

抗生素附著之中央靜脈導管預防相關院內感染— 加護單位使用之初步報告

柯文謙 莊銀清

國立成功大學附設醫院內科部感染科

中央靜脈留置導管，在重症病患處理上，常是不可或缺的醫療器材之一。然而除了放置時的物理性傷害外，使用過程中有可能引起相關的感染併發症。因此導管感染併發症之預防，遂成爲院內感染防治的工作重點之一。以導管管壁附著抗微生物製劑，在皮下和血管內緩慢釋放，藉此阻止皮膚上或外來的細菌或黴菌在管壁表面移生，進而避免後續感染的發生，爲預防導管相關感染理論之一。本研究於民國83年11月至84年8月十個月期間，以六十位加護單位重症病人，隨機分配爲使用含有chlorhexidine/silver sulfadiazine導管的實驗組三十人，和使用普通導管的對照組三十人。結果發現實驗組有二人次的導管出處感染及二人次的導管相關黴菌感染，對照組則祇有二人次的導管相關細菌感染，兩組皆無導管相關的敗血症。因此在本研究初步結果，未能證實附有抗微生物製劑的導管，有預防導管相關感染併發症的效果。這類導管對減低院內感染之實際效用如何，有待大規模的臨床研究，作進一步證實。（感控雜誌1997；7：10~7）

關鍵詞：院內感染，導管相關感染，導管相關敗血症

前 言

血管內導管，雖在醫療作業上有許多方便和必要性，但它們並非完全無害的。拋開置放過程中可能的物理性傷害外，隨著留置時間的延長，微生物藉此管道侵入

人體機會也增加，特別是中央靜脈留置導管（central venous catheters，以下簡稱CVCs）引起感染的機會大於周邊血管留置導管。一般所謂的原發性院內血流感染，絕大部分也都與靜脈注射治療有關。根據國外統計，大部4~14%的CVCs可能促成菌血症的產生[1]，而其引起相關的死亡率高達10~20%[2]。

在照顧重症病人的各種加護單位內，CVCs的使用更是無可避免，故其感染的預防，理所當然地是個重要課題。預防這類

民國85年10月5日受理

民國85年10月29日修正

民國85年12月9日接受刊載

聯絡人：莊銀清

聯絡地址：台南市勝利路138號

國立成功大學附設醫院內科部（06）235-3535—5390

感染的發生，可從各個相關因素著眼：局部消毒藥劑，導管置放位置、方式與技術，導管一皮膚介面的護理方式與頻率，輸液導管更換頻率，病患病重程度，導管留置時間長短及導管本身材質等[2,3]。近來材料科學的進步，注射導管材質從硬直，不易留置的不鏽鋼針管演變到目前可塑性高，留置時間長，較不易引發靜脈炎、栓塞和感染的鐵氟龍（Teflon）和矽膠（Silicon）質料[4]。另一方面從簡單的單徑導管進步到多功能，卻高感染率的雙徑、甚至三徑導管[5]。此外，將不同的抗微生物製劑附著在導管上，在血管內局部緩慢釋出低濃度藥物，達到抑制微生物生長的目的，也是新設計之一。在一個前瞻性、隨機臨床研究中，Kamal等人利用已先行附著一種陽離子表面作用劑（cationic surfactant）的導管，在使用前浸泡於含有陰離子抗生素cefazolin的溶液，讓管壁上附有cefazolin。將這樣的導管，用於外科加護單位病人身上，結果他們發現抗生素的附著確能有效預防導管相關感染[6]。惟鑑於頭孢子素（cephalosporins）是目前治療細菌感染的常用藥物，為避免抗藥性細菌產生，故本研究以chlorhexidine/silver sulfadiazine（CH/SS）附著的CVCs，在內科加護單位隨機分配，作一前瞻性，含對照組的臨床研究，觀察其預防相關感染的實際效果。

材料與方法

以南部某醫學中心內科加護單位病人為對象，不論其潛在疾病為何，非懷孕的成年人，過去無silver, sulfa drugs或

chlorhexidine過敏病史，其臨床狀況在加護單位內有新置或更換CVCs的必要時，依病歷號碼的尾數，作為隨機分配的根據：尾數為奇數者，使用某廠牌不含抗生素的CVCs（白色導管，以下稱W組）；尾數為偶數者，則用同一廠牌外觀、形狀一樣，但導管管身顏色不同，管身附有CH/SS的CVCs（藍色導管，以下稱B組），以無菌技術置放。因研究經費限制，初期研究對象定為六十例，兩組人數各為三十位患者，每位患者祇收錄一次。為求CVCs所受的護理品質及曝露環境一致，CVCs需拔除時若患者已離開加護單位，則排除不用。記錄患者的基本資料，潛在疾病，病況嚴重度（按導管拔除時病患之體溫、血壓、神志狀況、及有無呼吸衰竭或接受過心肺復甦術等五項，逐項評分後加總，將病況嚴重度作簡單的量化）[7]，住入加護單位日數，導管置放方式、位置及日期，其他部位感染，先前菌血症，使用全靜脈營養注射及血液血球計數等。導管拔除時機，由負責醫師視實際情形自行決定。同時也記錄使用日數及觀察導管一皮膚介面有無發炎跡象。在無菌技術拔管後，以無菌剪剪下導管前端5公分送至細菌室，依Maki半定量“滾盤”（rolling plate）方法作培養[8]。培養皿上若長出細菌或黴菌（種類不超過三種）且各個的菌落數大於14，則認為是導管相關感染（catheter-related infection）。此時如在拔除導管時，患者併有敗血症的相關症狀，及當時的血液培養出與導管前端相同的微生物，則視為導管相關敗血症（catheter-related sepsis）。

結 果

自民國83年11月至84年8月，10個月期間，共收集60位在內科加護單位的重症患者，隨機分為實驗B組或對照W組，各有30位。兩組病患的潛在疾病頗為相似，如表一。其中無愛滋病的易感染高危險群，但B組有位急性血癌患者，為化學治療後發生白血球缺乏(白血球數： $100/\text{mm}^3$)的易感染高危險群，但未發生導管相關感染。兩組年齡頗相近：B組平均年齡61歲(17~81歲)，W組平均年齡64歲(23~82歲)。60位病人中，以男性居多(男：女=1.8：1)，兩組皆如此。使用導管前兩週內，兩組各有4位病人有菌血症：B組：*Klebsiella pneumoniae* (2位)，*Alcaligenes*

xylosoxidans (1位)及methicillin抗藥性金黃色葡萄球菌(MRSA, 1位)；W組：*Klebsiella pneumoniae* (1位)，*E. coli* (1位)，*Stenotrophomonas maltophilia* (1位)及MRSA (1位)，都已或正接受適當的抗生素治療。全靜脈營養注射只用在B組一位患者，但後來發生導管相關黴菌感染。導管放置時病患已在加護單位之時日，導管置放前抗生素的使用，全身性或局部性感染，導管置放平均天數，置放的方式與部位，兩組病患情形相近，如表二。靜脈導管拔除的理由如下：B組：病人死亡(3位)，導管到期(18位)，病況穩定(6位)，意外脫落(1位)及局部有發炎或化膿現象(2位)；W組：病人死亡(3位)，導管到期(20位)，病況穩定(6

表一 中央靜脈導管感染研究中六十位病患之潛在疾病

	含抗生素導管組 (n=30)	普通導管組 (n=30)
慢性心、肺疾病	7	7
急性冠狀動脈疾病	2	3
血液淋巴腫瘤	2	2
實質性腫瘤	2	2
急慢性腎衰竭	4	5
肝硬化	4	1
糖尿病	4#	6*
肝膽胰臟病變	2	1
農藥中毒	2	0
腦血管疾病	1	1
全身性紅斑狼瘡	1	0
無	2	3

#三位病患併有腎衰竭、心肌梗塞或農藥中毒。

*一位病患併有急性血癌。

表二 預防導管感染的一個前瞻性，隨機性臨床研究中實驗組與對照組病患資料之比較

	含抗生素導管組 (n=30)	普通導管組 (n=30)	P value
年齡 (歲)	61 ± 14	64 ± 15	>0.05 ¹
白血球數 (/mm ³)	15,706 ± 6,439	16,676 ± 9,431	>0.05 ¹
血小板數 (/mm ³)	227,466 ± 175,259	203,137 ± 100,290	>0.05 ¹
導管日數 (天)	8.8 ± 2.5	8.6 ± 1.9	>0.05 ¹
性別			0.42 ²
男	21	17	
女	9	13	
導管放置前已有抗生素使用			0.60 ²
是	18	15	
否	12	15	
導管放置前已有全身性或局部感染			0.77 ²
是	21	23	
否	9	7	
導管放置前急性嚴重度*			0.78 ²
≤4	21	19	
>4	9	11	
導管放置前在加護單位住院日數			0.64 ³
≤3日	22	22	
4-7日	5	3	
>7日	3	5	
導管放置方式			0.35 ⁴
原位置換	4	1	
新位置換	26	29	
導管放置部位			1 ³
股靜脈	2	3	
鎖骨下靜脈	4	3	
內頸靜脈	24	24	

註：兩組各項比較皆無明顯差異。

1:t-test;2: Yates correction;3:Exact test;4:Fisher's exact test, 2-tailed

* 病況嚴重度之量化，依當時體溫、血壓、意識狀況、和有無呼吸衰竭或施行心肺復甦術，逐項評分後加總。

位), 導管不通 (1 位)。實驗B組中無人因使用含有CH/SS導管而發生過敏現象。

所有導管前端經半定量方式培養, 加上其他臨床資料, 分析結果如表三: 所有60位病人, 均未發生與導管有關的菌血症。使用附有抗生素的導管, 發生2人次的導管出口感染: 一位的導管出口週圍有紅腫, 導管培養出現四種細菌 (*Enterococcus*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*和*Acinetobacter baumannii*), 被認為是遭污染; 另一位導管出口有膿樣分泌物, 不過未作微生物培養, 導管培養亦無微生物生長。另有2人次的導管相關黴菌感染。至於使用普通導管的對照組, 則有2人次的導管相關細菌感染, 分別由*E. cloacae*和MRSA所引起。整體而言,

兩種CVCs發生導管相關感染或敗血症的機率, 在本研究中未呈現明顯差別。

討 論

血管內留置導管, 提供人體原先密閉的血液系統與外界之間一座橋樑, 雖是藥物投與的便道, 但也方便了微生物的入侵。微生物沾附在導管管身上, 或在管壁形成生物膜, 被認為是入侵行動的第一步。因此在管身“塗”上抗微生物製劑, 讓外來微生物無立足之地, 理論上應可預防微生物在導管移生, 進而防止與導管相關的局部感染或敗血症。經動物實驗發現有penicillin附著的導管, 能預防*S. aureus*敗血症發生[9], Kamal等人用附有cefazolin的導管, 能有效預防導管相關感染[6]。之

表三 六十位內科加護單位病患中央靜脈導管相關的感染併發症

	含抗生素導管組 (n=30)	普通導管組 (n=30)	P value*
導管出口處感染 ^a	2	0	0.5
導管相關感染 ^b			
細菌	0	2 ^c	0.5
黴菌	2	0	0.5
導管相關菌血症	0	0	—
無意義導管移生 ^d			
細菌	2	3	1
黴菌	2	3	1
細菌+黴菌	0	1	1

^a導管置放處周圍的局部感染。

^b半定量“滾盤”(rolling plate)方式在培養皿上長有單一種細菌或黴菌的菌落數大於14。

^c分別是*Enterobacter cloacae*和methicillin抗藥性金黃色葡萄球菌。

^d半定量“滾盤”方式在培養皿有單一種細菌或黴菌菌落數小於15或出現三種以上的菌落。

*Fisher's exact test, 2-tailed

後有人以teicoplanin [10]、dicloxacillin, clindamycin或chlorhexidine [11]附著於導管，也在實驗室內被發現能預防導管相關感染。由於抗藥性細菌在院內感染的逐漸盛行，glycopeptides為抗藥性革蘭氏陽性菌的最後一道防線，勢必要改以其它廣效抗微生物藥劑附著，才能預防抗藥性菌的導管感染。

起初chlorhexidine與silver sulfadiazine併用在燒傷傷口感染的預防[12]，近來它們被應用到血管留置導管的感染預防，Maki等人發表了一篇附有CH/SS的導管使用報告，在總數有405支導管中發現塗有CH/SS的導管較普通導管不易被移生(24.6%對13.6%， $p=0.003$)，也不易引起導管相關敗血症(4.7%對1%， $p=0.02$) [13]。不過這個研究的詳細內容，尚未發表。本篇研究雖僅有六十位病人，實驗組和對照組的人數相同，病重程度，潛在疾病等方面皆相似。另外從導管放置後，一直到拔除時，整個導管的曝露環境和護理照顧品質都一致，可排除因所在病房護理方式的差異，所引起不同導管感染率的可能。雖使用含CH/SS導管病患未發生導管相關的細菌感染，卻有兩次的黴菌感染，相對地普通導管發生兩次導管相關的細菌感染，卻無黴菌感染，本研究之案例數不多，可能因此無法看出抗生素附著導管預防感染之效果。是否CH/SS對細菌的抑制能力優於對黴菌的抑制能力？過去的文獻都著重細菌感染的預防，黴菌的預防效果則極少被提及，有待未來研究之說明。Bach等人也發表總數有233支留置導管的類似研究，結果是CH/SS導管祇在細菌移

生的菌量和頻率上，比普通導管來得少，在導管相關敗血症的發生率方面，兩組並無差別[14]。Ellis等人也發現含CH/SS導管用在嚴重免疫不全的病患時，容易發生導管相關的細菌感染和敗血症，以及管路不暢。因此，對於含CH/SS導管預防導管相關感染的實際效果，仍待大規模的臨床研究證實。除了CH/SS的組合外，最近也發現minocycline和rifampin的併用，不管在實驗室或動物研究中，都比CH/SS更有效地預防細菌移生及感染，而且血清中半衰期更長，抗微生物範圍更廣(包含白色念珠菌)[15]。其臨床效果如何，也有待進一步的研究證實。

參考文獻

1. Raad II, Bodey GP: Infectious complications of indwelling catheters. Clin Infect Dis 1992; 15: 199-210.
2. Reed CR, Sessler CN, Glauser FL, Phelan BA: Central venous catheter infections: concepts and controversies. Intensive Care Med 1995; 21: 177-83.
3. Garrison RN, Wilson MA: Intravenous and central catheter infections. Surg Clin North Am 1994; 74: 557-70.
4. Toltzis P: Current issues in central venous catheter infection. Anri Rev Med 1990; 41: 169-76.
5. McCarthy MC, Shives JK, Robison RJ, et al: Prospective evaluation of single and triple lumen catheter in total parenteral nutrition. J Parenteral Enter Nutr 1987; 11: 259-62.
6. Kamal GD, Pfaller MA, Rempel LE, et al: Reduced intravascular catheter infection by antibiotic bonding: a prospective, randomized, controlled trial. JAMA 1991; 265: 2364-8.
7. Hilf M, Yu VL, Sharp J, et al: Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlation in a prospective study of 200 patients. Am J Med 1989; 87: 540-6.
8. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW: A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter related infection. N Engl J Med 1977; 296: 1305-9.
9. Trooskin SZ, Donetz AP, Harvey RA, et al: Prevention

- of catheter sepsis by antibiotic bonding. *Surgery* 1985; 97: 547-51.
10. Romano G, Bertz M, Goldstein BP, et al: Efficacy of a central venous catheter (Hydrocath) loaded with teicoplanin in preventing subcutaneous staphylococcal infection in the mouse. *Int J Med Microbiol Virol Parasitol Infect Dis* 1993; 279: 426-33.
 11. Sheretz RJ, Carruth WA, Hampton AA, et al: Efficacy of antibiotic-coated catheters in preventing *subcutaneous Staphylococcus aureus* infections in the rabbits. *J Infect Dis* 1993; 167: 98-106.
 12. Clarke AM: Topical use of silver sulfadiazine and chlorhexidine in the prevention of infection in thermal injuries. *Med J Aust* 1975; 1: 413-5.
 13. Maki DG, Wheeler SJ, Stolz SM, et al: Clinical trial of a novel antiseptic-coated central venous catheter. (abstract no. 461). In: Program and abstracts of the 31th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 1991: 176.
 14. Bach A, Schmidt H, Bttiger B, et al: Retention of antibacterial activity and bacterial colonization of antiseptic-bonded central venous catheters. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 315-22.
 15. Raad I, Darouiche R, Hachem R, et al: The broad-spectrum activity and efficacy of catheters coated with minocycline and rifampin. *J Infect Dis* 1996; 173: 418-24.

Prevention of Nosocomial Catheter-related Infections by Antiseptic-coated Central Venous Catheters in Patients of Medical Intensive Care Units - a Preliminary Report

Wen-Chien Ko, Yin-Ching Chuang

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,
National Cheng Kung University Hospital

In the daily care of critically ill patients, central venous catheters are one of the indispensable equipments in intensive care units. In addition to the direct mechanical trauma while inserted, these catheters will lead to infectious complications during manipulation. So, the prevention of catheter-related infections is one of the important issues for infection control. Antiseptic-coated catheters, slowly releasing antiseptic agents into subcutaneous tissue or blood, may prevent the colonization of bacteria or fungi, which are initially normal skin flora or acquired from the environment on the wall of catheters, and subsequently prevent the infectious episodes. In this study, 60 cases in intensive care units, were randomized into two groups: the experimental group, consisting of 30 cases using chlorhexidine/silver sulfadiazine-coated catheters, and the control group, 30 cases employing ordinary catheters. In the experimental group, 2 of 30 cases had exit-site infections and additional 2 cases had catheter-related fungal infections. In contrast, catheter-related bacterial infections developed in 2 of 30 cases in the control group. No catheter-related sepsis occurred. Therefore, the benefit of prevention of nosocomial infections by antiseptic-coated catheters can not be demonstrated in this study. Further clinical trials are needed to verify its efficacy. (Nosocom Infect Control J 1997; 7: 10~7)

Key words: nosocomial infection, catheter-related infection, catheter-related sepsis.