量penicillin G（400,000 U/kg/day，每4-6小時給予）或ampicillin（150-200 mg/kg/day，每6小時給予）為治療的首選藥物。

台灣在2013年針對2歲至5歲的兒童全面公費補接種一劑13價肺炎鏈球菌結合型疫苗（PCV13）之後，該年齡層兒童的侵襲性肺炎鏈球菌感染症（invasive pneumococcal disease, IPD）發生率從2011至2012年（補接種疫苗前）的每十萬人年22.8個個案下降至2013年（疫苗補接種當年度）的每十萬人年11.9個個案。隨著PCV13的公費補接種在2014年向下擴大至當年度1歲以上的兒童，該新增族群（1歲至2歲的兒童）的IPD發生率也從2013年的每十萬人年11.4個個案，下降至2014年每十萬人年7.1個個案<sup>35</sup>。在2009至2014年之間，血清型19A一直都是未滿5歲兒童IPD中最常見的血清型<sup>36, 37</sup>，但在實施PCV13的公費補接種後，可觀察到血清型19A相關的IPD發生率從2011至2012年間的每十萬人年的12.9個個案下降到2013年的每十萬人年的6.0個個案<sup>36</sup>。在開始PCV13接種之後，PCV13無法涵蓋的血清型如23、13和35相關的IPD個案陸續增加，意味著血

清型置換現象 (serotype replacement phenomenon) 的出現，而整體來說IPD的發生率是持續下降的。考量到血清型19A肺炎鏈球菌仍是目前疫苗施打後突破性感染最常見的血清型，以及它高度抗藥性的特質，臨床醫師必須視情況使用ceftriaxone或cefotaxime作經驗性抗生素治療，因為就對penicillin有抗藥性的菌株而言，penicillin在體外試驗 (*in vitro*) 的治療效果不如ceftriaxone或cefotaxime<sup>38</sup>。

台灣自2010年開始便將包含了b型流感嗜血桿菌結合型疫苗在內的五合一疫苗 (DTaP-Hib-IPV) 納入幼兒常規疫苗接種。根據疾管署全國傳染病監視報告 (National Notifiable Disease Surveillance System, NNDSS) 顯示，自2005年起每年台灣本土的侵襲性b型嗜血桿菌感染症通報個案都小於20例，由此可見b型嗜血桿菌已不再是引發兒童侵襲性感染或社區型肺炎常見的致病菌<sup>4</sup>。但是就無法分型的流感嗜血桿菌 (non-typeable *H. influenzae*, NTHi) 而言，雖然它較少在一般正常兒童身上引起肺炎，但是對有慢性肺部疾病或阻塞性肺病變的兒童，就有可能引起嚴重的下呼吸道感染，而當NTHi可能是病童肺炎的致病原時，由於台灣的NTHi多數帶有可分解乙內醯胺 ( $\beta$ -lactam) 的分解酶 ( $\beta$ -lactamase)<sup>39</sup>，因此在抗生素的使用上就需要用到第二代的頭孢子素 (2<sup>nd</sup> generation cephalosporin如cefuroxime或cefaclor) 或者是 $\beta$ -lactam合併 $\beta$ -lactamase inhibitor類的抗生素 (如ampicillin/sulbactam或amoxicillin/clavulanate)。

黴漿菌是台灣兒童社區型肺炎第二常見的致病細菌<sup>40</sup>，但是大部份的文獻報導多著重在學齡兒童的症狀表現。之前的研究指出因肺炎住院的學齡兒童接受 $\beta$ -lactam加上巨環黴素 (macrolide) 的合併治療比起單獨使用 $\beta$ -lactam治療的兒童住院天數較短，但14天內再次住院的機率與單獨使用 $\beta$ -lactam治療的兒童差不多<sup>41</sup>。在學齡前的兒童使用 $\beta$ -lactam合併macrolide的治療並不會有明顯的好處，而且可能會增加醫療費用<sup>42</sup>。從2010年1月至2012年6月，美國學者Williams在美國三間兒童醫院做了一份以族群為基礎的多中心前瞻性研究，在此份研究當中他比較了單獨使用 $\beta$ -lactam以及同時併用 $\beta$ -lactam和macrolide這兩種治療方式對兒童社區型肺炎住院天數的影響。在這項研究中單獨使用 $\beta$ -lactam的組別有1019位兒童，同時併用 $\beta$ -lactam及macrolide的組別有399位兒童，而兩組的住院天數並沒有統計上顯著的差異。雖然說此篇研究的兒童平均年齡偏小 (年齡中位數：27個月大，四分位距12~69個月大)，作者仍認為對因社區型肺炎住院的兒童經驗性地同時併用 $\beta$ -lactam和macrolide並沒有優於單獨使用 $\beta$ -lactam<sup>43</sup>。雖然根據國外的文獻資料顯示，兒童社區型肺炎的住院病患不應該常規性地以同時併用 $\beta$ -lactam和macrolide做為經驗性療法，但就台灣小兒感染症臨床試驗聯盟(TPIDA)所做的兒童社區型肺炎研究顯示，雖然五歲以上的兒童是黴漿菌肺炎發生率較高的年齡層，但五歲以下兒童得到黴漿菌肺炎時，卻會比五歲以上的兒童有較長的住院天數、較高的比例需要加護病房照顧，甚至於較多的合併症<sup>40</sup>，因此雖然五歲以下兒童並不建議常規使用macrolide做為經驗性

治療，但仍應謹慎評估病人可能的致病菌，對於可能的黴漿菌肺炎仍經積極的治療，以減少相關併發症的產生。

由於細菌性肺炎與非典型肺炎在臨床表現上有相當的重疊，所以針對懷疑為細菌性社區型肺炎的兒童，如果沒有臨床、實驗室或影像學證據可與非典型社區型肺炎做明確的區分，則可合併使用乙內醯胺（ $\beta$ -lactam）類抗生素加上巨環黴素（macrolide）類抗生素作為經驗性處方予以治療，之後視臨床證據再做調整。

## 4-3 兒童肺炎已知病原菌之治療

（表 4.5, 4.6）

雖然針對得到社區型肺炎的兒童做的血液培養很少能分離出致病菌<sup>44</sup>，但是為了防止致病菌產生抗藥性，一旦血液培養有長菌而抗生素敏感試驗也有結果，必須盡快根據其結果調整原本的抗生素治療<sup>45</sup>。

根據2008年版本臨床與實驗室標準協會（Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI）的準則，針對肺炎鏈球菌（*Streptococcus pneumoniae*）引發的非腦膜炎疾病，盤尼西林（penicillin）的最低抑菌濃度（minimal inhibitory concentration, MIC）標準已更改為：MIC  $\leq 2$   $\mu\text{g/mL}$ 時屬於對penicillin有感受性（susceptible）的菌株，MIC = 4  $\mu\text{g/mL}$ 為中度抗藥性（intermediate）菌株，而MIC  $\geq 8$   $\mu\text{g/mL}$ 時屬於對penicillin有抗藥性（resistant）的菌株<sup>46</sup>。台灣疾病管制署從2007年開始監測侵襲性肺炎鏈球菌感染症（invasive pneumococcal disease, IPD），若以上述CLSI準則不分年齡層檢視其中造成IPD的菌株，就非腦膜炎（non-meningitis）疾病的標準來說，對penicillin有抗藥性的IPD菌株比例從2008年的6.4%來到了2016年的1.9%<sup>47</sup>。對於其他經常使用於兒童肺炎鏈球菌感染的抗生素如amoxicillin及cefotaxime等藥物，這些造成IPD的菌株對其具感受性的比例也在2012年之後有上升的趨勢<sup>47</sup>。台灣從2013年開始13價肺炎鏈球菌結合型疫苗（PCV13）的公費補接種計畫，抗藥性肺炎鏈球菌的比例下降似乎與涵蓋在PCV13內具高度抗藥性的血清型19A減少有關。從開始監測IPD以來，這些菌株中對fluoroquinolone或vancomycin有抗藥性的比例一直很低。在接種肺炎鏈球菌結合型疫苗的世代，肺炎致病菌的變化以及CLSI對於肺炎鏈球菌抗藥性定義的調整都影響著治療兒童社區型肺炎的抗生素選擇<sup>8, 46</sup>。

B型流感嗜血桿菌（*Haemophilus influenzae* type b, Hib）在兒童造成的侵襲

性感染症自從幼兒常規接種DTaP-Hib-IPV五合一疫苗之後變得很少見。無法分型的嗜血桿菌（non-typable *Haemophilus influenzae*, NTHi）感染則在增加，這也是兒童的急性中耳炎重要致病菌之一。根據台北馬偕醫院一個針對從中耳積液培養出細菌做的研究，無法分型的嗜血桿菌對amoxicillin有感受性的比例在過去十年來由30%降至20%，這可能跟會產生乙內醯胺分解酶（ $\beta$ -lactamase）的菌株增加有關<sup>48</sup>。在台灣若考量到NTHi造成的兒童社區型肺炎，amoxicillin可能已經不是一個可靠的經驗性抗生素。相對而言，NTHi對amoxicillin/clavulanate有抗藥性的比例近十年來則維持在20~25%之間，因此在治療NTHi造成的兒童社區型肺炎，amoxicillin/clavulanate是較為適當的選擇<sup>48</sup>。

根據台灣醫院的研究，絕大部分（97.8%）的卡他莫拉菌（*Moraxella catarrhalis*）會產生 $\beta$ -lactamase，而對於amoxicillin具有抗藥性<sup>49</sup>。數個藥物動力學的研究都顯示高劑量的amoxicillin/clavulanate、cefotaxime 或 ceftriaxone可以有效治療此病菌<sup>50</sup>。金黃色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）在兒童病患可能會造成嚴重的肺炎及併發症，尤其是在流行性感冒病毒流行的季節。由於社區型抗藥性金黃色葡萄球菌（community associated methicillin-resistant *S. aureus*, CA-MRSA）過去十年在台灣益發盛行，*S. aureus*造成的兒童社區型肺炎治療失敗率也越來越高。治療CA-MRSA的首選藥物為vancomycin、teicoplanin及linezolid。我們建議當*S. aureus*對vancomycin MIC  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ 時，應以linezolid為首選抗生素。

肺炎黴漿菌（*Mycoplasma pneumoniae*）很難由呼吸道分泌物中培養出來。治療*M. pneumoniae*的首選藥物為巨環黴素（macrolide）類的藥物。然而，於23S rRNA特定部位發生的點突變會導致*M. pneumoniae*對於macrolide產生高度抗藥性<sup>51</sup>。在2010~2011年台灣因社區型肺炎住院之兒童的研究中發現，*M. pneumoniae*對於macrolide出現抗藥性的比例為12~23%，明顯低於周圍亞洲其他國家如中國、日本及南韓<sup>6, 7, 52</sup>。四環黴素（tetracycline）類及氟奎諾酮（fluoroquinolone）類的抗生素可用於治療產生macrolide抗藥性的*M. pneumoniae*，然而這些替代藥物對幼童可能造成的副作用往往限制了臨床上的使用<sup>53</sup>。事實上在最近的一些研究顯示，短期使用doxycycline治療未滿8歲兒童的感染並不會造成牙齒琺瑯質的染色<sup>54</sup>。在使用tetracycline或fluoroquinolone治療兒童疾病之前，臨床醫師必須謹慎衡量治療的好處及可能的副作用。若病人在使用macrolide治療至少48至72小時之後仍持續發燒，或是追蹤胸部X光顯示肺炎有影像學上的惡化，則可考慮使用如tetracycline或fluoroquinolone等替代藥物治療黴漿菌肺炎<sup>55</sup>。

過去的文獻並沒有適合的隨機分派對照研究（randomized controlled study）能決定兒童社區型肺炎最適合的治療期間。以大部分的專家及教科書建議，針對沒有併發症的兒童社區型肺炎使用7~10天的抗生素治療是合適的<sup>45, 50</sup>。然而一旦有肺炎併發症如敗血症、轉移他處的感染、壞死性肺炎、肺膿瘍或肋膜

腔積膿產生時，治療期間必須延長。若有膿瘍或積膿時須考慮外科介入治療。由 *S. aureus* 造成的兒童社區型肺炎治療期間往往須超過10~14天，實際的治療期間在不同個案間差異極大，取決於臨床疾病嚴重度及是否發生肺炎併發症<sup>56</sup>。

表4.1 住院準則

- 1 低血氧症（血氧飽和濃度低於92 %，發紺）（1A）
- 2 中度至重度的呼吸窘迫（1A）
- 3 脫水或無法進食（1C）
- 4 家屬無法提供適當的觀察或監督（1C）
- 5 患有如免疫、血液、心臟、肺部或神經系統等合併症的病童（1C）
- 6 在門診以抗生素治療失敗（1B）
- 7 小於六個月大的幼齡兒童（1C）
- 8 毒性病容（good practice）

表4.2 呼吸窘迫的徵象

- 1 呼吸過速  
 年齡0-2個月大：每分鐘呼吸 > 60次  
 年齡3-11個月大：每分鐘呼吸 > 50次  
 年齡1-5歲大：每分鐘呼吸 > 40次  
 年齡6歲以上：每分鐘呼吸 > 20次
- 2 呼吸困難
- 3 胸肋凹陷（胸骨上緣、肋骨間或肋骨下緣）
- 4 吐氣呻吟聲
- 5 鼻翼煽動
- 6 呼吸中止
- 7 意識狀態改變
- 8 在未給氧氣的情況下血氧飽和濃度低於92 %



表 4.3 兒童社區型肺炎經驗性口服抗生素治療（適用於門診病患）

年齡	首選藥物	替代藥物	治療期間
門診病患			
2個月至未滿5歲	疑似細菌性肺炎 Amoxicillin (1A) Amoxicillin/ clavulanate (2B)	第二代 cephalosporins <sup>a</sup> (2B) 第三代 cephalosporins <sup>b</sup> (2B)	5-10天 (1B)
	疑似非典型肺炎 Azithromycin (1B)	Clarithromycin (2B) Erythromycin (2B)	3-5天 7-10天
5歲至17歲	疑似細菌性肺炎 Amoxicillin (1A)	第二代 cephalosporins <sup>a</sup> (2B) 第三代 cephalosporins <sup>b</sup> (2B) Amoxicillin/ clavulanate (2B)	5-10天 (2B)
	疑似非典型肺炎 <sup>c</sup> Azithromycin (1B)	Clarithromycin (2B) Doxycycline (滿8歲以上) (2B) Tetracycline (滿8歲以上) (2B)	

註解：

a. 如 cefaclor 或 cefuroxime axetil。 b. 如 cefixime 或 ceftibuten。

c. 針對懷疑為細菌性社區型肺炎的兒童，如果沒有臨床、實驗室或影像學證據可與非典型社區型肺炎做區分，則可使用乙內醯胺（β-lactam）類抗生素加上巨環黴素（macrolide）類抗生素作為經驗性處方予以治療。

表 4.4 兒童社區型肺炎住院病人經驗性抗生素治療（若無特別標註 PO 則皆為靜脈注射藥物）

年齡	首選藥物	替代藥物	治療期間
住院病患			
二個月大 到未滿5歲	疑似細菌性肺炎	Ceftriaxone or cefotaxime	7-10天 (1B)
	Penicillin G or ampicillin (1B)	(2C)	
	Ampicillin/sulbactam (2B)	懷疑CA-MRSA感染時加上	
	Amoxicillin/clavulanate (2B)	vancomycin (2C)	
	Cefuroxime (2B)		
	疑似非典型肺炎		3-5天
5歲以上至 17歲		Clarithromycin (2B) PO	7-10天
		Erythromycin (2B) PO	7-10天
	疑似細菌性肺炎	Ampicillin/sulbactam (2C)	7-10天 (1B)
	Penicillin G or ampicillin (1B)	Amoxicillin/clavulanate (2C)	
		Cefuroxime (2C)	
		Ceftriaxone or cefotaxime (2C)	
	疑似非典型肺炎		3-5天
		Azithromycin <sup>a</sup> PO (1B)	
		Clarithromycin PO (2B)	7-10天
		Erythromycin (2B) PO	7-10天
	Doxycycline (≥ 8 歲) (2B) PO	7-10天	
	Tetracycline (≥ 8 歲) (2B) PO	7-10天	

註解：

a. 針對五歲以上住院病童，若高度懷疑有 *M. pneumoniae* 或 *C. pneumoniae* 感染，高度建議合併使用 macrolide 類藥物治療。

縮寫：CA-MRSA: community-acquired *Staphylococcus aureus*, 社區型抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌

表 4.5 兒童社區型肺炎已知病原菌之治療

病原菌	首選藥物	替代藥物	治療期間 <sup>a</sup>
<b>肺炎鏈球菌 <i>Streptococcus pneumoniae</i></b>			
盤尼西林最低抑菌濃度 (penicillin MIC) ≤ 2 µg/mL	Penicillin G Ampicillin Amoxicillin	Cefotaxime Ceftriaxone	7-10 天
≥ 4 µg/mL	Cefotaxime Ceftriaxone	Vancomycin Linezolid <sup>b</sup> Levofloxacin <sup>c</sup>	
<b>金黃色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i></b>			
methicillin-susceptible	Oxacillin Cefazolin		≥ 10 - 14 天 <sup>d</sup>
methicillin-resistant	Vancomycin Teicoplanin Linezolid <sup>b</sup>		
<b>A型鏈球菌 Group A <i>Streptococcus</i></b>	Penicillin G Ampicillin	Cefotaxime Ceftriaxone Clindamycin Vancomycin	7-10 天
<b>肺炎黴漿菌 <i>Mycoplasma pneumoniae</i></b>	Azithromycin  Clarithromycin Erythromycin	  Doxycycline <sup>e</sup> Levofloxacin <sup>c</sup>	3-5 天  其它抗生素 7-10天
<b>肺炎披衣菌 <i>Chlamydia pneumoniae</i></b>	Azithromycin  Clarithromycin Erythromycin	  Doxycycline <sup>e</sup> Levofloxacin <sup>c</sup>	3-5 天  其它抗生素 7-10天
<b>嗜血桿菌 <i>Haemophilus influenzae</i></b>			
不論及分型 β-lactamase (-)	Ampicillin Amoxicillin		7-10 天
β-lactamase (+)	Amoxicillin/clavulanate Ampicillin/sulbactam Cefuroxime	Cefotaxime Ceftriaxone Ciprofloxacin <sup>b</sup> Levofloxacin <sup>c</sup>	
<b>卡他莫拉菌 <i>Moraxella catarrhalis</i></b>	Amoxicillin/clavulanate Ampicillin/sulbactam	Cefotaxime Ceftriaxone	7-10 天

註解：

a. 一旦肺炎合併有併發症產生，如菌血症、肋膜腔積膿、壞死性肺炎或肺膿瘍時，則治療期間必須要延長

b. 建議必須照會感染科醫師

c. 臨床醫師必須衡量使用 quinolones 的好處及風險；病人發育成熟度必須納入考量

d. 金黃色葡萄球菌肺炎的治療期間須視臨床嚴重度及合併症的產生與否而變動

e. Doxycycline 使用於未滿 8 歲的兒童仍須謹慎

表 4.6. 兒童抗生素劑量建議

Amoxicillin	90 mg/kg/day PO 分為2-3 劑給予; 最高劑量每日 4,000 mg
Amoxicillin/ clavulanate	Amoxicillin 90 mg/kg/day PO 分為2-3 劑給予; 最高劑量每日 4,000 mg
Amoxicillin/ clavulanate	Amoxicillin 100-200 mg/kg/day IV q6-8h; 最高劑量每日 4,000 mg
Ampicillin	150-400 mg/kg/day IV q6h; 最高劑量每日 12,000 mg <sup>a</sup>
Ampicillin/ sulbactam	Ampicillin 150-400 mg/kg/day IV q6-8h; 最高劑量每劑2,000 mg
Azithromycin	10 mg/kg qd 給予3天 (最高劑量每日 500 mg); 或 第1天給予10 mg/kg qd (最高劑量每日 500 mg), 第2-5天5 mg/kg/day qd (最高劑量每日 250 mg)
Cefaclor	20-40 mg/kg/day PO 分為 3 劑給予; 最高劑量每日 1,000 mg
Cefazolin	100-150 mg/kg/day IV q6-8h; 最高劑量每劑 2,000 mg
Cefixime	8 mg/kg/day PO 分為 1-2 劑給予; 最高劑量每日 400 mg
Cefotaxime	150-200 mg/kg/day IV q6-8h; 最高劑量每劑 2,000 mg
Ceftibuten	9 mg/kg/day PO qd; 最高劑量每日 400 mg
Ceftriaxone	50-100 mg/kg/day IV q12-24h; 最高劑量每日 2,000 mg <sup>b</sup>
Cefuroxime	100-200 mg/kg/day IV q6-8h; 最高劑量每劑 1,500 mg
Cefuroxime axetil	20 to 50 mg/kg/day PO 分為 2 劑給予; 最高劑量每劑 500 mg
Cephalexin	75-100 mg/kg/day 分為3-4 劑給予; 最高劑量每日 4,000 mg
Clarithromycin	15 mg/kg/day PO 分為 2 劑給予; 最高劑量每劑 500 mg
Clindamycin	40 mg/kg/day IV q6-8h; 最高劑量每日 2,700 mg
Clindamycin	30-40 mg/kg/day PO 分為 3 劑給予; 最高劑量每日 1,800 mg
Dicloxacillin	50 to 100 mg/kg/day PO 分為 4 劑給予; 最高劑量每劑 500 mg
Doxycycline	4.4 mg/kg/day PO 分為 1-2 劑第一天給予, 後 2.2-4.4 (嚴重感染 4.4) mg/kg/day 分為 1-2 劑給予; 最高劑量每日 200 mg
Erythromycin	40 mg/kg/day PO 分為 4 劑給予; 最高劑量每日 4,000 mg
Levofloxacin	年齡6個月至< 5 歲: 8-10 mg/kg/dose IV q12h; 最高劑量每日 750 mg 年齡 ≥ 5 歲 : 8-10 mg/kg/dose IV qd; 最高劑量每日 750 mg

Levofloxacin	年齡6個月至< 5 歲: 8-10 mg/kg/dose PO q12h; 最高劑量每日 750 mg 年齡 ≥ 5 歲: 8-10 mg/kg/dose PO qd; 最高劑量每日 750 mg
Linezolid	年齡 < 12 歲: 30 mg/kg/day IV q8h或PO給予3劑 年齡 ≥ 12歲: 20 mg/kg/day IV q12h或PO給予2劑
Oxacillin	150–200 mg/kg/day IV q6-8h; 最高劑量每日 12,000 mg
Penicillin G	200,000-400,000 unit/kg/day IV q4-6h; 最高劑量每日 24,000,000 units/ day
Teicoplanin	初始劑量: 10 mg/kg (最高劑量 400 mg) IV q12h 給予3 劑; 維持劑量: 6 to 10 mg/kg IV qd
Tetracycline	25 to 50 mg/kg/day PO 分為2-4劑給予; 最高劑量每劑 500 mg
Vancomycin	40-60 mg/kg/day IV q6-8h; 最高劑量每日 4,000 mg

註解：

- a. 肺炎雙球菌 *S. pneumoniae* (最低抑菌濃度 MIC for penicillin  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ ) 時，建議劑量 150-200 mg/kg/day 分為 q6h 給予；*S. pneumoniae* (MIC for penicillin  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ ) 時，建議劑量 300-400 mg/kg/day 分為 q6h 給予。
- b. 對於 HIV 感染的患者，ceftriaxone 的每日最高劑量可以到 4,000 mg

## 五、參考文獻

1. Deantonio R, Yarzabal JP, Cruz JP, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia and implications for vaccination of children living in developing and newly industrialized countries: A systematic literature review. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(9):2422-40.
2. Baqui AH, El Arifeen S, Saha SK, et al. Effectiveness of Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine on prevention of pneumonia and meningitis in Bangladeshi children: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(7):565-71.
3. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010;201(1):32-41.
4. Chen CJ, Lin PY, Tsai MH, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children in northern Taiwan. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(11):e196-201.
5. Hung HM, Hsieh YC, Huang YC, et al. 2017. Incidence and Etiology of Hospitalized Childhood Community-Acquired Alveolar Pneumonia in Taiwan. In *35th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, ESPID 2017*, Abstract ESP17-0099. Madrid, Spain.
6. Wu HM, Wong KS, Huang YC, et al. Macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae in children in Taiwan. *J Infect Chemother* 2013;19(4):782-6.
7. Wu PS, Chang LY, Lin HC, et al. Epidemiology and clinical manifestations of children with macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in Taiwan. *Pediatr Pulmonol* 2013;48(9):904-11.
8. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015;372(9):835-45.
9. Berg AS, Inchley CS, Aase A, et al. Etiology of Pneumonia in a Pediatric Population with High Pneumococcal Vaccine Coverage: A Prospective Study. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(3):e69-75.
10. Jadavji T, Law B, Lebel MH, et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *CMAJ* 1997;156(5):S703-11.
11. Fu LY, Ruthazer R, Wilson I, et al. Brief hospitalization and pulse oximetry for predicting amoxicillin treatment failure in children with severe pneumonia. *Pediatrics* 2006;118(6):e1822-30.
12. Brown L, Dannenberg B. Pulse oximetry in discharge decision-making: a survey of emergency physicians. *CJEM* 2002;4(6):388-93.
13. Juven T, Mertsola J, Waris M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(4):293-8.
14. Tan TQ, Mason EO, Jr., Barson WJ, et al. Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae. *Pediatrics* 1998;102(6):1369-75.
15. Mamtani M, Patel A, Hibberd PL, et al. A clinical tool to predict failed response to therapy in children with severe pneumonia. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(4):379-86.
16. Sebastian R, Skowronski DM, Chong M, et al. Age-related trends in the timeliness and prediction of medical visits, hospitalizations and deaths due to pneumonia and influenza, British Columbia, Canada, 1998-2004. *Vaccine* 2008;26(10):1397-403.
17. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;53(7):e25-76.
18. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011;66(Suppl 2):ii1-23.
19. W.H.O. 2012. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. In *Recommendations for Management of Common Childhood Conditions: Evidence for Technical Update of Pocket Book Recommendations: Newborn Conditions, Dysentery, Pneumonia, Oxygen Use and Delivery, Common Causes of Fever, Severe Acute Malnutrition and Supportive Care*. Geneva: World Health Organization.

20. Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(6):CD004874.
21. Lodha R, Randev S, Kabra SK. Oral Antibiotics for Community acquired Pneumonia with Chest indrawing in Children Aged Below Five Years: A Systematic Review. *Indian Pediatr* 2016;53(6):489-95.
22. Tramper-Stranders GA. Childhood community-acquired pneumonia: A review of etiology- and antimicrobial treatment studies. *Paediatr Respir Rev* 2018;26:41-8.
23. Vilas-Boas AL, Fontoura MS, Xavier-Souza G, et al. Comparison of oral amoxicillin given thrice or twice daily to children between 2 and 59 months old with non-severe pneumonia: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(7):1954-9.
24. Bradley JS, Garonzik SM, Forrest A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and Monte Carlo simulation: selecting the best antimicrobial dose to treat an infection. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(11):1043-6.
25. Uehara S, Sunakawa K, Eguchi H, et al. Japanese Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children 2007 with focus on pneumonia. *Pediatrics International* 2011;53(2):264-76.
26. Shaughnessy EE, Stalets EL, Shah SS. Community-acquired pneumonia in the post 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Curr Opin Pediatr* 2016;28(6):786-93.
27. Ambroggio L, Test M, Metlay JP, et al. Beta-lactam versus beta-lactam/macrolide therapy in pediatric outpatient pneumonia. *Pediatr Pulmonol* 2016;51(5):541-8.
28. Nascimento-Carvalho CM, Xavier-Souza G, Vilas-Boas AL, et al. Evolution of acute infection with atypical bacteria in a prospective cohort of children with community-acquired pneumonia receiving amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(8):2378-84.
29. Dimopoulos G, Matthaïou DK, Karageorgopoulos DE, et al. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia : a meta-analysis. *Drugs* 2008;68(13):1841-54.
30. Haider BA, Saeed MA, Bhutta ZA. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD005976.
31. Greenberg D, Givon-Lavi N, Sadaka Y, et al. Short-course antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(2):136-42.
32. Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, et al. Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose pediatric community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 2008;14(6):424-32.
33. Feigin RD. 2009. Bacterial pneumonias. In *Feigin & Cherry's textbook of pediatric infectious diseases*. Philadelphia, PA : Saunders/Elsevier.
34. Lin TY, Hwang KP, Liu CC, et al. Etiology of empyema thoracis and parapneumonic pleural effusion in Taiwanese children and adolescents younger than 18 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(4):419-21.
35. Wei SH, Chiang CS, Chen CL, et al. Pneumococcal disease and use of pneumococcal vaccines in Taiwan. *Clin Exp Vaccine Res* 2015;4(2):121-9.
36. Wei SH, Chiang CS, Chiu CH, et al. Pediatric invasive pneumococcal disease in Taiwan following a national catch-up program with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(3):e71-7.
37. Chiang CS, Chen YY, Jiang SF, et al. National surveillance of invasive pneumococcal diseases in Taiwan, 2008-2012: differential temporal emergence of serotype 19A. *Vaccine* 2014;32(27):3345-9.
38. Pallares R, Capdevila O, Linares J, et al. The effect of cephalosporin resistance on mortality in adult patients with nonmeningeal systemic pneumococcal infections. *Am J Med* 2002;113(2):120-6.
39. Wang SR, Lo WT, Chou CY, et al. Low rate of nasopharyngeal carriage and high rate of ampicillin resistance for Haemophilus influenzae among healthy children younger than 5 years old in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2008;41(1):32-40.
40. Ma YJ, Wang SM, Cho YH, et al. Clinical and epidemiological characteristics in children with community-acquired mycoplasma pneumonia in Taiwan: A nationwide

- surveillance. *J Microbiol Immunol Infect* 2015;48(6):632-8.
41. Ambroggio L, Taylor JA, Tabb LP, et al. Comparative effectiveness of empiric beta-lactam monotherapy and beta-lactam-macrolide combination therapy in children hospitalized with community-acquired pneumonia. *J Pediatr* 2012;161(6):1097-103.
  42. Leyenaar JK, Shieh MS, Lagu T, et al. Comparative effectiveness of ceftriaxone in combination with a macrolide compared with ceftriaxone alone for pediatric patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(4):387-92.
  43. Williams DJ, Edwards KM, Self WH, et al. Effectiveness of beta-Lactam Monotherapy vs Macrolide Combination Therapy for Children Hospitalized With Pneumonia. *JAMA Pediatr* 2017;171(12):1184-91.
  44. Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervaix A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr* 2009;168(12):1429-36.
  45. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;53(7):617-30.
  46. CLSI. 2008. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI document M100-S18. Clinical and Laboratory Standards Institute.
  47. Taiwan Centers for Disease Control. Report of drug resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae* in 2016 in Taiwan. <https://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=16701C7D5D5EE73D&tid=9680CC08E80B4605> Accessed Jan 27, 2018.
  48. Cho YC, Chiu NC, Huang FY, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility of non-typeable *Haemophilus influenzae* in otitis media in Taiwanese children. *J Microbiol Immunol Infect* 2017.
  49. Hsu SF, Lin YT, Chen TL, et al. Antimicrobial resistance of *Moraxella catarrhalis* isolates in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2012;45(2):134-40.
  50. 2015. *Red Book, 30th Edition (2015)*. American Academy of Pediatrics.
  51. Okazaki N, Narita M, Yamada S, et al. Characteristics of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains isolated from patients and induced with erythromycin in vitro. *Microbiol Immunol* 2001;45(8):617-20.
  52. Parrott GL, Kinjo T, Fujita J. A Compendium for *Mycoplasma pneumoniae*. *Front Microbiol* 2016;7:513.
  53. Okada T, Morozumi M, Tajima T, et al. Rapid effectiveness of minocycline or doxycycline against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in a 2011 outbreak among Japanese children. *Clin Infect Dis* 2012;55(12):1642-9.
  54. Poyhonen H, Nurmi M, Peltola V, et al. Dental staining after doxycycline use in children. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(10):2887-90.
  55. Lee H, Yun KW, Lee HJ, et al. Antimicrobial therapy of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018;16(1):23-34.
  56. Carrillo-Marquez MA, Hulten KG, Hammerman W, et al. *Staphylococcus aureus* pneumonia in children in the era of community-acquired methicillin-resistance at Texas Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(7):545-50.





# 編輯團隊

- 書名 台灣肺炎診治指引
- 主編 林孟志 黃立民
- 編輯顧問 余忠仁 莊銀清
- 執行主編 吳杰亮 李欣蓉
- 編輯委員 方文豐 王振泰 王復德 王鶴健 古世基 何茂旺 李欣蓉 施智源  
柯文謙 柯信國 高國晉 張峰義 梁信杰 盛望徽 莊銀清 許超群  
陳宜君 陳垚生 彭萬誠 湯宏仁 陽光耀 黃玉成 黃立民 黃景泰  
詹宇鈞 詹明澄 趙文震 劉永慶 劉偉倫 劉清泉 歐芷瑩 盧柏樑  
薛博仁 謝孟哲 簡榮彥
- 編者 丁施文 王永志 王秉槐 王俊隆 王竣令 吳秉昇 吳冠陞 呂紹煒  
李宜謙 李明吉 李南瑤 沈靜芬 阮聖元 周稚偵 林仲甫 林邑聰  
林詩萍 姚宗漢 姚明 洪元斌 洪禎佑 柯博升 紀鑫 胡婉妍  
唐季祿 孫幸筠 翁子傑 張立禹 張志豪 張為碩 張博瑞 張雅婷  
張維元 郭晉嘉 陳友木 陳永峻 陳夙容 陳昕白 陳威宇 陳威志  
陳彥旭 陳彥霖 陳惇杰 陳煌麒 陳賢孟 彭忠衍 曾鈺婷 曾嘉成  
馮嘉毅 黃俊凱 黃琮寧 黃競瑩 詹明錦 廖俊星 廖信閔 齊治宇  
蔡明儒 鄭琬艷 賴志政 錢穎群 謝育嘉 鍾福財 簡修洵 藍青進  
蘇文麟 蘇柏嵐 蘇剛正 蘇庭儀 滕傑林
- 編校 古世基 吳杰亮 李欣蓉 柯信國 盛望徽 曾健華 黃玉成 黃伊文  
詹宇鈞 詹明澄 劉偉倫 盧柏樑 謝孟哲

# 台灣肺炎診治指引

出版者 台灣胸腔暨重症加護醫學會、台灣感染症醫學會  
財團法人鄭德齡醫學發展基金會  
發行人 林孟志 黃立民 劉俊鵬  
編輯群 吳杰亮 李欣蓉等109人  
網址 <https://pneumonia.idtaiwanguideline.org>

## 台灣胸腔暨重症加護醫學會

通訊地址 83301高雄市鳥松區大埤路123號  
高雄長庚胸腔內科 轉 台灣胸腔暨重症加護醫學會  
聯絡電話 TEL: 07-735-3917 | FAX: 07-735-3147  
通訊地址 10045台北市中正區重慶南路1段57號6樓之3  
聯絡電話 TEL: 02-2314-4089 | FAX: 02-2314-1289  
E - m a i l [tspccm.t6237@msa.hinet.net](mailto:tspccm.t6237@msa.hinet.net)  
網址 <https://www.tspccm.org.tw>

## 台灣感染症醫學會

地址 台北市11217石牌路二段201號 榮民總醫院感染科  
聯絡電話 TEL: 02-2875-7532 | FAX: 02-2873-0052  
學會秘書處信箱 [ids.roc@msa.hinet.net](mailto:ids.roc@msa.hinet.net)  
網址 <https://www.idsroc.org.tw>

## 財團法人鄭德齡醫學發展基金會

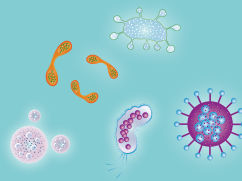
地址 81362高雄市左營區大中一路386號  
高雄榮民總醫院轉財團法人鄭德齡醫學發展基金會（代表）  
聯絡電話 TEL: 07-346-8067 | FAX: 07-346-8023  
電子信箱 [mf-dlc@hotmail.com](mailto:mf-dlc@hotmail.com)  
網址 <https://org.vghks.gov.tw/mfdlc/>

**【本資料同時登載於三個單位網站】**

出版日期 107年10月  
I S B N 978-986-97140-0-6 (平裝)

**版權所有 · 翻印必究**

台灣 2018



# 肺炎診治指引

Taiwan Guidelines for the Management of Pneumonia



臺灣胸腔暨重症加護醫學會



台灣感染症醫學會



財團法人鄭德齡醫學發展基金會

贊助印刷單位

台灣第一三共股份有限公司

輝瑞生醫股份有限公司