

國內外新知

Pseudomonas fluorescens 血液 導管群聚感染事件— 分裝肝素沖洗液安全性及 相關靜脈導管延遲性感染

編輯部

由於國內外藥師調劑權限差異，國外藥品由磨碎、泡製、稀釋皆出自藥師之手。國內藥品由藥師依照醫師處方，發配至各護理站，由護理人員泡製、磨碎。藥師調劑方面僅侷限於化療藥物，周邊全靜脈營養藥品。在美國，分裝藥物占2003年全美三億美金產值。依照法規規定，調劑藥局可由具執照的藥師執行混合、分裝、調配個人處方。此次感染事件起因由一調劑藥局製造的大量受污染分裝肝素稀釋沖洗液 (heparinized saline flush)，此分裝藥品並無美國食品藥物管理局FDA認證，生產過程是否無菌值得堪慮。為了營運成本，較便宜的分裝藥物仍有一定市佔率，因此與分裝藥品的安全性是個潛藏的問題。

在2005年1月，美國疾病控制及預防中心(CDC)發現某一腫瘤科診所同時有四個感染 *Pseudomonas fluorescens* 菌血症的病例，其共通點是：

都使用過出自同一調劑藥局的肝素沖洗液，進而展開大規模調查。*P. fluorescens* 很少造成人類疾病。在2000-2004年間，美國只有35個病例通報院內感染監測系統。儘管 *P. fluorescens* 屬於低致病性，但是 *P. fluorescens* 導致癌症病患因輸血造成的感染或導管引發的菌血症，仍時有所聞。此研究追蹤全美80個受污染的肝素沖洗液而感染 *P. fluorescens* 菌血症病患，這個事件是受影響人數最多的藥局調製藥物污染事件。

本研究收案對象有症狀的 *P. fluorescens* 菌血症病患 (包括至少下列一症狀者：發燒、畏寒、噁心嘔吐)，或遭感染的長期靜脈導管移除培養出此菌者。研究方法是調閱病歷，找出病人定期沖洗導管的施行過程紀錄，並把同一批未開封沖洗液做細菌培養，再以脈衝式電漿電泳 (pulsed-field gel electrophoresis; PFGE) 分析細菌

基因型。調查2004年12月至2006年3月期間，共有80個有症狀菌血症病例，有66位經血液培養確認受*P. fluorescens*感染。PFGE結果發現菌血症和受污染沖洗液培養出來的細菌，基因型相似度大於80%，可視為來自同一污染源的細菌。除此之外，利用電子顯微鏡檢視已摘除導管上生物膜，確認細菌型態是*P. fluorescens*。已符合美國感染症協會制定的血液導管群聚感染。

依病患在暴露感染沖洗液後，出現菌血症症狀時間差來區分，可分為早發性感染及延遲性感染兩種。六成病患為早發性感染(early-onset infection)，定義為受污染產品回收後一個月之前所發生菌血症者；其餘四成病患為延遲性感染(delayed-onset infection)，定義為距離受污染產品回收後大於兩個月才出現菌血症症狀者，延遲性感染者距離最後接觸受污染沖洗液的時間為84-421天。

延遲性感染，實地訪查兩個州所發生延遲性感染案例，受污染肝素沖洗液已被回收多時，排除持續暴露受污染製品可能性後，為何仍發生延遲性感染呢？原因可能有三：首先，依照長期滯留靜脈導管使用指引，建議完成化學治療後，每隔1-2個月應接受肝素沖洗液沖洗，及滯留含肝素沖洗液於靜脈注射器中。發生延遲性感染案例，一半以上病患，沒有按時接受沖洗液沖洗，造成延遲性感染菌血症。其次，有些菌血症患者，在發生

症狀初期，被當作是化學治療後，免疫力低下所導致菌血症，而延遲診斷及藥物副作用通報作業。再者，是否在醫院內接受化學治療，也成為延遲性感染與早發性感染重要因素。因為住院關係，菌血症症狀被發現後，病患接受完整的發燒原因探查及血液培養；反觀在社區接受化學治療病患，完成化學治療後就回家休養，因此發生菌血症症狀時，容易被誤認為化學藥物副作用，而延遲就醫診斷時間。

詳加探討，最近暴露感染沖洗液時間點，與發生延遲性菌血症的時間差，可用下列原因解釋：1.受污染注射台上已附著組織纖維、藥物與細菌團塊。2.細菌黏附在導管內而形成生物膜(biofilm)。由大量複製的細菌或移生(colonization)細菌團塊，持續釋放細菌；或由導管內附生生物膜，經由沖洗掉落造成菌血症，導致延遲性感染。

〔譯者評〕調製藥局仍是臨床使用上極為重要特殊調製藥品來源。此次受污染的分裝沖洗液製造過程：是由分裝公司購入肝素粉劑，配送至各地調製藥局，再由調劑藥品依所需濃度調製成肝素沖洗液，再交由醫療單位使用。美國FDA雖有制定法規及流程，監督原廠藥品品質及安全；但分裝藥品部份，未有明確規範分裝藥品安全性及稀釋後藥品濃度監測。此議題應被視為感染控制及藥品安全一環。目前國內執行沖洗含肝素沖洗液技術，是由護理人員抽取一定量肝

素，再以生理食鹽水稀釋後，利用無菌技術操作，沖洗長期靜脈導管。其中潛藏隱憂，包含已開封肝素原液保存是否冰存？單次抽取肝素過程當中，是否有污染危險？無菌技術操作確實度。因此藉由國外經驗，反觀台灣臨床現況，存在肝素沖洗液沖洗，可能造成血源性感染的問題，值得大

家省思。[成大醫院 黃千芳 / 吳綺容 摘評]

參考文獻

1. Gershman MD, Kennedy DJ, Noble-Wang J, et al: Multistate outbreak of *Pseudomonas fluorescens* bloodstream infection after exposure to contaminated heparinized saline flush prepared by a compounding pharmacy. Clin Infect Dis 2008;47:1372-9.