

林委正¹ 高雅慧¹ 柯文謙²

成功大學醫學院醫學系¹ 臨床藥學研究所² 內科學科

前 言

血液培養是用來確立診斷菌血症最為直接、也是最明確的方法[1]。血液培養結果直接影響臨床醫師評估病患狀態、是否應該以抗生素治療，以及選擇治療 抗生素種類。採血過程中，檢體易受到皮膚表面菌叢污染，常導致血液培養結果 與病患真實感染狀態無法判別的情形。根據 Weinstein 等發現[2]，在所有血液 培養結果報告中，有將近一半(42.9%)被認為是污染。因此血液培養污染問題， 成為近幾年來相關研究所熱烈討論，以及極待解決的議題。

由於現代醫學的進步，許多侵入性之處置或裝置的發展(例如：血液透析、中央靜脈導管的植入)，解決了很多過去所無法克服的臨床病況。然而，這些侵入性之處置，破壞了皮膚對外界細菌入侵的天然屏障，使得原本被視為正常菌叢 表皮細菌，伺機進入血流中，造成所謂的導管相關性感染(catheter-related infection)。導管相關性感染與 coagulase-negative staphylococci (CoNS)等皮膚 菌叢所造成之菌血症有相當大的關聯。正因為這些常造成污染菌叢，也可能是菌 血症的致病源，也就更增加臨床上判讀感染或污染的困難度。

常見血液培養污染菌及其所導致之問題

血液培養之污染菌大多數以正常表皮菌叢為主，其造成污染之主要原因有二：一是在週邊靜脈穿刺時，因局部皮膚消毒不全，細菌隨針刺帶入血液檢體而 被培養出來；二是長期留置血管導管之病患，其導管長期暴露於皮膚外界，而造成這些菌叢之移生(colonization)。這些病患之血液培養也常常由這些導管處採 血，經常會在採血過程中將導管內移生之細菌帶走而培養出來。

1972 年 MacGregor 的研究中[3]，將常見血液培養結果菌叢依照污染 率分為 三大類。第一類族群菌叢，全部被認為是真實感染，包括 *Pneumococcus*、*Escherichia coli*、*Proteus mirabilis*、*Haemophilus influenzae*、*Bacteroides*、*Neisseriasicca* 等。第二類菌叢，幾乎只會造成污染，包括 *Diphtheroids*、*Bacillus*、*nonhemolytic streptococci*。第三類菌叢則可能造成感染，亦可能造成污染，這類 菌叢以 CoNS 佔最大多數，也是所有血液培養結果中，最令臨床診斷醫師困惑的一群。儘管如此，並非所有第三類菌叢，造成污染與感染機率均相似。*Klebsiella*、*Enterobacter* 等菌叢造成感染的機率相對較高，而 CoNS 則絕大多數被認為是污染。事實上，類似 *Staphylococcus* 這樣同一菌屬不同菌種造成感染率不同的 例子 很多，如：*Pseudomonas aeruginosa* 幾乎不可能是污染，但其他 *Pseudomonas* 菌 種則可能造成污染。至於 *S. aureus*，在 1997 年 Weinstein 研究中發現共 204 次血 液培養呈現 *S. aureus*，其中高達 178 次(87.2%)被認為是真實感染，僅 13 次(6.4%)被 認為是污染[2]。由於 *S. aureus* 菌血症造成敗血症或心內膜炎的機 率大且死亡 率高，這類菌叢若是在血液培養中被培養出來，臨床上通常不會考慮其為污染而 一律給予抗生素治療。

另外 Duke 大學醫學中心針對院內血液培養結果之追蹤情形，該項結果及過去的這些文獻可歸納出幾點: 1. 造成血液培養污染的菌叢絕大多數為革蘭氏陽性菌，以及少數的厭氧菌; 2. 革蘭氏陽性菌中，造成污染的機率遠大於感染者，包括: CoNS、Bacillus species、Corynebacterium species 及其他 gram-positive bacilli; 3. 厭氧菌中造成污染的機率遠大於感染者，包括 Clostridium perfringens、Propionibacterium species [2]。

判讀血液培養結果為污染或真實感染

有關判讀 CoNS 等常見污染菌之血液培養是否為真實感染的原則，從過去一直到目前為止，許多研究都嘗試訂立分辨方法，這些研究多數都針對 CoNS 這類菌株為主。但一直到现在，仍然沒有一個分辨的原則實際應用於臨床上，更沒有一個臨床研究證實這些原則是否可行，而且這些分辨原則從過去以來一直不斷改變，至少到目前為止，仍然眾說紛紜。

一、陽性套數

Thylefors 回顧 1980-1998 年間歐美各國對於 CoNS 血流感染相關文章，發現在判別血液培養結果呈 CoNS 為污染或感染的方法上，歐、美之間有很大差異 [4]。早期在美國研究，及在歐洲研究，傾向以兩套或兩套以上血液培養同時培養出同一 CoNS 菌株，作為判讀唯一依據。Andriole 及 Lyons 以前瞻性研究追蹤 31 位血液培養呈單一套(意指一次抽二瓶包含厭氧及好氧)CoNS 陽性之病患，最後所有病患皆沒有顯著感染症 [5]。這項研究結果，成為後來以兩套或兩套以上呈陽性之原則判別 CoNS 血液培養的主要依據。

MacGregor 研究發現多套血液培養中，呈陽性套數比率與病患罹患血流感染風險有關。其所追蹤血液培養結果中，有 187 套採自被認為真實感染的病患，其中有 170 套(91%)呈現陽性；在 260 套採自被認為血液培養污染的病患，僅 152 套(58%)呈現陽性 [3]。該研究結果亦顯示當血液培養結果僅一套呈陽性時，該套檢體為污染的機會很大，即便是只作一套血液培養；若是兩套血液培養呈陽性，污染機會則非常低；若有三套血液培養呈陽性，則污染機會幾乎為零。

到了 1989 年 Martin 的研究 [6]及其之後許多研究也直接表示，兩套血液培養中，單一套呈陽性仍有可能為真實感染，導致近十年來在美國有關 CoNS 血流感染研究，紛紛以一套血液培養合併臨床感染徵狀為判讀的依據，甚至到近期一些研究，把臨床醫師實際診斷或是否使用抗生素治療，當作判讀 CoNS 為感染或污染主要依據 [7]。1985 年 Kichhoff 認為兩套血液培養中，僅單一套呈 CoNS 陽性為污染外，也首度提出兩套血液培養皆呈陽性，但兩套血液培養採血時間超過 10 天者，也應該被歸類為污染 [8]。另外，該研究也把病患臨床感染徵狀列入考慮，包括發燒、白血球增多、血壓變化，以及侵入性血管導管置入，血液培養陽、陰性之時間順序等。另外病患若有作導管的細菌培養，其培養結果亦納入判別之參考。他們認為血液培養結果呈 CoNS 族群中有 85% 為污染，其中包含 83% 單一套血液培養呈陽性，以及 2% 兩套血液培養陽性但間隔超過 10 天者。在比較被認為是感染及污染病患族群特徵，作者發現感染族群所作的血液培養中陽性套數比例明顯較高(70.7% vs. 34.3%， $P < 0.001$)，這說明了使用多套血液培養呈陽性來分辨感染或污染確有其實用性。

二、陽性瓶數

Kichhoff 發覺被認為是真實感染血液培養中，兩瓶皆呈陽性的血液培養套數百分比顯著地比被認為是污染族群較高(85% vs. 30%, $P < 0.001$)[8]。這個結果讓後續的研究學者亟欲了解，是否單一套血液培養中兩瓶(以一套血液培養作兩瓶為例)皆呈單一菌株陽性，可以用來判讀培養結果為感染或污染。Mirrett 即分別以每套兩瓶、每套三瓶，以及每套四瓶三種研究方法，探討單一套血液培養中，陽性瓶數比率與培養結果判定關係 [9]。在一套兩瓶研究中，兩瓶皆呈陽性血液培養，僅 37% 被認為是真實感染，卻有高達 58% 血液培養被認為是污染。一套三瓶研究中，三瓶皆呈陽性者，只有 30% 被認為是真實感染。同樣結果亦發生在一套四瓶研究中，四瓶皆為陽性者，感染率為 37%(其他學者也有同樣發現)，在一套四瓶血液培養中僅 27% 被認為有敗血症病患，血液培養結果為四瓶皆呈陽性[10]。

雖然不管在一套二瓶、一套三瓶、一套四瓶研究中，都可以發現到陽性瓶數增加，感染率增加的趨勢。不過陽性瓶數作為血液培養判別原則的陽性預測值 (positive predictive value)低落，臨床上不應以單套血液培養中之陽性瓶數來當作判別是否為感染診斷原則。

三、電泳分析(pulsed-field gel electrophoresis; PFGE)

由於 CoNS 所代表的是一群類似菌種，而非單一菌株，過去在判讀血液培養結果時，若考慮兩套以上呈同一菌株陽性，牽涉到兩套是否為同一菌株的情況。比起其他實驗室方法，檢測兩株細菌是否為相同菌株最準確的莫過於電泳分析 [11]。不過，此種方法至今未曾用於臨床判別，原因在於電泳分析太過費時且非常昂貴，就算由電泳分析得到同一菌株，其與臨床實際判別結果相關性也很差。有人針對電泳分析結果與三種臨床判讀依據作關聯性分析，包括美國疾病管制局對血流感染評斷標準、醫師診斷、是否使用適當之抗生素治療 [12]。研究結果顯示，三種判讀依據與電泳結果間關係薄弱，一致性僅 50-57%。

四、抗生素敏感性試驗結果

利用抗生素敏感性試驗結果一致性來檢視兩套血液培養結果是否為相同菌株，是過去文獻認為兼具方便性與準確性的方法。2004 年 Garcia 發現在各種不同實驗室分辨方法中，抗生素敏感性試驗之敏感度(sensitivity)及專一度 (specificity)最佳，其敏感度達 100%，專一度則有 75% [13]。

結合臨床表徵與實驗室方法

1996 年 Herwaldt 首度提出較具整合性臨床判讀原則：CoNS 類菌叢被視為真實感染，病患必須具備以下病徵：採血當天體溫 $>38^{\circ}\text{C}$ ；接受醫師適當之處置，包括給予抗生素治療(菌叢對該抗生素具敏感性)，或移除留置導管、異物等；感染病徵必須符合疾病管制局對院內血流感染之定義；若為非嗜中性白血球低下病患，則病患必須再具備一項(含)以上感染相關之臨床症狀或檢驗結果。例如：低血壓(收縮壓 $<90\text{ mmHg}$)、白血球增多 ($\text{WBC} > 12,000$)、凝血酶原時間(prothrombin time)超過 13 秒、病患有冷顫現象等[7]。他們亦指出兩次血液培養皆呈 CoNS 陽性，但採血時間差距超過 7 天者，應視為不同兩次事件。若病患其他血液培養，或其他部位之培養結果有非污染菌，且該培養之採血時間與初次培養出 CoNS 之採血時間差距 72

小時內者，則 CoNS 視為污染菌叢，除非其他血液培養再次培養出 CoNS。

1998 年 Souvenir 認為除了 1996 年 Herwaldt 所提之臨床病徵為判別感染之依據外，提出病患需具備有皮膚菌叢血流感染之危險因素 [14]。他們認為真實感染病患必須至少有下列情況之一：體溫 38°C 或以上；低血壓(血壓 <90 mmHg)；白血球增多、嗜中性白血球低下及 left shifting 現象；瀰漫性血管內凝集病變 (disseminated intravascular coagulopathy)；另外，病患須具有皮膚表皮菌叢感染危險因素之一：加護病房長期血管內導管留置病患；中央靜脈導管留置之自體免疫低下病患；進行血液透析或腹膜透析病患；大型手術後 CoNS 感染病患。判別為污染病患有下列情況：發燒不明顯或不具上述危險因素之病患；具上述危險因素，但有血液培養結果呈非懷疑污染菌叢感染之敗血症病患；有其他確切之病原所造成的感染，或非感染但類似休克之併發症，例如：吸入性肺炎(aspiration pneumonia)、急性呼吸衰竭症候群(acute respiratory distress syndrome)。具有上述危險因素，但臨床徵狀細微或相當短暫的病患則列為"難以判別"。他們認為這些難以判別病患，也可以歸類為不顯著菌血症 (insignificant bacteremia)或短暫性菌血症(transient bacteremia)，通常並不需給予抗生素治療。另外，其他因素也同樣作為判讀之參考依據：在其他感染部位培養出同一菌株(敏感性試驗結果相同)；血管導管之培養呈同一菌株陽性；多套(兩套或兩套以上)血液培養皆呈同一菌株陽性。

2002 年 Finkelstein 針對血液培養陽性套數為單一一套或兩套(含)以上提出判別標準，並以陽性套數及病患臨床症狀相輔助來判別是感染或污染 [15]。他們認為成人血液培養結果若呈單一一套 CoNS 陽性，則必須同時符合以下三項條件，才認為是真實感染：發燒 38°C 或以上；侵入性血管導管留置至少 48 小時以上；病患接受適當之抗生素治療，或移除已留置導管。但單一一套 CoNS 陽性病患，若有其他非 CoNS 之確切菌種感染者，CoNS 視為污染菌。若血液培養結果為兩套或兩套以上呈陽性，病患須符合下列一項(含)以上條件，始認為是感染：發燒 38°C 或以上；顫抖(chills)；低血壓；敗血症徵狀(septic appearance)；白血球增多(WBC >12,000)或 left-shifting(band >10%)，或白血球變化與感染徵狀一致；瀰漫性血管內凝集病變。

依據該研究所訂立標準，122 位病患共 137 次血液培養中，判別為感染的血液培養為 41 次(30%)，判別為污染則有 96 次，污染率為 70%。這個研究發覺在 119 次呈單一一套陽性血液培養中，僅 27 次(23%)被判別為真實感染；在 18 次呈兩套或兩套以上陽性血液培養中，有 14 次(78%)被判別為真實感染，兩者有顯著性的差異存在(P<0.001)。這個結果顯示若單純使用血液培養陽性套數來判別感染或污染，其實和陽性套數合併臨床徵狀的判別標準所判讀的結果相近。

他們更分析感染族群與污染族群在病患死亡率上差異，發覺感染族群死亡率比污染族群高，但未達統計上顯著差異(16% vs. 7%，P=0.23)。被認為是感染 41 位病患，34 位(83%)屬於院內感染(入院後 48 小時以上)，其他 7 位社區感染病患，全部都有留置侵入性血管導管；社區型 CoNS 血流感染，且被認為是真實感染者非常少見。事實上，以院內感染作為判讀 CoNS 是否為真實感染，在早期已經有文獻提及。1989 年 Martin 就曾以「入院至血液培養採血時間必須在 48 小時以上」作為判讀感染或污染的條件之一 [6]。

Finkelstein 也提出一些過去文獻較少提及的觀點 [15]。第一，被認為造成真實感染的 *Staphylococcus epidermidis*，大多數敏感性試驗結果對 methicillin 具抗藥性；被認為是污染菌之 *S. epidermidis* 則多半對

methicillin 具敏感性。第二，培養結果若為 *Staphylococcus hominis*，幾乎都被認為是污染菌。

1992 年 Bates 對所有菌種血液培養結果判別方法研究，針對包含臨床表徵、檢查結果及檢驗數據等在內之各種危險因子，分析其與真實感染間關聯性 [16]。該研究分析各種可能影響判讀因素後，發覺四項危險因素與病患罹患菌血症之相關性佳，分別為「微生物種類」、「血液培養呈陽性所需之天數」、「第一次培養呈多套單一菌株陽性」、「病患本身之臨床徵狀」。相關性較差的因素為「病患接受抗生素治療」及「病患身上留置靜脈導管以外之血管裝置」，這是過去文獻中，唯一提出病患接受抗生素治療並不表示該病患為真實感染的研究。

血液培養污染所導致之醫療資源花費

雖然過去很多針對 CoNS 等常見血液培養污染菌研究都指出，血液培養污染會造成許多醫療資源的額外花費；但是，直接探討血液培養污染菌到底造成多少醫療資源浪費的研究卻非常少。

Bates 於 1991 年探討血液培養結果被認為是污染的研究族群，與血液培養結果為陰性的族群，在醫療花費上的比較 [17]。在研究期間裡共有 1,516 次血液培養事件(blood culture episodes)，陽性為 219 次，其中 104 次被認為是污染，陰性為 1,297 次。研究結果為比較污染族群與陰性族群之醫療花費，包含檢查花費(laboratory charges)、檢驗花費(microbiology charges)及藥事花費(pharmacy charges)及總花費(total charges)，並比較兩組病患住院天數之差異。污染族群不論在檢查花費(中位數 US\$2,057 vs. 1,426, $p=0.0003$)、檢驗花費(中位數 US\$460 vs. 219, $p=0.0001$)、藥事花費(中位數 US\$1,456 vs. 798, $p=0.02$)及總花費(中位數 US\$13,116 vs. 8,731, $p=0.004$)，皆顯著地較陰性族群高，且污染族群住院天數亦較陰性族群長(中位數 12.5 天 vs. 8 天, $p=0.003$)。Bates 指出，判讀血液培養結果為污染或真實感染固然不易，大部分臨床醫師卻沒有依照血液培養的標準流程進行，以致更加深血液培養結果判讀的困難度。在該研究中也發現，所有血液培養事件中，22% 醫師僅作一套血液培養，55% 由導管採血個案中，皆沒有再由周邊血管採另一套血液培養作確認；而當這些由導管採血的培養結果為陽性時，醫師便直接給予抗生素治療。

Seo 於 2000 年針對判別 CoNS 方法間相關性研究中，即發現 vancomycin 的使用竟與臨床醫師診斷間相關性不高的情形 [12]。19 位經醫師診斷為 CoNS 感染病患中，全都接受四天以上抗生素治療，其中 18 位使用 vancomycin。但 23 位醫師認為是 CoNS 污染病患中，有 5 位針對 CoNS 接受四天以上抗生素治療，其中 4 位使用 vancomycin，及 1 位使用 ampicillin/sulbactam。作者也使用電泳法分析兩套菌株是否相同與 vancomycin 使用之關聯。結果發現，23 位兩套血液培養經電泳法分析結果非為單一菌株病患中，竟高達 12 位使用 vancomycin 治療；相反的，19 位分析結果為兩套呈單一菌株病患中，有 8 位在四天內未曾使用任何抗生素治療，這 8 位病患全部僅靠著移除血管導管而痊癒並康復出院。

CoNS 從過去以來一直是所有血液培養中 CoNS 亦是最常出現菌種，也是血液培養污染最為常見菌種。臨床醫師在面對這種血液培養結果時，即便已有認知 CoNS 應該是污染菌叢，大部分醫師仍然給予抗生素治療，不只造成醫療資源浪費，也會促使抗藥性菌株的產生。所以未來應著重如何避免血液培養採血時污染情形的出現，及審慎臨床判讀血液培養之報告，以避免抗生素不適當使用。

參考文獻

1. Mylotte JM, Tayara A: Blood cultures: clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:157-63.
2. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, 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.
3. MacGregor RR, Beaty HN: Evaluation of positive blood cultures. Guidelines for early differentiation of contaminated from valid positive cultures. *Arch Intern Med* 1972;130:84-7.
4. Thylefors JD, Harbarth S, Pittet D: Increasing bacteremia due to coagulase-negative staphylococci: fiction or reality? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:581-9.
5. Andriole VT, Lyons RW: Coagulase-negative staphylococcus. *Ann NY Acad Sci* 1970;174: 533-44.
6. Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP: Coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Mortality and hospital stay. *Ann Intern Med* 1989; 110:9-16.
7. Herwaldt LA, Geissa M, Kao C, et al: The positive predictive value of isolating coagulase-negative staphylococci from blood cultures. *Clin Infect Dis* 1996;22:14-20.
8. Kichhoff LV, Sheagren JN: Epidemiology and clinical significance of blood cultures positive for coagulase-negative staphylococcus. *Infect Control* 1985;6:479-86.
9. Mirrett S, Weinstein MP, Reimer LG, et al: Relevance of the number of positive bottles in determining clinical significance of coagulase-negative staphylococci in blood cultures. *J Clin Microbiol* 2001;39:3279-81.
10. Peacock SJ, Bowler IC, Crook DW: Positive predictive value of blood cultures growing coagulase-negative staphylococci. *Lancet* 1995;346:191-2.
11. Garcia P, Benitez R, Lam M, et al: Coagulase-negative staphylococci: clinical, microbiological and molecular features to predict true bacteraemia. *J Med Microbiol* 2004;53:67-72.
12. Seo SK, Venkataraman L, DeGirolami PC, et al: Molecular typing of coagulase-negative staphylococci from blood cultures does not correlate with clinical criteria for true bacteremia. *Am J Med* 2000;109:697-704.
13. Garcia P, Benitez R, Lam M, et al: Coagulase-negative staphylococci: clinical, microbiological and molecular features to predict true bacteraemia. *J Med Microbiol* 2004;53:67-72.
14. Souvenir D, Anderson DE, Palant S, et al: Blood culture positive for coagulase-negative staphylococci: antisepsis, pseudobacteremia, and therapy of patients. *J Clin Microbiol* 1998; 36:1923-6.
15. Finkelstein R, Fusman R, Oren I, et al: Clinical and epidemiologic significance of coagulase-negative staphylococci bacteremia in a tertiary care university Israeli hospital. *Am J Infect Control* 2002;30:21-5.
16. Bates DW, Lee TH: Rapid classification of positive blood cultures: prospective validation of a multivariate algorithm. *JAMA* 1992;267: 1962-6.
17. Bates DW, Lee G, Lee TH: Contaminant blood cultures and resource utilization: the true consequences of false-positive results. *JAMA* 1991;265:365-9.