

紅血球及血小板血品 之細菌污染及其輸血反應

朱芳業 鄭舒倬 羅世慧

臺灣省立桃園醫院實驗診斷科

前 言

輸血醫學 (transfusion medicine) 是現代醫學相當重要的一環，临床上舉凡急性出血的生命維護、先天及後天性慢性貧血的治療…等，輸血療法皆扮演著極重要的角色。然而，輸血療法不可避免地與其他醫療行為一樣，有其副作用 (或稱為不良反應；在本文中皆稱之為“輸血反應”)。輸血反應中以發燒 (即：非溶血性發燒反應)、過敏反應 (輕者如蕁麻疹，重者如過敏性休克) 及循環超載 (circulatory overload) 最為大家所熟知，也最常遇到；其他如：即時性血管內溶血性輸血反應、遲發性溶血性輸血反應、輸血相關之呼吸窘迫症、移植物反宿主病、輸血後紫斑…等，也偶而可見。而輸血可傳播的病毒性疾病，如：HIV-I/II、HBV、HCV、HTLV-I/II……等，大家也知之甚詳。但輸入被細菌污染之血液則較不受到注意，故本文僅就此一題目探討之。

與血品有關的細菌污染之研究大多數是在 1950 年代發表，也就是在血小板濃厚液可被成功地庫存備用之前，當時研究

的對象主要是冷藏保存的紅血球血品 (包括全血及紅血球濃厚液)。到了 1969 年，Murphy 及 Gardner 發展出室溫下持續振盪儲存血小板血品的方法，使得血小板能被庫存，以備临床上不時之需。因其乃置於室溫下保存，受細菌污染的機會與程度，想當然爾是應該高得多，故學者便陸續對血小板血品展開研究。由於此兩類血品的研究與發展背景有著根本上的不同，故在以下的討論中，若有需要會分開來討論。

血品的細菌污染並不多見。美國食品及藥物管理局 (FDA) 於 1976 至 1990 年間，共接獲 26 例因輸用被細菌污染的紅血球或血小板血品而致命的案例，其中包括 *Yersinia enterocolitica* 8 例，金黃色葡萄球菌 7 例，表皮葡萄球菌 6 例及克雷白桿菌 5 例。

污染來源及污染菌種

細菌污染可源自採血袋本身或內含之抗凝劑的污染、採血針頭被空氣中的細菌污染、捐血者皮膚上殘留的細菌、捐血者本身有慢性菌血症或短暫性菌血症、或血品製備過程，其中以捐血者皮膚上殘留的

細菌所造成的污染機會最高。造成血品污染的菌種又因血品種類的不同而略有差異。紅血球血品的庫存溫度是 4 °C，故其污染菌種，主要是屬於在低溫下可生長的革蘭氏陰性產毒性細菌，如：*Pseudomonas* spp.、*Citrobacter freundii*、*Escherichia coli* 及 *Y. enterocolitica* 等。而血小板血品的庫存則是在 24 °C 下持續振盪，故其污染菌種可以是革蘭氏陽性或陰性細菌。

一、紅血球血品

採血時縱使嚴守無菌技術消毒，採自健康捐血者的血液仍有少數血液培養呈陽性反應。新採集的血液樣品在 4 °C 下保存 24 小時後施行血液培養，有 2.2 % 呈陽性，庫存 96 小時之後則降至 1.04 %。所培養出的菌種大多為金黃色葡萄球菌及其他革蘭氏陽性菌（如：*diphtheroids* 及腸球菌），只有 10 % 是革蘭氏陰性菌。然而雖有 1-2 % 的血袋被污染，但是由於這些菌種大多不耐寒，無法在 4 °C 的庫存環境下長期存活，所以由其引起的輸血反應並不常見。反觀臨床上肇因於細菌污染的輸血反應大多是革蘭氏陰性菌種所引起的，故 Braude 等人將糞便、鼻腔分泌物及土壤，與血液一起培養，以模擬可能的污染源。結果果然發現以嗜冷性細菌（*psychrophilic bacteria*，即喜生長於寒冷之環境或能以 citrate 為能量來源之細菌）生長得最好。

捐血者若有無症狀的菌血症，則由其所捐的血液所製備的血品，在庫存時可增殖至相當高的濃度，這樣的血品若是輸入到病患體內也會引起厲害的輸血反應。最

有名的菌種要算是 *Y. enterocolitica*，這隻細菌於 4 °C 下生長良好，特別是在富含鐵及 dextran 的環境中。在過去數年間，有多例因輸注被 *Y. enterocolitica* 污染的紅血球血品而致命的案例。CDC 曾對 7 例這樣的案例做深入的研究與探討，其中 5 例為死亡個案；他們發現大多數的捐血者經常於近期有一輕微的腸胃道不適，推測可能是在當時出現短暫性的菌血症，因而污染其所捐的血液，進而造成受血者發生敗血症，甚至死亡。

用以消毒皮膚的優碘溶液也可能被 *Pseudomonas* spp. 污染因而造成感染或偽感染的群突發。大約 12 % 的捐血者手臂上可找到 *Pseudomonas fluorescens* 及其他革蘭氏陰性桿菌。

二、血小板血品

早期的研究顯示血小板受細菌污染的機會，在不同的研究間差異甚大，可從 0 % 到 6.3 %，為何會有如此的差異？稍後的研究發現這與植入之菌量有關，植入之菌量愈高則污染的機會愈大，而且庫存的時間越久受污染的機會與程度也越高。大多數培養出的菌種是 *diphtheroids* 及表皮葡萄球菌，也有部份是革蘭氏陰性菌。Buchholz 於 1971 年報告 2 例因輸用血小板濃厚液而引起 *Enterobacter cloacae* 敗血症的個案。Rhame 於 1973 年報告因輸用同一捐血者的分離術血小板而導致沙門氏菌（*Salmonella*）敗血症的群突發，追蹤研究顯示該捐血者患有無症狀的骨髓炎，推測是因有間歇性菌血症因而污染所捐的血小板。綜合以上的實驗室研究及臨床觀察，室溫下儲存的血小板確

實有細菌污染而導致臨床輸血反應的疑慮。

在 1975 至 1985 年間，也就是在血小板庫存效期為 3 天的時代，少有因輸用血小板血品而導致敗毒症的報告。1985 年後，由於血小板血袋的改良，使得血小板庫存效期延至 7 天，因輸用血小板血品而導致敗毒症的報告便多了起來。Arnow 於 1986 年報告 1 例大腸桿菌 (*Escherichia coli*) 敗毒症，隨後他將 500 單位的血小板濃厚液進行培養，發現高達 7% 有污染的現象，而且庫存的時間越長培養陽性的機會越高。Anderson 於 1986 年報告革蘭氏陽性菌所引起的敗毒症，研究發現捐血者的採血部位有疤痕，以致無法以常規的消毒方式消毒完全，而且輸用儲存 50 小時以內的血小板並無任何不良反應，有反應者均是輸用儲存 80 小時以上的血小板。Braine 報告了另 4 例輸用來自不同捐血者之血小板而發生敗毒症的個案，其中 3 例是革蘭氏陽性菌所引起的，而且所輸用的血小板均已儲存 5 天以上。稍後的細菌學研究及臨床觀察皆顯示污染程度與機會確實與儲存的時間有關，在 3 天內尚不足以造成困擾，到了第 4 天污染率約為 1.8/10,000，第 5 天則增加至 11.9/10,000。

臨床表現

輸注被革蘭氏陰性細菌嚴重污染的血液可導致非常厲害的反應，主要症狀包括發燒、血壓降低及疼痛。大多在輸注 30 分鐘後開始發燒，緊接著出現低血壓，往

往在 6 小時內致命。這種休克反應常見皮膚潮紅及乾燥，少見皮膚蒼白濕冷，臨床上要特別注意。而輸注被革蘭氏陽性細菌污染的血液雖亦可導致厲害的反應，但這樣的病患通常無任何反應或僅有一過性的發燒反應。

臨床處置及輸血反應探討

處理這樣的案例有賴臨床上的高度警覺。一有懷疑便應立刻停止輸血，除了一般與紅血球本身有關的輸血反應處理流程外，病患及血袋內剩餘的血液皆要施行血液培養（培養溫度應包括 4 °C、室溫及 37 °C）；血袋內剩餘的血液的革蘭氏染色也有幫忙；另外，因曾有點滴液被細菌或其毒素污染而造成敗血症的個案，所注射的點滴液也要施行培養及分析。由於革蘭氏陰性菌是最可能的考慮，要立即給予廣效的抗生素。積極的支持性療法亦不可或缺。

預後

此種輸血反應雖極罕見，但死亡率甚高，其粗死亡率約為 35%。

預防

毋庸置疑，捐血中心或血庫在採血及製備成份血時應確實遵守無菌操作技術（特別是採血部位的皮膚消毒及整個血袋密閉系統的維持），及血品庫存和運送時嚴守儲存條件的規範，是防止血品被細菌污染的不二法門；然而，血品出庫及輸注前仔細檢視外觀是否有異常，以避免將異常之血品輸給病患，也不可忽視。此外，

輸血時間不要超過許可的時間，要記得定時更換輸血套組（美國輸血協會強調每個套組不超過 4 小時 [3] ），以避免細菌在室溫下增殖至危險量，也是非常重要的預防措施。當然捐血者過去史的詳細評估也是基本的要求。此外，勿在有疤痕的部位採血也值得注意。

在使用玻璃瓶採血及儲存血液的時代，因採血時須在採血瓶上插上導氣針，使得血品有較高的機會被細菌污染，繼而引起輸血反應，甚至導致死亡。後來由於塑膠血袋的發展大大地改善了此一問題。FDA 於 1976 至 1979 年間，共接獲 77 例致命性的輸血反應案例，其中僅有 2 例與細菌污染有關，與早期相較要低得多。針頭的改良及紅血球血品 4 °C 庫存溫度的嚴格執行也有一定的貢獻。目前輸血作業的規範要求紅血球血品必須在出庫後 30 分鐘內開始輸注，最好在 2 小時內輸完，至多不超過四小時；另外，以開放系統採集或製備的血品，其庫存效期僅為 24 小時，這樣的作法亦降低了血品被污染的機會。此外，血庫作業人員在血品出庫前檢視是否有血塊或溶血產生，亦可作為血品是否有被細菌污染的指標，不過其敏感度及專一性均不高。

至於是否要將最近有腸胃疾患的捐血者排除在外，以避血品被短暫性 *Y. enterocolitica* 菌血症污染，則尚無定論。據 FDA 的研究，這樣的作法只能降低約一半的案例，但卻會使血源減少 11 %，由於這樣的輸血反應仍屬罕見，大約每 900 萬次的輸血，僅一例會因此問題而致命，所以將“近期是否有腸胃疾患”列入捐血

者篩選的作法尚未被接受。另一方面，由於造成此一輸血反應相關的血品常是已庫存 3 至 4 週的紅血球血品，所以許多學者考慮是否要將庫存的效期縮短，以避免細菌增殖至危險的劑量，但這樣的作法會使血源減少 20 %，而且會使病毒感染的機會增加，所以此一意見也尚未被 FDA 所接受。此外，也有人以庫存前過濾的方法來減除紅血球血品內的白血球含量，試圖藉以降低（*Y. enterocolitica*）污染的機會，有些學者質疑認為這樣的作法反而可能增加污染的機會，不過，目前的研究大多認為有正面的效果。未來可能還是要靠發展快速篩檢小量細菌或消除血品中所有細菌的方法，來解決此一問題。

至於血小板血品有人建議以輸血前施行革蘭氏染色來篩檢被污染的血品，不過，由於其偽陽性率及偽陰性率皆偏高，而且此種輸血反應的發生率極低，目前並未將其列入常規檢查。FDA 雖許可血小板的儲存期限可到 7 天，但如前所述，基於血品污染的機會與程度，與引起輸血反應的機率，皆與儲存的時間有正相關，目前大家所接受的效期為 5 天。

輸血醫學不可否認地是處理病患的利器，然而如何慎用以將其效益提高，同時將其所引發的不良反應減至最低，是臨床上的一大課題。要提高輸血的安全性並發揮最大效益，除了小心綜合臨床狀況及實驗室檢查之結果，來決定是否需要輸血及需要輸何種血品外，建立完整的輸血反應回報系統及繼續發展經濟有效的篩檢試驗，並嚴格遵守輸血作業之規範，都是不可或缺的。

參考文獻

1. Ness PM: Bacterial transmission by transfusion. In: Rossi EC, Simon TL, Moss GS et al, eds. Principles of Transfusion Medicine. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1996:739-45.
2. Boral LB, Henry JB: Transfusion medicine. In: Henry JB, eds. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 19th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1996:793-846.
3. American association of blood banks: Adverse effects of blood transfusion. In: Walker RH, eds. Technical Manual. 11th ed. Maryland: American Association of Blood Banks. 1993:471-90.