

## 影響血液培養污染率相關因素的探討

賴美珠 1 許國忠 2

財團法人嘉義基督教醫院 1 實驗診斷科 2 感染科

血液培養是微生物實驗室相當重要的工作，培養結果可提供醫師臨床治療的依據，但如果分離菌株是導源於採檢污染，則可能誤導醫師的判斷，故每個實驗室應將血液培養污染率控制在小於 3% 的合理範圍，但常見污染率超過此範圍，故本文回顧血液培養相關文獻，發現改善污染率可從選擇正確的採血部位、使用適當的消毒劑及採用專責採檢人員等因素著手。此外如何正確判讀培養結果的臨床意義，及實驗室如何因應血液培養污染率上升的對策亦為本篇的探討範圍。

### 前 言

血液培養是微生物實驗室相當重要的工作之一，培養結果可提供醫師臨床治療的依據，但相對而言，如果分離菌株是導源於採檢污染，不僅會增加實驗室的工作量，亦會增加抗生素的使用、病人住院天數及住院費用[1]，舉例而言，如果該醫院每天由 10 個新住院的病人抽取血液培養檢體，當血液培養污染率降低 0.5% 時，則每年可節省 100,500 美元的醫療支出，減少 82 天的住院天數[2]；其他研究則證實：有將近 50% 的污染菌分離病人，醫師仍使用抗生素治療，且其中 34% 的病人是誤用 vacomycin[3]；Susan 等人的回顧結果更發現 55% Coagulase-negative staphylococci (CoNS) 污染的病人被施打 vacomycin [4]。而 vacomycin 的使用量增加可能造成抗藥菌株如 vancomycin resistant enterococci 及 vancomycin resistant staphylococci 的增加。

判讀分離菌株是否為污染菌有時並不容易，因為目前各種侵入性導管的普遍使用、人工植入物的增加，再加上免疫力不全病人增加等因素，原為皮膚黏膜正常菌叢的細菌如 CNS，成為感染病原菌的機率明顯增加 [5,6,7]，使得醫師更難以判讀培養結果的臨床意義。

為避免上述的困擾，唯有採集血液檢體時即盡量避免污染，才是上策。但近年來許多實驗室的血液培養污染率有增加的趨勢[2]，可能原因為偵測技術的進步，如自動偵測儀器的使用，及治療用導管的裝置增加，導致由此部位抽血的機率增加。如上所言，為解決血液培養污染率增加的問題，故回顧了與污染率有關的因素，及培養結果的判讀方法，期使能正確監測血液培養污染率及使污染率下降到合理範圍。

### 影響血液培養污染率的因素

影響血液培養污染率的主要因素有：採血部位、消毒劑、打入血瓶前更換針頭及採用專責的採檢人員等因素。但更換針頭這一部份，為避免針扎而感染 HIV 或肝炎病毒等，目前已不建議此項措施。雖然一般認為皮膚的常在菌叢是血液培養污染菌的主要來源，但有研究顯示以分生方法，比對血液培養分離的 CoNS 污染菌與採血部位皮膚的 CoNS 時，發現有 13/19 株為不同型[7]，因此除了消毒劑的選擇之外，整個採血流程皆會影響污染率。

## 採血部位

通常不建議由導管部位抽血做為血液培養檢體：研究證實在導管放置 72 小時後，22%導管活塞口及 31%的動脈導管管腔內會有菌種移生[8]，15-25%短期放置的中心靜脈導管，有菌種的移生且未造成感染[7]，故除非懷疑病人有導管相關性的血流感染，否則不建議由導管處抽取血液培養檢體，以避免偽陽性的培養結果[1,7,9]，且診斷導管相關性的血流感染，除了兩者的分離菌株應相同外，需再加上定量培養(導管分離菌量大於週邊血液的 5 倍)或培養陽性時間的差異(導管處應該比週邊血早 2 小時呈現陽性)，才能提高診斷的特異性[10]。

當兩套培養皆由週邊靜脈抽取，且皆培養出 CoNS 時，其陽性預測率可高達 98%；而一套由週邊靜脈抽取，另一套由導管處抽取，而兩套皆分離 CoNS 時，其陽性預測率為 96%，但如果 CoNS 是由兩套導管處抽取檢體分離，則其陽性預測率只有 50%[7]，故如非得由導管處抽取血液培養檢體時，另一套培養一定要由週邊靜脈抽取，以免造成培養結果的臨床意義難以判讀。除此之外，由導管處抽取檢體時如操作不當，可能導致細菌污染管路或導入空氣造成血管栓塞 [11]。

由導管抽取血液檢體的污染率為週邊靜脈的 5 倍，分別為 13% 及 2.6%，尤其是中心導管(central line)及 porta cath 的污染率較高[9]。另一篇研究則指出由導管及週邊靜脈抽取血液檢體的污染率分別為 3.8% 及 1.8%( $p=0.001$ )，且污染率與導管種類無關連性[12]，污染率的差異可能與消毒步驟有關。

由導管處抽取血液培養檢體的培養陽性率可能比由週邊靜脈抽的檢體低[8]，可能原因为使用來消毒導管的消毒液，可能降低培養陽性率且可能使導管口產生纖維化沈澱，增加細菌的移生率，另外的原因可能是導管管腔內原本存在的輸液，可能抑制細菌的生長或稀釋經由此部分抽取的血液檢體，故建議若經由導管處抽取血液培養檢體，應該拋棄前端的血液，此舉亦可去除原本移生於導管腔內非固著性的微生物，至於應拋棄的血量則依病人的年紀及導管種類有所不同，通常建議拋棄相當於 2 倍管線所含的輸液量的血量[11]。

另外急診室常經由剛接上的靜脈留置針抽取血液培養檢體，以避免病人多挨一針，但可能因此使血液培養的污染率增加[13]，但此部分有待更多的研究結果來證實。

## 消毒劑

何種消毒劑對採血部位的消毒效果最佳，目前的測試結果並無一致的結論，似乎 iodine tincture 及 chlorhexidine 酒精溶液對於採血部位皮膚的消毒效果皆優於 providone-iodine[14,15,16]，各消毒劑的效果比較，詳見表一；使用 iodine tincture 取代 providone-iodine 可使污染率由 3.8% 降為 2.4%，而每增加一位偽陽性培養病人，其醫療費用平均需多增加美金 4,100 元[14]。0.5% chlorhexidine 酒精溶液與 10% providone-iodine 水溶液其污染率分別是 1.4% 及 3.3%[15]，但上述 Little 等人及 Mimoz 等人的 2 個研究，其實驗設計的缺點為抽血者已知使用的消毒劑種類，個人的好惡可能影響實驗的結果，且 Mimoz 的實驗消毒時間只有 15-30 秒，對 providone-iodine 而言，消毒時間不夠[22]。但 Calfee 和 Farr 的測試結果卻證實 10% providone-iodine、70% isopropyl alcohol、iodine tincture 及 Persist (alcohol iodine)的消毒效果無統計學上的差異[19]，Trautner 等人亦證實 chlorhexidine 與 iodine tincture 的消毒效果無差異[18]，但兩個實驗可能仍有上述 Little 等人及 Mimoz 等人

的實驗設計缺點存在。另外使用預先包裝好的消毒劑，比傳統使用棉籤或紗布沾取的方式，有助於降低血液培養的污染率[23]，可能因為較不會有消毒劑沾取量不足，或者消毒劑本身遭受細菌污染的問題發生。因上述實驗的結果，並無一致的結論，所以各消毒劑降低血液培養污染率的效果方面，仍待更多的設計良好的實驗來比較其優劣。

每一種消毒劑要達到最佳的消毒效果，皆需要一定的作用時間，例如 iodine tincture 可以在 35 秒達到消毒效果，providone-iodine 則需要 2 分鐘[1]，而繁忙的醫護工作，尤其是急診室，容易造成採血人員忽略足夠的消毒時間，導致污染率上升[17,19]，因此選擇消毒作用較快速的消毒劑，有助於增加採血人員的遵從性。

另外需注意 iodine 消毒劑，不適用於橡膠材質物品的消毒，因其對橡膠有腐蝕性，也就是說在消毒血瓶的橡膠封口時，應選擇其他的消毒劑如酒精等，或等 iodine 乾燥後再以酒精擦拭去除，以避免瓶口被腐蝕後造成污染。

## 專責採檢人員

以專人採取血液檢體取代一般護士或住院醫師採檢，有助於降低污染率[2,23]，且如再加上實驗室定期將污染率回饋給專責採檢人員，讓其能檢討改善效果更佳[24]。專職的採檢人員，較熟練整個採血流程，且由導管抽取檢體的情況可能較一般病房護士少，或較臨床護士沒有照顧病人的壓力，所以遵循標準採血步驟的可能性較高。

目前各醫院皆非常重視病人安全，採行專責的採檢人員制度，不僅可以降低污染率，避免因污染而必須抽更多套的血液來釐清，或做更多的其他檢查，且可避免因使用抗生素導致的副作用，或抗生素與其他藥物產生交叉作用產生藥物不良事件；並可改善檢體的品質，如溶血、容器錯誤、採檢部位錯誤等，確保檢驗結果的正確性，及避免病人因檢體不良需重複採血。

## 培養結果的臨床意義判讀

培養結果的判讀沒有所謂的黃金標準，常用的判別方式大致依病人的臨床狀況、分離菌種及陽性培養套數做判斷[1,3,6,7,9]。常見陽性的指標如下：1.病人具有敗血症症狀如發燒、體溫過低、白血球過多或過少、低血壓。2.分離出的菌種不像污染菌，如 *Staphylococcus aureus*、*Candida spp.*、*Streptococcus pneumoniae*、*Escherichia coli*、其他腸內菌科及 *Pseudomonas aeruginosa* 90%以上為致病菌；*Strep. agalactiae*、*Strep. pyogenes*、*Listeria monocytogenes*、*Nesseria meningitidis*、*Nesseria gonorrhoeae*、*Haemophilus influenzae*、*Bacteroides fragilis group*、*Cryptococcus neoformans* 則皆為致病菌幾乎不可能為汙染菌[6]。3.由不同抽血部位抽取的檢體，同時分離出相同的病原菌。但如為白血病患者則上述臨床症狀則可能不適用。

*CoNS*、*Corynebacterium spp.*、*Propionibacterium acnes* 及碳疽桿菌之外的 *Bacillus spp.*、*Micrococcus spp.*、*viridans streptococci* 及 *Clostridium perfringens*[6]為污染的可能性較高，其中又以 *C. spp.*、*P.acnes*、*M. spp.*及碳疽桿菌之外的 *Bacillus spp.*的致病機率最低。但上述各菌種為真正致病菌的百分比，在每個研究的結論並不一致，所以醫師無法僅以菌種名稱決定分離菌株的臨床意義。

只以分離套數來區分 CoNS 是否為污染菌，結果並不正確，依據文獻結果：兩套培養皆分離 CoNS 和兩套培養中只有 1 套分離的污染可能性，分別為 31% 及 87%[4]；12-31% 的污染個案為多套分離，而 12-35% 的真正感染菌只有從單套培養分離[3,4,7]。故只能說愈多套分離其為污染菌的可能性愈小。而若只有抽單套培養又培養陽性時，其污染的可能性則為 67-89%，判讀其臨床意義的困難度更高，故不建議只送單套血液培養[4,7]。另外以分子生物方法，分析同一病人由導管處及週邊血管同時分離的 *S. epidermidis* 時，發現 4/14 為不同型；另一研究則發現插管後 14 天，55% 至少兩套分離的 CoNS 為不同型，可能為污染或多重菌株感染[7]，故僅以分離套數來界定分離菌株的臨床意義確實有其缺點存在。

同樣不能以培養陽性瓶數來區分污染菌或病原菌[7]，比較 644 套陽性血液培養時發現，嗜氣瓶及厭氣瓶兩瓶皆陽性的機率為 59.8%，29.8% 只生長於嗜氣瓶，而 10.4% 只生長於厭氣瓶，另一研究則證實 59.7% 的 CoNS 分離菌株，只生長於嗜氣瓶，12.6% 只生長於厭氣瓶。故其判定分離菌株的臨床意義時，還是以不同部位抽取檢體的陽性培養套數較具有參考價值。

因為兒科病人通常只抽單套血液培養，故在判讀 CoNS 分離株的臨床意義時更為困難。有些研究利用血液打入血瓶到培養陽性的時間，預測其臨床意義：但並未獲得一致的結論[7]：有研究證實 15 小時內呈現培養陽性的檢體，其分離的 CoNS 有 84% 具臨床意義，但部分研究則證實陽性時間與臨床意義無相關性。因為檢體陽性時間與打入血瓶的血量、血液中原始菌量及偵測方法的敏感度有關，影響結果的變因較多，故其較難獲得一致的結論，不過一般來講，培養 3-5 天才呈現陽性的檢體，通常為污染菌的機率較高。

實驗室人員因較不容易獲知病人目前的臨床狀況，要按照前述方法來判斷培養結果有其困難性。故較常用的判讀方法為[2]：在連續多套的培養中只有單套分離下列菌株，不管為單一或多重分離菌皆視為疑似污染菌：CoNS、*P. acnes*、*M. species*、viridans streptococci、*C. spp.* 及 *B. spp.*。而連續培養的定義則各有不同，美國病理學會的定義為 24 小時內抽的所有檢體[2]，Richter 則定義為 48 小時[1]。除非臨床證據證明上述菌株為致病菌，否則不應操作該菌株的藥物感受性試驗。雖然上述的判讀方法並不完美，但實驗室可利用保存分離菌株的方法，在醫師要求時再提供藥物感受性試驗結果。

## 因應血液培養污染的對策

當分離菌株可能是污染菌時，除非臨床醫師要求，實驗室不應操作該分離菌株的藥物感受性試驗，可在報告備註：可能為污染菌，如此可減少不必要的抗生素的使用，避免抗藥性的產生及減少實驗室及抗生素費用[1]。

當血液培養污染率上升時，解決之道為：1.降低抽血時的污染 2.維持最適當的血液培養應用 3.教導醫師正確區別感染菌及污染菌的方法。在維持最適當的血液培養應用方面，包括教育臨床醫師：菌血症的表現形式(非必要不要使用血液培養)及不同病人群的菌血症盛行率，因為臨床症狀與敗血症不符或在盛行率低的族群，操作血液培養得到的結果其陽性預測率非常的低，當分離污染菌時可能誤導臨床醫師的判斷，故不鼓勵操作此項試驗，例如以 3 個月到 3 歲的小孩來說，其可能為菌血症的機率只有 0.91%[7]，故不建議常規操作血液培養。

實驗室應常規偵測血液培養的污染率，並將結果回饋給採血人員，超過 3%時需進行改善措施[25]，除此之外應更積極制訂預防血液培養污染的政策，教導採檢人員正確的採檢方法。

## 結 論

血液培養污染率過高，會造成許多後續的問題，如誤用抗生素，造成抗藥性增加，醫療費用及住院天數增加，故如何降低污染率，是刻不容緩的課題，可從採血部位、消毒劑的選擇及人員教育著手改善此問題。除此之外實驗室亦應有一套標準來界定培養結果是否為污染菌，避免操作污染菌的藥敏試驗，以免誤導醫師使用抗生素。

**表一 各種皮膚消毒劑消毒後血液培養污染率比較**

消 毒 劑 種 類	結 果	發 表 年 份	參 考 文 獻
(1) 第 1 道消毒 70% isopropyl alcohol 第 2 道消毒 10%PVI	PVI 污染率： 7.83% 、 Iodine tincture 污染率 :1.09% $p <0.0001$ ，有顯著差異	2006	17
(2) 第 1 道消毒 70% isopropyl alcohol 第 2 道消毒 iodine tincture			
(1) 2% chlorhexidine 溶於 70% isopropyl alcohol	Chlorhexidine 污染率 :0.5% iodine tincture 污染率 :1.4%	2002	18
(2) 第 1 道消毒 2% iodine tincture 溶於 47% ethyl alcohol 第 2 道消毒 70% isopropyl alcohol	$p =0.62$ ，無顯著差異		
(1) 70% isopropyl alcohol (2) 10% PVI (3) 2%iodine tincture 溶於 47% ethyl alcohol (4) Persist (alcohol iodine)	isopropyl alcohol 污染率 :2.50% PVI 污染率： 2.93% iodine tincture 污染率 :2.58% alcohol iodine 污染率 :2.46% $p =0.62$ ，無顯著差異	2002	19
(1) 10%PVI (2) 2%iodine tincture 溶於 47% alcohol	PVI 污染率： 3.8% iodine tincture 污染率 :2.4% $p =0.01$ ，有顯著差異	1999	14
(1) 10% PVI (2) 0.5% chlorhexidine- alcohol	PVI 污染率 :3.3% Chlorhexidine 污染率 1.4% $p =0.004$ ，有顯著差異	1999	15
(1) 第 1 道消毒 70% isopropyl alcohol 第 2 道消毒 10%PVI (2) 第 1 道消毒 70% isopropyl alcohol 第 2 道消毒 0.2%Chlorine peroxide	PVI 污染率： 2.3% chlorine peroxide 污染率 :1.3% $p =0.065$ ，無顯著差異	1998	3
(1) 10% PVI (2) 2% iodine tincture 溶於 47% alcohol	PVI 污染率 : 6.25% 、 Iodine tincture 污染率 :3.74% $p <0.00001$ ，有顯著差異	1993	16
(1) 第 1 道消毒 70% isopropyl alcohol 第 2 道消毒 PVI (2) 第 1 道消毒 70% isopropyl alcohol /10% acetone 第 2 道消毒 PVI	70% isopropyl 加上 PVI 污染率： 4.6% Isopropyl/10% acetone 加上 PVI 污染率 :2.2% $p =0.01$ ，有顯著差異	1993	20
(1) 第 1 道消毒 alcohol 第 2 道消毒 PVI (2) alcohol	alcohol 加上 PVI 污染率 :4.4% 只用 alcohol 污染率 :3.3% $p =0.39$ ，無顯著差異	1990	21

註： PVI: povidone-iodine

## 參考文獻

- 1.Richter SS: Strategies for minimizing the impact of blood culture contaminants. *Clin Microbiol News* 2002;24:49-53.
- 2.Bekeris LG, Tworek JA, Walsh MK, et al: Trends in blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Tracks study of 356 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1222-5.
- 3.Souvenir D, Anderson DE Jr, Palpant S, et al: Blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: antisepsis, pseudobacteremia, and therapy of patients. *J Clin Microbiol* 1998;36:1923-6.
- 4.Beekmann SE, Diekema DJ, Doern GV: Determining the clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:559-66.
- 5.Thylefors JD, Harbarth S, Pittet D: Increasing bacteremia due to coagulase-negative staphylococci: fiction or reality? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:581-9.
- 6.Weinstein MP: Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol* 2003;41:2275-8.
- 7.Hall KK, Lyman JA: Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:788-802.
- 8.Casey AL, Elliott TS: Contamination of catheter-drawn blood cultures. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:110-1.
- 9.McBryde ES, Tilse M, McCormack J: Comparison of contamination rates of catheter-drawn and peripheral blood cultures. *J Hosp Infect* 2005;60:118-21.
- 10.Hall K, Farr B: Diagnosis and management of long-term central venous catheter infections. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:327-34.
- 11.Ernst DJ, Ernst C: Phlebotomy tools of the trade: part 3. *Home Health Nurse* 2003;21:156-8.
- 12.Everts RJ, Vinson EN, Adholla PO, et al: Contamination of catheter-drawn blood cultures. *J Clin Microbiol* 2001;39:3393-4.
- 13.Norberg A, Christopher NC, Ramundo ML, et al: Contamination rates of blood cultures obtained by dedicated phlebotomy vs intravenous catheter. *JAMA* 2003;289:726-9.
- 14.Little JR, Murray PR, Traynor PS, et al: A randomized trial of povidone-iodine compared with iodine tincture for venipuncture site disinfection: effects on rates of blood culture contamination. *Am J Med* 1999;107:119-25.

- 15.Mimoz O, Karim A, Mercat A, et al: Chlorhexidine compared with povidone-iodine as skin preparation before blood culture. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1999;131:834-7.
- 16.Strand CL, Wajsbort RR, Sturmann K: Effect of iodophor vs iodine tincture skin preparation on blood culture contamination rate. JAMA 1993;269:1004-6.
- 17.Archibald LM, Pallangyo K, Kazembe P, et al: Blood culture contamination in tanzania, malawi, and the united states: a microbiological tale of three cities. J Clin Microbiol 2006;44:4425-9.
- 18.Trautner BW, Clarridge JE, Darouiche RO: Skin antisepsis kits containing alcohol and chlorhexidine gluconate or tincture of iodine are associated with low rates of blood culture contamination. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:397-401.
- 19.Calfee DP, Farr BM: Comparison of four antiseptic preparations for skin in the prevention of contamination of percutaneously drawn blood cultures: a randomized trial. J Clin Microbiol 2002;40:1660-5.
- 20.Schifman RB, Pindur A: The effect of skin disinfection materials on reducing blood culture contamination. Am J Clin Pathol 1993;99:536-8.
- 21.Shahar E, Wohl-Gottesman BS, Shenkman L: Contamination of blood cultures during venepuncture: fact or myth? Postgrad Med J 1990;66:1053-8.
- 22.Malani A, Trimble K, Parekh V, et al: Review of clinical trials of skin antiseptic agents used to reduce blood culture contamination. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:892-5.
- 23.Weinbaum FI, Lavie S, Danek M, et al: Doing it right the first time: quality improvement and the contaminant blood culture. J Clin Microbiol 1997;35:563-5. 24.Gibb AP, Hill B, Charel B, et al: Reduction in blood culture contamination rate by feedback to phlebotomists. Arch Pathol Lab Med 1997;121:503-7.
- 25.Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC, JR: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 15th ed. Philadelphia, New York: Lippincott. 1997:108.