

Stenotrophomonas maltophilia 在醫療照護相關感染及社區感染的重要性

張雅婷¹ 楊佩雯² 洪靖慈² 林蔚如¹ 陳彥旭^{1,2,3}

高雄醫學大學附設醫院 ¹感染內科 ²感控室

³高雄醫學大學醫學研究所 熱帶醫學研究中心

Stenotrophomonas maltophilia (*S. maltophilia*) 是非發酵性革蘭氏陰性桿菌，儘管它以往被視為低致病性的細菌，但已經有報導顯示在免疫不全的病人中可導致顯著的致病率及死亡率。因天生就對許多廣效的抗生素具抗藥性，包括對 Carbapenems 類，使得它的治療變得複雜。近年來，許多文獻已經闡明 *S. maltophilia* 感染的危險因子，包括：白血球低下、中央靜脈導管留置、延長住院、先前使用過廣效抗生素等。然而感染 *S. maltophilia* 後的臨床預後，以及最適當的治療共識都尚未被釐清及建立。此外，除了醫療照護相關感染外，也逐漸有社區型感染的文獻報告，這群病患大部分都具潛在性疾病或接受過特殊臨床處置，如：手術、創傷、惡性腫瘤、免疫缺失、醫療裝置的留置、曾使用過抗生素或住院的病史。因此，除了醫療照護相關感染外，*S. maltophilia* 在社區感染的角色亦值得受到注意。（感控雜誌 2011:21:341-348）

關鍵詞： *Stenotrophomonas maltophilia*、社區型感染、醫療照護相關感染、危險因子、死亡率

前言

Stenotrophomonas maltophilia 在醫療照護相關感染中逐漸扮演重要的角色[1]。由於侵襲性的醫療裝置的留置(如中央靜脈導管)和廣效抗生素的大

量使用，*S. maltophilia* 感染成為在治療病人發生醫療照護相關感染時(尤其是免疫不全的族群，如：惡性腫瘤病人、化療後白血球低下、或愛滋病患等)，必須考慮的病原之一[2]。它和許多非發酵性革蘭氏陰性桿菌，如

民國 100 年 9 月 1 日受理
民國 100 年 10 月 31 日接受刊載

通訊作者：林蔚如
通訊地址：高雄市三民區自由一路100號
連絡電話：(07) 3121101 轉 5676

Pseudomonas spp.、*Burkholderia* spp. 或 *Acinetobacter* spp. 一樣，通常都有多重抗藥性，導致治療上的困難[3]。本篇主要闡述 *S. maltophilia* 感染的流行病學、危險因子及臨床表現等。除了醫療照護相關感染以外，也回顧了 *S. maltophilia* 社區型感染的病人族群特性及相關資訊，並提醒 *S. maltophilia* 的感染並非只會在醫院內發生。

微生物學背景及致病力

S. maltophilia 是運動性、氧化酶陰性的葡萄糖非發酵性革蘭氏陰性桿菌，相當廣泛的存在於環境中。原本是歸屬在假單胞菌屬 (*Pseudomonas*) 中，後來改為黃單胞菌屬 (*Xanthomonas*)，最終才被獨立歸類成一個新的 *Stenotrophomonas* 屬[4]。*S. maltophilia* 在大部分的培養基上都能生長，典型的菌落外觀為黃色或薰衣草綠。在致病性的部分，臨床經驗顯示全基因定序並無法分別該菌株是否具有高致病力[5]。但有幾個要素可能會加強它移生呼吸道及塑膠表面 (包括：導管或氣管內管) 的能力，這些要素包括帶正電的表面、鞭毛、菌毛黏附因子 (fimbrial adhesins)，而後者和生物膜的形成有關[6]。脂多醣外膜和移生相關，且是對補體免疫產生抗性的毒性因子[7]。而藉由周邊血液單核球及肺泡巨嗜細胞刺激脂多醣體的 lipid A 部分所生成的腫瘤壞死因子 α (TNF α) 則是使呼吸道發炎的病理成

因之一[8]。不同細菌株間的 lipid A 變異可能和其致病性相關。

S. maltophilia 也會導致 interleukin-8 的表現和多形核白血球的聚集。*S. maltophilia* 製造蛋白酶、脂酶及其他的胞外酵素 [包括去氧核糖核酸酵素 (DNase)、核糖核酸酵素 (RNase) 和明膠酵素 (gelatinase)] [6]。由 *StmPr1* 基因所轉譯的蛋白酶，能夠分解膠原蛋白 (collagen)、纖維結合素 (fibronectin) 和纖維蛋白原 (fibrinogen) 的蛋白質組成部分，並造成局部的組織傷害及出血。

流行病學和危險因子

S. maltophilia 是存在於環境的微生物，可存活在水中 (包括自然界的水體、水處理廠、和加氯消毒過的水網絡)、土壤中和植物上。它也可以從人類和動物的糞便中被分離出來。在醫院的環境中，*S. maltophilia* 存在於各種不同的醫療裝置及環境，包括：污染的消毒液、污染的注射液、噴霧器、血液透析機、導管、呼吸器迴路、血液氣體分析儀、主動脈內氣球幫浦、溫度計、血壓計、真空採血管的乙二胺四乙酸 (edetic acid) 抗凝劑、無菌水和醫療人員的手等[9-10]。從不同地區的調查文獻都顯示 *S. maltophilia* 的分離率逐漸上升，這可能與醫療技術和治療進步，而使得越來越多的病患存在危險因子有關。例如在英格蘭及威爾斯，每年血液培養

的分離率從 2000 到 2006 增加了 93% (773 個病例) [11]。陳志金醫師報告 1999 到 2004 間在台灣某醫學中心統計每 10,000 出院人次的感染事件從 5.3 增加到 9.8，上升了 83%[12]。

S. maltophilia 感染主要是醫療照護相關感染，脈衝場凝膠電泳 (pulsed-field gel electrophoresis; PFGE) 所做的 *S. maltophilia* 菌株的分子分型 (molecular typing) 發現在不同菌株間有高度分歧的基因型，偶有小的群聚 [6]。這表示大部分病人是從獨立的來源感染 *S. maltophilia*，可能在入院前就已經得到移生，然後在抗生素的使用下將這些原本的移生菌被選擇出來；而從院內得到的感染可能來自共同的來源或交叉傳染。

S. maltophilia 感染的危險因子有健康狀況嚴重缺損、侵入性醫療處置 (包括：血管內導管和氣管內管等)、暴露於廣效抗生素和長期的住院等。在加護病房感染的 *S. maltophilia* 肺炎中，慢性阻塞性肺疾和抗生素的使用時間長短是獨立的危險因子 [13]。*S. maltophilia* 導致的血流感染大部分和中央靜脈導管的留置相關，若無法移除導管則會增加復發感染的風險 [6]。此外，在有癌症的病人、嚴重的化療後長期嚴重的白血球低下 (小於 100 cells / μ L)、口腔黏膜炎、和全靜脈營養都和 *S. maltophilia* 導致的血流感染有關 [14-15]。延長呼吸器使用則容易導致感染 *S. maltophilia* 肺炎。在嚴重的創傷病人中，高外傷嚴重度分數

(injury-severity score) 和肺部挫傷是晚發型反覆 *S. maltophilia* 呼吸器相關肺炎的獨立預測因子；氣切造口則和單次的感染事件有相關性 [16]。在廣效抗生素的暴露下會促進 *S. maltophilia* 的移生及感染，如：carbapenems，第三、四代頭孢子素 (如 ceftazidime 和 cefepime) 及 quinolones。給予這些抗生素的時間越長、種類越多，就越增加感染風險 [17]。

臨床表現

S. maltophilia 感染最常見的臨床表現是肺炎，接著是血流感染、傷口和泌尿道感染 [6]。但仍有極少數其他部位之感染，包括：腦膜炎 (多為手術後)、心內膜炎 (多為瓣膜置換術後或者靜脈注射毒品者)、鼻竇炎 (表現上可能會類似黴菌感染)、乳突炎、腹膜炎及腹膜透析出口處感染、眼睛、骨頭關節感染、膽管炎等感染。

一、呼吸道感染：大部分呼吸道培養出來的 *S. maltophilia* 是移生菌，檢體多從免疫缺失的病患取得，而且也相當常見同時培養出其他共存的呼吸道致病菌，使得臨床的判讀上更加複雜。Weber 等在醫學中心做的報告中，有 5% (30 個病例) 的醫療照護相關肺炎是 *S. maltophilia* 感染。在呼吸器相關肺炎中占了 6% (27 個病例)，在非呼吸器的醫療照護相關肺炎中占 1% (3 個病例) [18]。*S. maltophilia* 引起的呼吸器相關肺炎多為遲發性，在住

院 5 天後發生。其肺炎的臨床表現並無特異性，大部分的病人會發燒，呼吸道症狀包括濃痰和氣促。在影像學的表現上，多為單側或雙側的小葉或大葉性肺炎，較少有肋膜積液，鮮少形成空洞[19]。然而在大部份的研究報告中，*S. maltophilia* 和疾病進展及存活率多沒有相關。*S. maltophilia* 肺炎的死亡率從 23%~77% 皆有報導。和死亡率相關的獨立預測因子有不適當的經驗性抗生素治療、加護病房住院和敗血性休克[6]。可歸因死亡率 (attributable mortality) 估計約為 20%~30% [20]。

二、血流感染：當血液培養出 *S. maltophilia*，必須仔細評估且區分汙染或真正的血流感染。中央靜脈導管是最普遍 *S. maltophilia* 菌血症來源。血流感染和導管相關的血流感染 (catheter related blood-stream infections; CR-BSIs) 有 20 至 40% 為多病原 (polymicrobial) 感染[6]。在血液惡性腫瘤的病患中，可能造成治療中再發的菌血症 (breakthrough bacteraemia)。Senol 等報告的菌血症相關死亡率約 27%，和其他的院內血流感染相當[21]。多病原 (polymicrobial) 感染相較單病原 (monomicrobial) 血流感染並未有較高的死亡率[14]。

社區型感染

基本上，*S. maltophilia* 主要是和醫療照護相關感染相關，但是它在社

區型的感染中其實也有扮演著角色。在醫療照護相關感染的部分，會感染 *S. maltophilia* 的高危險群主要為慢性阻塞性肺疾、癌症病人、免疫抑制的病人 (如愛滋病、或正在使用免疫抑制劑或類固醇者)、急性疾患如心肌梗塞或胰臟炎者，以及有放置中央靜脈導管的病患。有一些零星的社區感染的報導，例如 Falagas 等人做的系統性回顧[3]，社區型的 *S. maltophilia* 感染在多個國家都有報導過系列病例報告：包括台灣、美國、澳洲、德國和加拿大。這其中包括八篇系列病例報告，總共 348 個病人有 *S. maltophilia* 感染，當中有 77 人 (22%) 是社區型感染。在這 77 人中，45 個病人是菌血症，5 個是呼吸道感染，4 個軟組織及傷口感染，4 個角膜炎，2 個泌尿道感染，一個耳炎，一個結膜炎，一個腳趾蜂窩性組織炎，一個鞏膜炎和一個角膜炎併發鞏膜炎。剩餘的 12 人則沒有提供資料。在大部分的病人群中，潛在疾病是普遍的，包含：慢性阻塞性肺疾，惡性腫瘤、創傷、中央靜脈導管留置、免疫力不全 (如；AIDS 後天免疫不全症候群)、之前抗生素的使用及反覆住院。六位眼部感染的病人中有五位痊癒，一位則接受眼球剝出術。

在文獻回顧上，不論是系列病例報告或病例報告，都顯示了 *S. maltophilia* 在社區感染上可能佔了非預期的角色。值得一提的是，大部分的病人都有潛在的疾病史：如手術、

創傷、惡性腫瘤、免疫缺失、醫療裝置的留置或者之前使用過抗生素或住院的病史。但是在這些文獻中，關於社區型 *S. maltophilia* 感染的死亡率、治療及預後的資料則相當有限。近期的資料顯示，*S. maltophilia* 感染的結果和原有的疾病、是否同時感染其他致病菌、及本身的毒力因子相關。

由於目前文獻中關於社區型 *S. maltophilia* 感染族群的潛在疾病及其預後結果大部分沒有完整的資訊，而且病人群中也有相當的異質性，因此無法對社區性 *S. maltophilia* 感染的結果做出結論。

此外，在文獻回顧中，社區型 *S. maltophilia* 感染的定義也不是相當明確。之前的住院史在對於在判斷社區型感染上亦會造成干擾。儘管如此，在這篇系統性回顧中[3]仍然顯示 *S. maltophilia* 可以導致各種不同的社區型感染，主要在免疫力不全、易有肺部感染、中央靜脈導管留置、創傷病人以及有之前住院病史或抗生素使用的族群上。在沒有潛在疾病的人身上則鮮少造成感染。

預防措施

預防 *S. maltophilia* 的傳播和醫療照護相關感染與其他抗藥性菌種和院感的感控基石都一樣，重點在導管相關血流感染和呼吸器相關肺炎[3]。感控措施應當包含監測 *S. maltophilia* 菌株的培養及感染、監測抗生素的消

耗、抗生素管理計畫 (antibiotic stewardship programs)、照顧病人時的隔離防護、和導管相關血流感染和呼吸器相關肺炎的感控措施。由於 *S. maltophilia* 是普遍存在於環境中的微生物，醫療產品及設備的適當處理和醫院水源供應的維護，在預防 *S. maltophilia* 的傳播上，相對於如抗藥性金黃色葡萄球菌 (其主要的傳染窩為人類)，占了很大的角色[3]。若發現群聚病例，應立即進行流行病學的調查，包括菌株的分子分型。應考慮並探查是否有共同的感染源，如環境 (潮濕的傳染窩) 或受污染的醫療產品或設備。

結論

隨著醫療技術和設備的進步、免疫不全病人的增加及廣效抗生素的大量使用，*S. maltophilia* 在醫療照護相關感染中逐漸扮演重要的角色。它對於許多廣效抗生素的先天性抗藥性更使得臨床經驗性使用抗生素時受到挑戰。此外，*S. maltophilia* 在社區型感染的角色也漸漸浮上檯面。因此，不管是醫療照護相關感染或社區感染，辨識出有危險因子的病人族群：潛在疾病 (慢性阻塞性肺疾、惡性腫瘤、免疫力不全、創傷等)、侵入性醫療處置 (包括留置的裝置如：血管內導管和氣管內管/氣切內管等)、暴露在廣效抗生素和長期的住院、曾住進加護病房、化療後的白血球低下、口腔黏

膜炎，並考慮 *S. maltophilia* 感染的可能風險是相當重要的。

參考文獻

- Morrison AJ, Hoffmann KK, Wenzel RP: Associated mortality and clinical characteristics of nosocomial *Pseudomonas maltophilia* in a university hospital. *J Clin Microbiol* 1986; 24:52-5.
- VanCouwenberghe CJ, Farver BT, Cohen SH: Risk factors associated with isolation of *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* in clinical specimens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:316-21.
- Falagas ME, Kastoris AC, Vouloumanou EK, et al: Community-acquired *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:719-30.
- Palleroni NJ, Bradbury JF: *Stenotrophomonas*, a new bacterial genus for *Xanthomonas maltophilia* *Int J Syst Bacteriol* 1993;43:7606-9.
- Crossman LC, Gould VC, Dow JM, et al: The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. *Genome Biol* 2008; 9: R74.
- Looney WJ, Narita M, Mühlemann K: *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:312-23.
- McKay GA, Woods DE, MacDonald KL, et al: Role of phosphoglucomutase of *Stenotrophomonas maltophilia* in lipopolysaccharide biosynthesis, virulence and antibiotic resistance. *Infect Immun* 2003;71:3068-75.
- Vickers IE, Smikle MF: The immunomodulatory effect of antibiotics on the secretion of tumour necrosis factor alpha by peripheral blood mononuclear cells in response to *Stenotrophomonas maltophilia* stimulation. *West Indian Med J* 2006;55:138-41.
- Spencer RC: The emergence of epidemic, multiple antibiotic-resistant *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* and Burkholderia (*Pseudomonas*) cepacia. *J Hosp Infect* 1995;30:453-64.
- Senol E: *Stenotrophomonas maltophilia*: the significance and role as a nosocomial pathogen. *J Hosp Infect* 2004;57:1-7.
- Communicable Disease Surveillance Centre. (2009, March 20) Antimicrobial resistance in 2000: England and Wales. London: Public Health Laboratory Service, 2000. Available http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947317696.
- Tan CK, Liaw SJ, Yu CJ, et al: Extensively drug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* in a tertiary care hospital in Taiwan: microbiologic characteristics, clinical features, and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60:205-10.
- Nseir S, Di Pompeo C, Brisson H, et al: Intensive care unit acquired *Stenotrophomonas maltophilia*: incidence, risk factors, and outcome. *Crit Care* 2006;10:R143.
- Micozzi A, Venditti M, Monaco M, et al: Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2000;31:705-11.
- Labarca JA, Leber AL, Kern VL, et al: Outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in allogeneic bone marrow transplant patients: role of severe neutropenia and mucositis. *Clin Infect Dis* 2000;30:195-7.
- Caylan R, Kaklikkaya N, Aydin K, et al: An epidemiological analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* strains in a university hospital. *Jpn J Infect Dis* 2004;57:37-40.
- Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, et al: *Stenotrophomonas maltophilia* and antibiotic use in German intensive care units: data from Project SARI (Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in German Intensive Care Units). *J Hosp Infect* 2006;64:238-43.
- Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, et al: Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:825-31.
- Vartivarian SE, Anaissie EJ, Kiwan EN, et al: The clinical spectrum of *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* respiratory infection. *Sem Resp Crit Care Med* 2000;21:349-55.

20. Aisenberg G, Rolston KV, Dickey BF, et al: *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia in cancer patients without traditional risk factors for infection, 1997-2004. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:13-20.
21. Senol E, DesJardin J, Stark PC, et al: Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. Clin Infect Dis 2002;34:1653-56.

The Role of *Stenotrophomonas maltophilia* in Healthcare-associated and Community-acquired Infections

Ya-Ting Chang¹, Pei-Wen Yang², Ching-Tzu Hung², Wei-Lu Lin¹, Yen-Hsu Chen^{1,2,3}

¹Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine

²Department of Infection Control, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan

³Graduate Institute of Medicine, Tropical Medicine Research Center, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan

Stenotrophomonas maltophilia, a non-fermentative and gram-negative bacillus, plays an increasingly important role as a nosocomial pathogen in compromised patients, although it was previously considered to have limited pathogenicity. The treatment of *S. maltophilia* infections is complicated by its intrinsic resistance to many broad-spectrum antibiotics, including carbapenems. Recent studies have elucidated the risk factors for *S. maltophilia* infection, such as neutropenia, indwelling central venous catheters, prolonged hospitalization, and prior exposure to broad-spectrum antibiotics. However, the outcomes and optimal treatment for *S. maltophilia* infection are not clearly established. Studies have been conducted to evaluate community-acquired infection. Most patients have underlying comorbidities, such as surgery, trauma, malignancy, an immunocompromised status, an indwelling device, prior antibiotic use, or a history of hospitalization.

Key words: *Stenotrophomonas maltophilia*, community-acquired infections, healthcare-associated infections, risk factor, mortality