

厭氧菌血症：令人煩惱的感染

謝珊珊¹ 楊雅頌² 程雲詳¹ 孫俊仁¹

國防醫學中心三軍總醫院 ¹臨床病理科 ²內科部感染暨熱帶醫學科

厭氧菌可以造成許多內生性感染症而且也是血流感染的重要來源。相關研究指出厭氧菌造成感染症的主要族群為新生兒、小孩與成人及正在進行牙科治療的病人。厭氧菌血症最常培養分離到的菌株為 *Bacteroides* group、*Clostridium* species、*Fusobacterium* species 及 *Peptostreptococcus* species。許多厭氧菌感染症多為伴隨需氧菌感染的多種菌株感染症而且在致病率與致死率上扮演重要角色。抗藥性厭氧菌的分離率從 1970 年便開始穩定增加。本文主要希望闡述目前數個主要的厭氧菌抗藥性問題。隨著 clindamycin、 β -lactam、metronidazole 及 quinolone 在厭氧菌抗藥情形的增加與 *Clostridium* spp. 對 glycopeptides 及 lipopeptides 的先天抗藥，這些藥物未來將可能不再是治療厭氧菌感染的首選藥物。最後總結，早期發現厭氧菌感染並給予適當治療是臨床治療的重要任務。監控厭氧菌的抗藥性的重要性與日趨增，這也說明了持續監控厭氧菌抗藥情形在院內感染管制的必需性。（**感控雜誌 2013:23:68-75**）

關鍵詞： 菌血症、厭氧菌、抗藥性

厭氧菌感染症

厭氧性細菌 (Anaerobic bacteria) 泛指一種不需要氧氣而能生長的細菌。在一般厭氧性細菌的分類依其對氧的耐受程度可分成三種，分別為專性厭氧菌、微需氧厭氧菌及兼性厭氧

菌。而專性厭氧菌又可分成三類：對氧極端敏感的厭氧菌、中度厭氧菌及耐氧厭氧菌[1,2]。厭氧菌可以在人體各個部位、器官、組織等造成感染症，但因其生長緩慢的特性且大多混雜嗜氧菌的生長而不容易被單獨分離出來[2,3]。平時厭氧菌在人體扮演著

民國 101 年 11 月 20 日受理
民國 101 年 12 月 26 日接受刊載

通訊作者：孫俊仁
通訊地址：台北市內湖區成功路2段325號
連絡電話：(02) 87923311 轉 88092

維持宿主與移生細菌間平衡的重要角色，當平衡狀態被破壞時便可能會造成宿主感染。人體表面黏膜或皮膚因為手術、損傷、腫瘤、壞死而容易遭受細菌感染。感染症發生的初期通常是以需氧菌為主。一旦需氧菌耗盡環境中的氧氣，加上病人免疫力下降，便有利於厭氧菌生長。研究指出，需氧菌與厭氧菌於感染初期為協同互補關係。厭氧菌生長時提供維生素 K 等生長因子刺激需氧菌生長，並且能保護需氧菌避免遭受白血球的吞噬。厭氧菌感染症可以發生在頭頸部感染(例如：慢性鼻竇炎、慢性中耳炎及牙周膿瘍)、中樞神經感染(腦膿瘍、腦硬膜下膿瘍)、肺部感染(吸入性肺炎、壞死性肺炎、肺膿瘍及膿胸)、腹部感染(腹膜炎及肝膿瘍)、女性生殖器感染(輸卵管炎、盆腔腹膜炎、卵巢膿瘍、子宮內膜炎及陰道炎)[3]。厭氧菌的後續感染亦可能造成厭氧菌血症，早年厭氧菌可以在 10~20% 血液感染的病人身上分離到，隨著臨床實驗室的鑑定技術提升與預防性給予抗生素治療降低了厭氧菌感染的機率。在 1990 年時的盛行率降為 4% (0.5~12%) 左右，而這數字會因為地理位置、病人族群及病人年齡而改變。根據文獻中指出血液感染症中，厭氧菌造成的菌血症在近年來有逐年升高的趨勢[4]。厭氧菌血症發生率雖然較低但是跟致死率有正相關，根據研究指出厭氧菌血症的致死率約為 25~44%。

造成厭氧菌血症 常見的菌株與危險因子

臨床上在血液培養中最常分離到的厭氧菌菌株為 *Bacteroides fragilis*，約佔臨床血液分離厭氧菌的 50% 以上 [5-7]。其它造成菌血症的菌株包含 *Peptostreptococcus* 及 *Clostridium species* (各佔約 10% 左右) 及 *Fusobacterium species* (約佔 5%) [5]。厭氧菌造成的感染症的來源為多種菌株 (polymicrobial infection) 所造成，*B. fragilis* 感染造成的菌血症通常伴隨著腹腔感染，而造成高死亡風險的危險因子有慢性肝病與鬱血性心臟衰竭。其造會增加增加住院天數與約 20% 的死亡率。*Propionibacterium acnes* 通常認為是血液培養採檢時的污染菌，但是在一些插管的病人與癌症病人分離該菌可能具有臨床意義[8]。厭氧菌造成的菌血症最常發生於三個族群分別為新生兒、孩童與成人族群及正在進行牙科診治的病人[9]。近幾年厭氧菌造成新生兒菌血症及敗血症發生率有增加的趨勢，其中分離最多的為 *Bacteroides spp.*，其次為 *Clostridium spp.* [7]。新生兒感染厭氧菌與產程延滯、羊水早期破裂、母體羊膜發炎和早產等因子具有相關性[9]。對孩童與成人的感染主要與腹部感染有關，常見菌株為 *Bacteroides species* 及 *Clostridium species*。一般人腸胃道的菌叢中約有一半以上為厭氧菌，而女性生殖道的菌叢則約有 20% 的厭氧

菌。主要以 *Peptostreptococcus* species、*Fusobacterium* species 為主 [10,11]。*B. fragilis* 造成的菌血症通常與腸胃道、軟組織傷口感染、女性生殖道、肺部感染與惡性腫瘤有關。*Peptostreptococcus* 與 *Fusobacterium* spp. 造成的菌血症通常與耳朵、鼻竇及口咽進入造成感染有關 [12,13]。在孩童方面的危險因子主要有慢性疾病，如惡性腫瘤、血液的異常疾病、慢性腎病或壓瘡等 [7,9]。在成人部份的危險因子主要為惡性腫瘤、血液的異常疾病、器官移植、腸胃道或婦產科相關手術、腸胃道阻塞、糖尿病、脾臟切除術後、使用免疫抑制劑等因素 [9]。另一個特殊族群為正在進行牙科診療的病人，這個族群的病人如果發生菌血症，其所分離出的菌株約有 70% 為厭氧菌造成的感染，超過 50% 的高致死率，而分離出的厭氧菌株以 *Eubacterium* 及 *Peptostreptococcus* 為主 [9,14]。除了厭氧菌經常被分離出來外，其他則以 viridans group streptococci 較常被分離到。根據研究發現，菌血症的發生通常與牙齦發炎而進行牙科診療並且與病人年齡有關，並以年老者居多 [14]。厭氧菌造成菌血症的典型臨床症狀包括：發燒、寒顫、白血球增多、貧血和休克 [9]。*Clostridial perfringens* 感染菌血症的症狀有溶血性貧血、血紅素低下、血尿、瀰漫性血管內凝血、出血傾向、青銅色皮膚、高膽色素症、休克、少尿和貧血 [9]。厭氧菌血症常見

感染族群及危險因子整理於表一。

厭氧菌血症之治療原則

對於厭氧菌血症的治療，選擇適當的抗生素治療相當重要，及早診斷且有效的用藥將有助於改善病人預後 [4]。在診斷厭氧菌所引起的菌血症時，務需積極尋找引起菌血症的感染源，並適當分離、培養該菌株。如果感染源出現膿瘍則必須接受清瘡，後續的治療才會有效。對於厭氧菌感染的抗生素選擇，一開始端賴經驗療法 (Empirical treatment)，在藥物感受性試驗報告後，就可依此進行調整 [1]。然而經驗療法之成功與否，端視該醫療院所監控厭氧菌的抗藥性趨勢。當厭氧菌對 penicillin 具有抗藥性時，則必須考慮 clindamycin、chloramphenicol、metronidazole、cefoxitin 或是 penicillin 佐以 β -lactamase 抑制劑的策略進行治療 [15]。目前 *B. fragilis* 有許多已經具有 β -lactamase 而可以水解許多抗生素，但很少對 carbapenems 有抗藥性。此外，美國傳染病學會 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 針對腹腔內感染的治療準則不建議使用 clindamycin 作為治療用藥，主要是因為 *B. fragilis* 對 clindamycin 出現抗藥性增高趨勢 [16]。另外對於牙齒或口腔手術時，給予單獨 penicillin 或 penicillin 加上 metronidazole 或 clindamycin 的預防性投藥，也可以有效預防菌血症的發生 [9]。

表一 厭氧菌血症常見感染族群及危險因子 (摘錄自[9])

成人

- 惡性癌症
- 血液的異常疾病
- 器官移植接受者
- 手術：脾臟切除術、腸胃道或婦產科相關手術
- 腸胃道阻塞
- 糖尿病
- 使用免疫抑制劑
- 壓瘡
- 牙齒或口腔的手術

孩童

- 慢性疾病：
 1. 惡性癌症
 2. 血液的異常疾病
 3. 慢性腎病
- 牙齒或口腔的手術

新生兒

- 母體產前發生的合併症：
 1. 產程延滯
 2. 羊水早期破裂
 3. 母體羊膜發炎
 4. 早產
- 新生兒頭皮的膿瘍
- 器官發育不成熟
- 壞死性小腸結腸炎
- 子宮頸菌叢污染的羊水

抗藥性厭氧菌的崛起

自 1970 年開始，一些大型研究開始發現厭氧菌的抗藥性有逐漸增加的趨勢。厭氧菌生長時間較長且需較長的時間診斷，而目前藥物感受性試驗的方法學規範並不適合小型實驗室

執行[17]。在臨床實驗室可能會因為成本與技術的考量而不提供厭氧菌藥物敏感度試驗報告。其中最常見的抗藥厭氧菌為 *B. fragilis*，而在近年的一些研究更是指出其抗藥性菌株的治療與預後有直接關係[5,6,18,19]。其中有數個現象是值得大家注意：

一、Clindamycin 的抗藥性

自 1960 年起，clindamycin 是治療厭氧菌感染的第一線用藥。但是在近年來抗 clindamycin 的厭氧菌比例顯著上升，其中 *Clostridium difficile* 約為 60% 抗藥、*B. fragilis* 約為 20~40% 左右，而其他厭氧菌則維持 10% 以下的抗藥[20]。目前，根據分子生物學發現抗藥以攜帶 *erm* 基因為主，而產生 methylase 酵素，此酵素可以在 23S rRNA 上面的腺嘌呤殘基 (adenine residue) 進行二甲基化作用 (dimethylation)，使其結構式改變造成 clindamycin 無法作用。隨著抗藥性的增加，clindamycin 在治療厭氧菌感染的使用上必須考慮感染菌種與藥物敏感度試驗結果[4]。

二、 β -lactam 類藥物的抗藥性

β -lactam 類藥物在厭氧菌感染的治療上也扮演極為重要的角色。*B. fragilis* 對 β -lactam 類藥物具有高抗藥性，是大於 97% 對 penicillin G 具有抗藥性[4]。所以在治療上使用通常會以 β -lactam 類藥物合併 lactamase 抑制劑 (ex: ampicillin/sulbactam、ticarcillin/clavulanate 或是 piperacillin/tazobactam) 進行治療。對抗 β -lactam 類藥物的機轉主要有三個，分別為產生去活化酵素 (β -lactamase)、細菌產生低親合性的盤尼西林結合蛋白 (penicillin-binding protein) 或細胞膜對藥物的通透性下降。其中最常見的為產生 β -lactamase 而使藥物失效。近年來亦發現 *B.*

fragilis 會因為產生 β -lactamase 或再加上膜孔蛋白 (porin) 改變或消失降低細胞膜通透性而造成對 β -lactam 類藥物產生高度抗藥[21]。

三、Metronidazole 的抗藥性

革蘭氏陰性的厭氧菌通常對 metronidazole 具有感受性，而革蘭氏陽性的厭氧菌經常對 metronidazole 具有抗藥性，例如：*Propionibacterium acnes*、*Actinomyces species*，少數 *Lactobacilli* 及 anaerobic *Streptococci*。Metronidazole 及其他 5-nitroimidazoles 藥物必須在厭氧環境還原成活化態才能殺菌。但是，一些厭氧菌會攜帶 Nitroimidazole 抗藥基因 (Nitroimidazole resistance genes, nim) 而產生 nitroimidazole reductase 還原 nitroimidazole 變為 aminoimidazole 而去避免形成有毒的亞硝基分子 (nitroso residues) 而使藥物失去活性[4,15]。

四、Quinolone 的抗藥性

Fluoroquinolones 主要抑制細菌的 DNA gyrase 及 topoisomerase IV，厭氧菌通常在這兩基因發生突變造成藥物無法作用，加上排藥幫浦 (efflux pump) 的活化而造成抗藥性問題[17]。傳統上 fluoroquinolones 類藥物是不會用來治療厭氧感染症。1990 年代早期 FDA 通過 temafloxacin 及 trovafloxacin 可以用作 *Bacteroides species* 及其他厭氧菌的治療。但後來這兩個藥物都因為毒性而停止使用。根據其短暫的使

用經驗發現使用這類藥物治療厭氧菌感染症使其菌株對該藥的抗藥比例增加一倍。有研究學者推測厭氧菌對 fluoroquinolone 的抗藥性增加與一些 fluoroquinolone 藥物 (ofloxacin、levofloxacin 及 ciprofloxacin) 在臨床上經常性的使用有關。Moxifloxacin 為近年來被美國外科感染症醫學會 (Surgical Infection Society, SIS) 與傳染病學會建議可以單獨使用治療腹膜感染症[16]。Moxifloxacin 根據最新文獻指出約 87% 腹膜感染症所分離之厭氧菌對其為敏感性，所以也是針對厭氧菌感染的治療利器[22]。

五、*Clostridium* 對 glycopeptides 及 lipopeptides 的抗藥性

大部分的 *Clostridium* species 對 vancomycin、daptomycin、ramoplanin、teicoplanin 及 dalbavancin 都是具感受性的。但是，*Clostridium* species 中的 RIC group (*C. ramosum*、*C. innocuum* 及 *C. clostridioforme*) 對這些藥物則是具有耐受性的，甚至為先天抗藥 (intrinsic resistance)。有學者認為抗 vancomycin 的腸球菌可以將抗藥基因 vanB 傳遞給 *Clostridium* species 進而對 vancomycin 產生抗藥性[19]。此外，*Clostridium difficile* 原本為人體腸道中的正常菌叢，因為其他腸道菌的競爭壓抑而不易致病。但使用抗生素後造成腸道正常菌叢減少，導致 *Clostridium difficile* 大量繁殖而致病。根據文獻指出，台灣的 *Clostridium*

difficile 對 glycopeptides 及 lipopeptides 的抗生素敏感性試驗結果還是具高度感受性[23]。

結 論

厭氧菌在臨床診斷價值通常不如需氧菌來得重要，但是當病人具有相關危險因子與疾病史時就必須考慮到厭氧菌血症的可能性。目前針對厭氧菌的治療除了經驗療法外，亦需藉由實驗室提供正確的藥物敏感度試驗報告以進行相關治療。近年來研究學者發現厭氧菌的抗藥基因會在跳躍基因、質體或染色體上，這些抗藥基因會在厭氧菌間利用接合方式 (conjugation) 水平傳遞。臨床上，抗生素管制不當會加快抗藥性基因傳遞速度而造成抗藥細菌比例增加。對臨床醫師而言，檢驗室提供快速的鑑定與藥物敏感度試驗將有助於改善厭氧菌感染病患的預後。就感染控制角度而言，醫療院所必須建立相關監控機制以減少厭氧菌抗藥性院內感染發生之可能性。

參考文獻

1. Strobel HJ: Basic laboratory culture methods for anaerobic bacteria. *Methods Mol Biol* 2009;581:247-61.
2. Lambiase A, Catania MR, Rossano F: Anaerobic bacteria infection in cystic fibrosis airway disease. *New Microbiol* 2010;33:185-94.
3. Park Y, Choi JY, Yong D, et al: Clinical features and prognostic factors of anaerobic infections: a

- 7-year retrospective study. *Korean J Intern Med* 2009;24:13-8.
4. Lassmann B, Gustafson DR, Wood CM, et al: Reemergence of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007;44:895-900.
 5. Ngo JT, Parkins MD, Gregson DB, et al: Population-based assessment of the incidence, risk factors, and outcomes of anaerobic bloodstream infections. *Infection* 2013;41:41-8.
 6. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al: Lessons learned from the anaerobe survey: historical perspective and review of the most recent data (2005-2007). *Clin Infect Dis* 2010;50 Suppl 1:S26-33.
 7. Zahar JR, Farhat H, Chachaty E, et al: Incidence and clinical significance of anaerobic bacteraemia in cancer patients: a 6-year retrospective study. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:724-9.
 8. Perry A, Lambert P: Propionibacterium acnes: infection beyond the skin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:1149-56.
 9. Brook I: The role of anaerobic bacteria in bacteremia. *Anaerobe* 2010;16:183-9.
 10. Lombardi DP, Engleberg NC: Anaerobic bacteremia: incidence, patient characteristics, and clinical significance. *Am J Med* 1992;92:53-60.
 11. Muttaiyah S, Paviour S, Buckwell L, et al: Anaerobic bacteraemia in patients admitted to Auckland City Hospital: its clinical significance. *N Z Med J* 2007;120:U2809.
 12. Fekete-Szabo G, Berenyi I, Gabriella K, et al: Aerobic and anaerobic bacteriology of chronic adenoid disease in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:1217-20.
 13. Brook I: Meningitis and shunt infection caused by anaerobic bacteria in children. *Pediatr Neurol* 2002;26:99-105.
 14. Gomes BP, Pinheiro ET, Gade-Neto CR, et al: Microbiological examination of infected dental root canals. *Oral Microbiol Immunol* 2004;19:71-6.
 15. Brook I: Treatment of anaerobic infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:991-1006.
 16. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64.
 17. Hecht DW: Prevalence of antibiotic resistance in anaerobic bacteria: worrisome developments. *Clin Infect Dis* 2004;39:92-7.
 18. Bengualid V, Singh H, Singh V, et al: An increase in the incidence of anaerobic bacteremia: true for tertiary care referral centers but not for community hospitals? *Clin Infect Dis* 2008;46:323-4.
 19. Dubreuil L, Odou MF: Anaerobic bacteria and antibiotics: What kind of unexpected resistance could I find in my laboratory tomorrow? *Anaerobe* 2010;16:555-9.
 20. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al: National survey on the susceptibility of Bacteroides fragilis group: report and analysis of trends in the United States from 1997 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1649-55.
 21. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, et al: Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003;37:997-1005.
 22. Goldstein EJ, Solomkin JS, Citron DM, et al: Clinical efficacy and correlation of clinical outcomes with in vitro susceptibility for anaerobic bacteria in patients with complicated intra-abdominal infections treated with moxifloxacin. *Clin Infect Dis* 2011;53:1074-80.
 23. Lin YC, Huang YT, Tsai PJ, et al: Antimicrobial susceptibilities and molecular epidemiology of clinical isolates of Clostridium difficile in taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1701-5.

Anaerobic Bacteremia: A Problematic Infection

Shan-Shan Hsieh¹, Ya-Sung Yang², Yun-Hsiang Cheng¹, Jun-Ren Sun¹

¹Division of Clinical Pathology, Department of Pathology, Tri-Service General Hospital,

²Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Internal Medicine, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center

Anaerobic bacteria cause a variety of endogenous infections and remain an important source of bloodstream infections. Studies of anaerobic bacteremia in newborns, children, adults, and inpatients under going dental procedures have shown that *Bacteroides fragilis*, *Clostridium* species, *Fusobacterium* species and *Peptostreptococcus* species are the most frequent blood culture isolates. Many of these anaerobic infections are co-infections with aerobic bacteria and play significant roles in morbidity and mortality. Antibiotic-resistant anaerobic infections have steadily increased since the early 1970s. This article aimed at highlighting the emerging antibiotic-resistance patterns in anaerobic bacteremia. With an increase in the prevalence of resistance to clindamycin, β -lactam, metronidazole, and quinolone among anaerobic bacteria and intrinsic resistance to glycopeptides and lipopeptides in *Clostridium* species, these agents may not be the preferred therapy for anaerobic bacterial infections in the future. In conclusion, early recognition and appropriate treatment of these infections are important in clinical settings. Recognition of antibiotic resistance among anaerobes is increasingly critical for the control of nosocomial infection, emphasizing the need for continued monitoring.

Key words: Bacteremia, anaerobic bacteria, drug resistant