

血液培養歷史演進、 臨床重要性及常見的問題

林凱翔^{1,2} 林建佑¹ 何承懋^{1,3}

佛教慈濟醫療財團法人台中慈濟醫院 ¹檢驗醫學科 ³臨床病理科/感染管制中心
²國立中興大學 生命科學系博士班

經由血液培養找到造成感染症的致病微生物，在感染症病人之臨床治療決策中扮演關鍵性的角色，除了可以確定致病原之外，並同時提供抗微生物製劑的敏感性測試結果報告，以利治療藥物的選擇；臨床上有很多和血液培養相關的習慣性規則，但不一定是正確的或是有文獻上的佐證，如：抽幾套血液培養最合適、不同套中間需間隔多久、接種時是否要更換針頭、採檢時應如何消毒皮膚、延長培養時間是否可提高陽性率、為何小兒專用的血液培養沒有厭養瓶等問題；藉由文獻及指引的內容，釐清較有爭議的部分，以正確及嚴謹的態度來處理及理解這個常規的臨床檢驗。（**感控雜誌 2020:30:188-195**）

關鍵詞： 血液培養、污染、檢體採集、血流感染

經由血液培養找到造成感染症的致病微生物，對於臨床微生物學實驗室和照護感染症病人的臨床醫護人員一直是一個重要的議題，因為陽性血液培養報告於感染症病人之臨床治療決策中扮演關鍵性的角色，可以說是個人化醫療的濫觴。除了血液培養的方法及技術之外，採集檢體過程中的各種細節，都會影響報告時效及檢驗

結果的正確性。了解血液培養的方法學、正確的檢體採集與報告判讀，可讓這個對於治療感染症病人具關鍵性角色的檢驗方法，在臨床上發揮最大的價值。

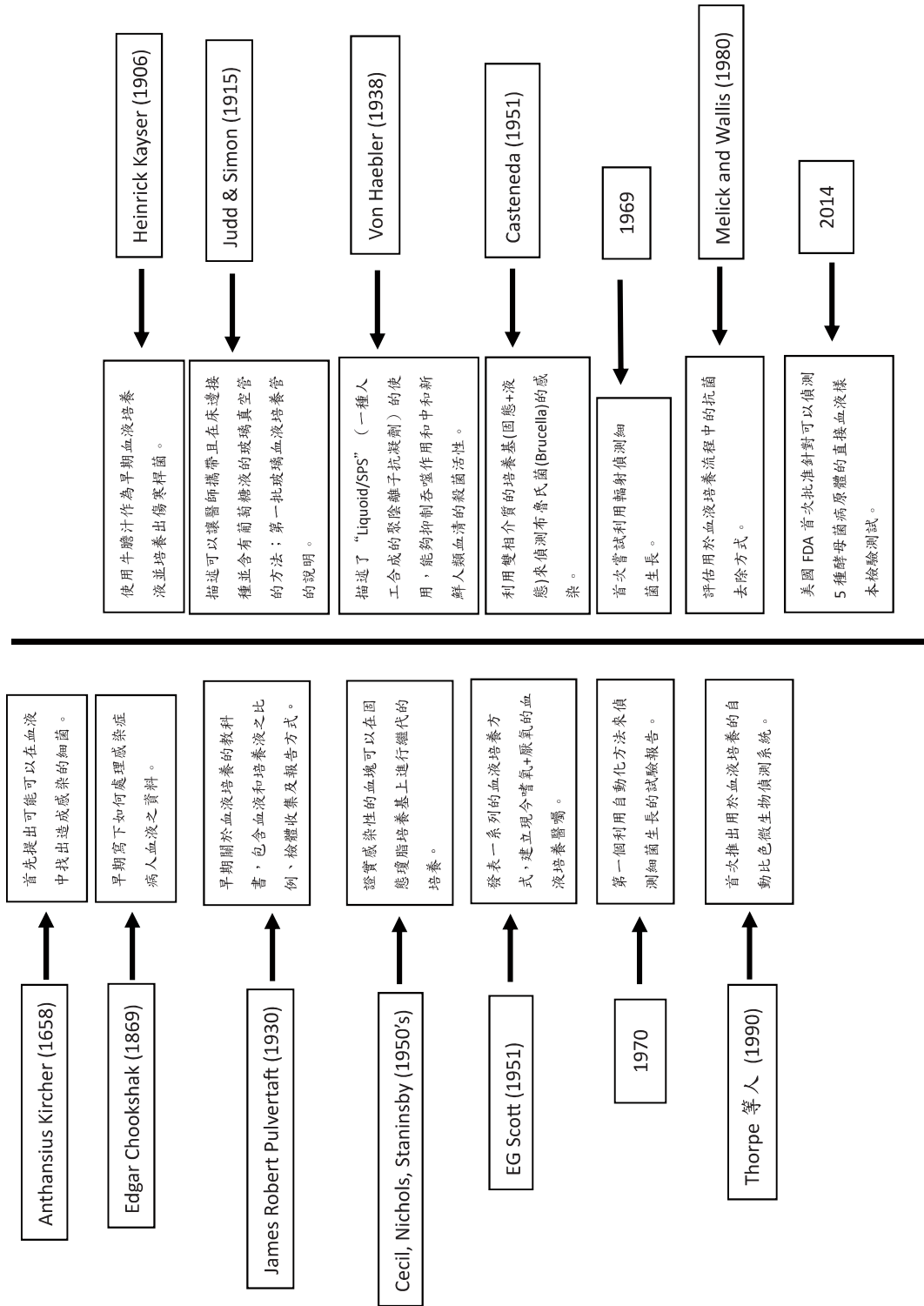
血液培養的歷史 (圖一) [1]

和血液培養有關的歷史最早可追

民國 109 年 1 月 10 日受理
民國 109 年 3 月 25 日修正
民國 109 年 4 月 15 日接受刊登

通訊作者：何承懋
通訊地址：台中市潭子區豐興路一段66號
連絡電話：(04) 36060666轉3150

DOI: 10.6526/ICJ.202006_30(3).0004



圖一 血液培養在培養基及方法學上的歷史演進

溯到 1658 年：Anthansius Kircher 首先提出有機會在感染症的病人血液中找到造成感染的病原菌。1906 年 Heinrick Kayser 嘗試使用牛膽汁作為早期血液培養液並培養出傷寒桿菌。1915 年 Judd & Simon 提出內含有葡萄糖液的玻璃真空管，可以讓醫護人員便於攜帶且可在床邊執行血液培養的方式。1930 年一位美國賓州的病理學家 James Robert Pulvertaft，撰寫血液培養標準方式，內容包含血液和培養液之比例 (1:5，此比例現今仍適用)、抗凝劑的使用、檢體收集及報告方式。1938 年 Von Haebler 描述了使用「Liquoid/SPS (sodium polyanthol sulfonate)」(一種人工合成的聚陰離子抗凝劑)，能夠抑制吞噬作用和中和新鮮人類血清中補體的殺菌活性。1951 年 Casteneda 利用雙相介質的培養基 (固態 + 液態) 來偵測布魯氏菌的感染；同年 EG Scott 發表一系列的血液培養方式，建立現今嗜氧加厭氧的血液培養建議。1969 年有人首次嘗試利用輻射偵測細菌生長，隔年發展出第一個利用自動化方法來偵測血液培養中是否有微生物的生長。1980 年 Melick and Wallis 評估用於血液培養流程中的抗微生物製劑之去除方式。1990 年 Thorpe 等人首次推出用於血液培養的自動比色微生物偵測系統。

血液培養在臨床診斷上的價值及重要性

血液培養可用來確認病人是否有菌血症或黴菌血症，若有找到致病的微生物，還可以提供抗微生物製劑的敏感性測試結果報告；約有 29% 的血液培養陽性的微生物，無法確定其造成菌血症的來源；可歸因為菌血症的死亡率約為 12%，菌血症的產生代表了病人的免疫系統無法將感染局限在發的部位，另外菌血症也代表醫護人員沒有將感染的病灶移除、引流或根除[2]。

執行血液培養時應使用何種消毒劑 (disinfectant) 清潔皮膚？

使用含 chlorhexidine gluconate 或是碘酊 (tincture of iodine) 都是目前建議使用的消毒劑，聚維酮碘 (Povidone iodine) 或其它種類的酒精類消毒劑較不建議，因為它們的消毒作用較差[2]；另外含 chlorhexidine 的消毒劑不適用小於二個月之嬰幼兒，因為可能會造成接觸性皮膚炎或是經皮膚吸收後可能具有潛在的中樞神經系統副作用[3]；相較於聚維酮碘 (povidone iodine)，使用含 chlorhexidine gluconate 的消毒液做皮膚的清潔，不論在置入中心靜脈導管或是周邊靜脈導管，都可以減少導管相關的血流感染 (分別下降 1.6% 及 0.5%) [4]；若使用分流器將最初 1.5~2.0 ml 的血液在執行血液培養的採檢過程中先移除，也可降低血液培養的污染率約 1.76%，但不會減少陽

性率[5]。

可以從置入的靜脈導管內採集 血液培養的檢體嗎？

從可近性及避免血管太小而造成採過程中血管可能癱縮，肘前窩是一個理想的採檢部位；由於動脈血並不會增加結果的陽性率，並考量抽動脈血的潛在風險，不建議經由動脈抽取血液培養的檢體[2]。在放置靜脈導管的過程中順便採集血液培養檢體，會些微增加污染率（從 1.8% 增加至 3.8%），所以建議最好直接從靜脈採集檢體，若要從新放置的靜脈導管抽血液培養檢體，建議同時抽一套從週邊靜脈採集檢體的血液培養以做結果的對照[6]。原則上不建議從已經置放的導管內抽取血液培養檢體，因污染的可能性更高。

什麼時間點抽血液培養陽性結果 較高

動物實驗的結果認為在發燒和冷顫發生後約一個小時，細菌會從感染部位進入血液之中；但就實際臨床上觀察的情況是：不論第二套血液培養是落在什麼時間點抽（和第一套同時、相隔 10 分鐘到兩個小時、相隔兩個小時及 24 小時內任一時間點），都可增加最終結果的陽性率[7]，而且和距離發燒相隔的時間並無明顯關係；因此目前建議二套的血液培養

可同時間（或僅相隔很短時間）在不同部位採集，不需要考量中間要間隔多久，更不應該因考量檢體的採集而延後給予抗微生物製劑治療；於相隔固定時間間隔抽血進行之血液培養，目前只建議在想要證實病人有持續菌血症的相關疾病，如感染性心內膜炎或是血管內的感染（如血管內植入物）[2]。

血液培養抽幾套最好？ 採檢的體積要多少？

目前的建議是抽二套到三套是最理想的方式（找出致病微生物的比率分別可達 80~90% 及 95% 以上，表一）[8]，抽取多套之最大目的是增加培養的血液體積使陽性率增加，另外對結果的判讀也有幫助，可排除污染的結果；另外除了在心內膜炎、念珠菌血症和金黃色葡萄球菌血症之外，是不需要用血液培養為陰性的結果，來確認治療的效果或確定病人是否已經完成治療；影響血液培養陽性率最重要的因素是送檢的總體積：總體積越高從血液培養找出致病微生物的機會也越高，但持續性菌血症如心內膜炎，較不具有這種相關性[9]；一般的成人的血液培養之血瓶建議採檢體積為 10~15 ml，故執行一套血液培養約需 20~30 ml 的病人血液，大於等於 12 歲的兒童比照成人建議，未滿 12 歲的兒童執行血液培養所需之檢體量，通常是依體重去做換算，但換

表一 [8]

血液培養套數	血液培養套數在該研究中發現微生物的比率 (%)			
	Washington[20]	Weinstein et al[14]	Cockerill et al[9]	Lee et al[21]
1	80	91.5	67.4	73.1
2	88	> 99	81.8	85.7
3	99		95.7	98.2
4			100	99.8

算的方式依不同單位 (美國感染症醫學會、美國微生物學會、臨床微生物學手冊或 CLSI) 有不同建議[10,11]。

為何成人的血液培養有區分嗜氧瓶及厭氧瓶，而兒童的專用血瓶只有嗜氧瓶而無厭氧瓶？

臨床上常見的致病菌若為兼性厭氧 (facultative anaerobes) 菌，則無論用嗜氧瓶或厭氧瓶都有機會可以培養出來；但對於絕對厭氧菌，通常只有厭氧瓶可以培養出來；因為從血液培養的菌種結果分析中，絕對厭氧菌在成人的致病菌中佔了 10~20%，故在成人執行血液培養，最好同時抽取嗜氧瓶及厭氧瓶，若抽血量不足，則先把檢體接種到嗜氧瓶中，剩餘的檢體再接種到厭氧瓶內[12]。在兒科病人中，厭氧菌佔的比率相較於成人而言低很多 (0.16%)，所以兒科專用的血液培養通常只有嗜氧瓶，但若在兒科病人懷疑有厭氧菌的感染 (特別是免疫抑制、頭頸或腹腔內感染的病人)，仍可使用厭氧瓶來進行厭養菌

的培養[11]。

接種血液培養檢體時，是否需要更換針頭？

在接種血液培養檢體時是否要更換針頭以減少染，並沒有定論；考量到針扎的風險，目前並沒有建議要在接種時要更換針頭；也可使用安全性的轉接器來接種檢體，以減少針扎的風險[2]。

血液培養的病原菌，其來源通常為何？

約有 30% 的血液培養陽性的病人，臨床上找不到特定的感染部位；在可辨視出的感染來源之中，最多的前三名依次為血管內之導管 (23%)、生殖泌尿道 (12%)、呼吸道 (8%)；社區感染約佔了 20%，其餘的就是院內感染或是醫療照護機構的感染；血液培養陽性的病人，可歸因於菌血症而造成的死亡率，整體來說是 12%，其中又以黴菌 (念珠菌) 及 β 溶

血性的鏈球菌為最高 (分別為 22% 及 23%)；血液培養陽性的病人其死亡率和年齡及潛在共病 (comorbidity) 的數量呈現正相關的關係[13]。

依菌種而言，什麼病原菌通常是致病菌/污染菌？

一定是致病菌的菌種為 *Brucella* spp.、*Francisella tularensis*、*Streptococcus pneumoniae*；超過 80% 機會為致病菌的種類為 *Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pneumoniae*、*Enterobacteriaceae*；*Pseudomonas aeruginosa*、 β 溶血性的鏈球菌及 *Candida albicans*；小於 20% 機會是致病菌的種類為 *Propionibacterium* spp.、非 *Bacillus anthracis* 的其它 *Bacillus* spp.、coagulase-negative staphylococci 及大部分的 *Corynebacterium* spp. [13,14]。草綠色鏈球菌 (viridans group streptococci) 雖然有較高的比例被認為是污染菌 (50~70%)，它同時也是感染性心內膜炎最常見的致病菌之一[15]，特別是有二套以上的陽性檢驗結果，所以在判讀其臨床意義需要格外小心，必要時應安排心臟超音波的檢測。

延長血液培養的時間可以增加陽性的結果嗎？

以目前血液培養的技術而言，

大部分真正的致病菌，包含一般認為對培養環境較挑剔且生長速度較慢的 HACEK [*Haemophilus*、*Aggregatibacter* (previously *Actinobacillus*)、*Cardiobacterium*、*Eikenella*、*Kingella*]，通常在培養 5 天之內就會呈現陽性結果，即使連生長緩慢的 *Cryptococcus neoformans*，在第五天的陽性率可達 94% (第六天為 100%) [16,17]，因為目前大部份的實驗室都會將血瓶置放在培養的機器中至少 5 天，故應可滿足培養時間需求，除非有特殊的考量，否則不需要延長血液培養發出陰性報告的時效。

儘管目前有越來越多的新技術或上市的檢驗平台 (如次世代定序、即時聚合酶鏈鎖反應或抗原快篩等) [18,19]，強調可在數小時或一天之內，提供感染症的致病原診斷或抗藥性的快速報告，但在診斷細菌或部分黴菌血流感染的菌種範圍或準確度大多有其局限性，仍然無法取代血液培養這個傳統上被認為是黃金標準的方法；因為敗血症的病人並非都可經由血液培養找到致病微生物，故這些新的檢驗方式目前一般都被認為可以補強血液培養的不足之處，特別是無法用傳統血液培養做出診斷的病毒、立克次體、披衣菌、部分黴菌或原蟲等；另外在判讀血液培養結果通常也需要結合病人之臨床症狀及整體狀況，才能決定是否為污染菌、有無原發的感染病灶需要進一步處置，及依藥性敏感性報告用何者抗微生物製是

最適的。

參考文獻

1. Hansen GT: Laboratory Blood Cultures: Past, Present, and Future. *Clinical Microbiology Newsletter* 2016;38:119-28.
2. CLSI: Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline. CLSI document M47-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute 2007.
3. Chapman AK, Aucott SW, Milstone AM: Safety of chlorhexidine gluconate used for skin antisepsis in the preterm infant. *J Perinatol* 2012;32:4-9.
4. Chaiyakunapruk N, et al: Vascular catheter site care: the clinical and economic benefits of chlorhexidine gluconate compared with povidone iodine. *Clin Infect Dis* 2003;37:764-71.
5. Rupp ME, et al: Reduction in Blood Culture Contamination Through Use of Initial Specimen Diversion Device. *Clin Infect Dis* 2017;65:201-5.
6. Everts RJ, et al: Contamination of catheter-drawn blood cultures. *J Clin Microbiol* 2001;39:3393-4.
7. Li J, Plorde JJ, Carlson LG: Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 1994;32:2829-31.
8. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP: Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:444-65.
9. Cockerill FR, 3rd, et al: Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004;38:1724-30.
10. Baron EJ, 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:e22-e121.
11. Dien Bard J, E. McElvania TeKippe: Diagnosis of Bloodstream Infections in Children. *J Clin Microbiol* 2016;54:1418-24.
12. Riley JA, Heiter BJ, Bourbeau PP: Comparison of recovery of blood culture isolates from two BacT/ALERT FAN aerobic blood culture bottles with recovery from one FAN aerobic bottle and one FAN anaerobic bottle. *J Clin Microbiol* 2003;41:213-7.
13. Pien BC, et al: The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. *Am J Med* 2010;123:819-28.
14. Weinstein MP, et al: The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24:584-602.
15. Parker MT, Ball LC: Streptococci and aerococci associated with systemic infection in man. *J Med Microbiol* 1976;9:275-302.
16. Hardy DJ, Hulbert BB, Migneault PC: Time to detection of positive BacT/Alert blood cultures and lack of need for routine subculture of 5- to 7-day negative cultures. *J Clin Microbiol* 1992;30:2743-5.
17. Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS: Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clin Infect Dis* 2005;41:1677-80.
18. Buehler SS, et al: Effectiveness of Practices To Increase Timeliness of Providing Targeted Therapy for Inpatients with Bloodstream Infections: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:59-103.
19. Mancini N, et al: The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:235-51.
20. Washington JA: 2nd, Blood cultures: principles and techniques. *Mayo Clin Proc* 1975;50:91-8.
21. Lee A, et al: Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007;45:3546-8.

Evolving history, clinical significance, and common issues of blood culture

Kai-Hsiang Lin^{1,2}, Chien-Yu Lin¹, Cheng-Mao Ho^{1,2,3}

¹Department of Laboratory Medicine,

³Department of Clinical Pathology and Infectious Disease, Taichung Tzu Chi Hospital,
Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Taichung, Taiwan,

²Department of Life Sciences, National Chung Hsing University, Taichung, Taiwan

Blood culture plays a pivotal role in clinical infectious diseases for the determination of etiology and treatment option using antimicrobial susceptibility tests. There are some “concepts” or “habits” in the daily practice of blood culture that may not be scientifically accurate. These include what are the most reasonable sets for each patient, how long should be the duration between different sets, should needles be changed during inoculation, what kind of antiseptics are best for skin preparation, could prolonged incubation increase positive rates, and why only aerobic culture, but not anaerobic culture, is used in pediatric patients? We clarify these common ambiguous issues in the practice guidelines and scientific literature on blood culture.

Key words: syphilis, reverse algorithm, diagnosis, immunoassay