

成大醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：林 炳 文
總編輯：周 辰 熹
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

血液透析導管感染與 抗生素封存療法

胡菩芳*、黃千惠

前言

臨床上當病患因急性或慢性腎衰竭而需接受血液透析治療時，可選擇之血液透析方式主要分為三種：藉由動靜脈瘻管(arteriovenous fistulae, AVF)、動靜脈植體(arteriovenous graft, AVG)與中央靜脈透析導管(central venous catheter)進行透析。其中前兩者透析方式需於周邊血管進行手術，利用自身血管或是外來物質如 polytetrafluoroethylene 形成透析通路。雖然目前瘻管仍公認為最安全且具有較低死亡率與致病率之透析方式，但部分病人可能因為一些特殊情況而無法經由動靜脈瘻管或植體的通路進行透析，例如發生急性腎衰竭、藥物過量或中毒需緊急進行血液透析、無適當血管通路可用、手術後周邊透析血管通路尚未成熟、原使用之透析管路因阻塞而無法使用等，則必須使用中央靜脈透析導管作為透析通路。此外，利用導管進行透析的方式可因不同需要分為暫時性導管與永久植入性導管。

透析導管相關感染症

血液透析通常伴隨著高致病率與高死亡率，其中，血管通路相關的感染症是造成此風險的主要因子。在 2006 年的美國國家腎臟

本期要目

- 血液透析導管感染與抗生素封存療法……………胡菩芳、黃千惠
- 造成尿液滯留的常見藥品……………吳紹瑩、藥品諮詢組
- 新藥通知……………藥品諮詢組

基金會臨床準則(K/DOQI guideline)中，將血液透析導管的感染區分為以下三種：

1. 中央靜脈注射口感染(exit-site infection)：指導管外部有發炎的現象，但未擴及到管路本身，且發炎滲出物培養結果確認為陽性。
2. 管路本身的感染(tunneled infection)：導管外部一直延伸到超過袖套的部分都有發炎疼痛的現象，若可以由導管外部引流且引流液的培養結果為陽性。
3. 導管引發之血流感染(catheter-related bloodstream infection)：指血液細菌培養結果為陽性，同時病患可能伴隨有發燒的表現。若是在有感染症狀的病人身上，由導管尖端半定量培養結果與周邊血液或是導管血液檢體皆培養出相同菌株，且無其他感染源存在，則屬於「確定的血流感染」；若是病患有感染的症狀且無其他感染源，但僅有血液或導管尖端之一培養出感染菌株，且在給予抗生素治療之後即退燒，則定義為「極可能的血流感染」；若培養結果無法確定有細菌感染，但在給予抗生素之後病患症狀有改善，則為「可能

* 胡菩芳為成大臨床藥學研究所畢業生

的血流感染」。

常見菌株

目前最常見造成透析導管感染導致菌血症的菌株，以格蘭氏陽性菌為主，約佔管路感染的 50-80%，其中以 *Staphylococcus epidermidis* 與 *Staphylococcus aureus* 為主，而 Methicillin-resistant *S.aureus* 佔了 *S.aureus* 感染的大部分。格蘭氏陰性菌造成的感染則約佔 20-30%。另外也有極少數具潛在感染危險因子的病患，可能感染 mycobacteria 或真菌。若病患同時併有愛滋病毒感染，則由格蘭氏陰性菌或真菌造成導管感染所引發菌血症的機率會上升。

造成血流感染之處置方式

在 2009 年 Infectious Diseases Society of America (IDSA) 等協會共同制定的準則中，針對中央靜脈導管感染引起之菌血症，依不同情況而有不同的處置方式，如圖一、圖二所示。若病患屬於複雜性感染，例如：心內膜炎、敗血性血栓症(septic thrombosis)、骨髓炎、或是可能的轉移性感染，則應立即置換中央靜脈導管。

若病患感染症狀較輕微，則依中央靜脈導管的類型及不同感染菌株而有不同的處置方式，以下將分別介紹。

1. 對於容易移除且不具皮下通道的中央靜脈導管感染，皆應置換透析導管，並給予適當的全身性抗生素治療。唯感染菌株為 *Coagulase-negative Staphylococcus* (CoNS) 例外，亦即除了選擇置換管路並給予抗生素治療，也可考慮挽救管路的方式，即在不移除管路的狀態下，使用全身性抗生素給藥加上抗生素封存療法治療 10-14 天。
2. 有些病患之中央靜脈導管不易移除，則除了置換管路之外多了另一選擇—抗生素

封存療法，但若病患屬 *S. aureus* 及念珠菌感染，雖有少數文獻報告指出仍可成功使用抗生素封存療法治療，但目前仍建議以置換管路並以適當的全身性抗生素治療為優先考量。當感染菌株為 CoNS、*Enterococcus* 及格蘭氏陰性菌時，若選擇不移除管路，可以考慮使用抗生素封存療法併用全身性抗生素治療。但當病患的臨床症狀持續惡化或是細菌培養仍然為陽性，則回歸置換管路的處置方式。

抗生素封存療法介紹

所有留置於血管內的導管，通常在置入後的 24 小時內會發生細菌的移生(colonized)，主要是因血液流過外來的管路時，血小板、血漿及一些組織蛋白等容易先附著在不平整的管壁上，使游離狀態的細菌接觸到管壁後，更容易附著於此蛋白質層上，造成細菌生理狀態改變。當附著在管壁上的細菌逐漸增多，形成一固著狀態的群落，並分泌胞外物質(ex. exopolysaccharides 等)而形成生物膜，可保護細菌避免受到外來環境的傷害，及降低對抗生素的敏感性。當細菌成長至一定程度後，又會有部分細菌逐漸由生物膜內釋出，隨著血流漂移，再度附著於其他管壁上或是進入體內，完成生物膜形成的循環，進而可能導致全身性的菌血症。

當病患發生導管感染引起之菌血症時，若不移除管路而僅給予全身性抗生素，儘管在有效的藥物治療濃度，但因藥物經由擴散進入透析導管的量很少，而導管生物膜內仍可能持續存在細菌，造成臨床上管路引起感染症不斷復發。因此對於未移除管路之病患發生透析導管引起的全身性菌血症，除了給予全身性抗生素，也應在每次透析結束後施予抗生素封存療法。

抗生素封存療法(antibiotic-lock therapy, ALT)

抗生素封存療法主要是在不使用透析管路期間，即每次透析結束後至下次透析前，調配最高抑菌濃度 100 倍以上的抗生素並混合抗凝血劑溶液，留置於導管內，利用局部的高濃度抗生素消除導管內菌落形成之生物膜。

未感染之透析管路在非進行透析期間，常規上也會於管腔內留置適當濃度的抗凝血劑，以避免導管栓塞；同理，給予抗生素封存療法時，管腔內留置之 antibiotic-lock solution 就包含了抗生素與抗凝血劑，因此在考量使用抗生素封存療法時，抗生素本身與抗凝血劑的相容性就限制了抗生素的選擇。此外，由於 antibiotic-lock solution 用於血液透析病患時，調配後之溶液需留置於管腔內 48-72 小時，因此調配後溶液的穩定性也是必須考慮的因素，因不同的抗凝血劑和濃度會導致與抗生素混合時的溶液穩定性不同，因此目前對於各種抗生素搭配抗凝血劑之合適濃度仍未有定論，本院目前使用之 antibiotic-lock solution 種類及調配方式，如表一所列。

抗生素封存療法治療成效

使用抗生素封存療法具有下列優點：

1. 增加感染部位局部抗生素濃度。
2. 給藥方式容易，即使對於出院病患也可以執行。
3. 經濟實惠：相較於病患重新插管可能帶來

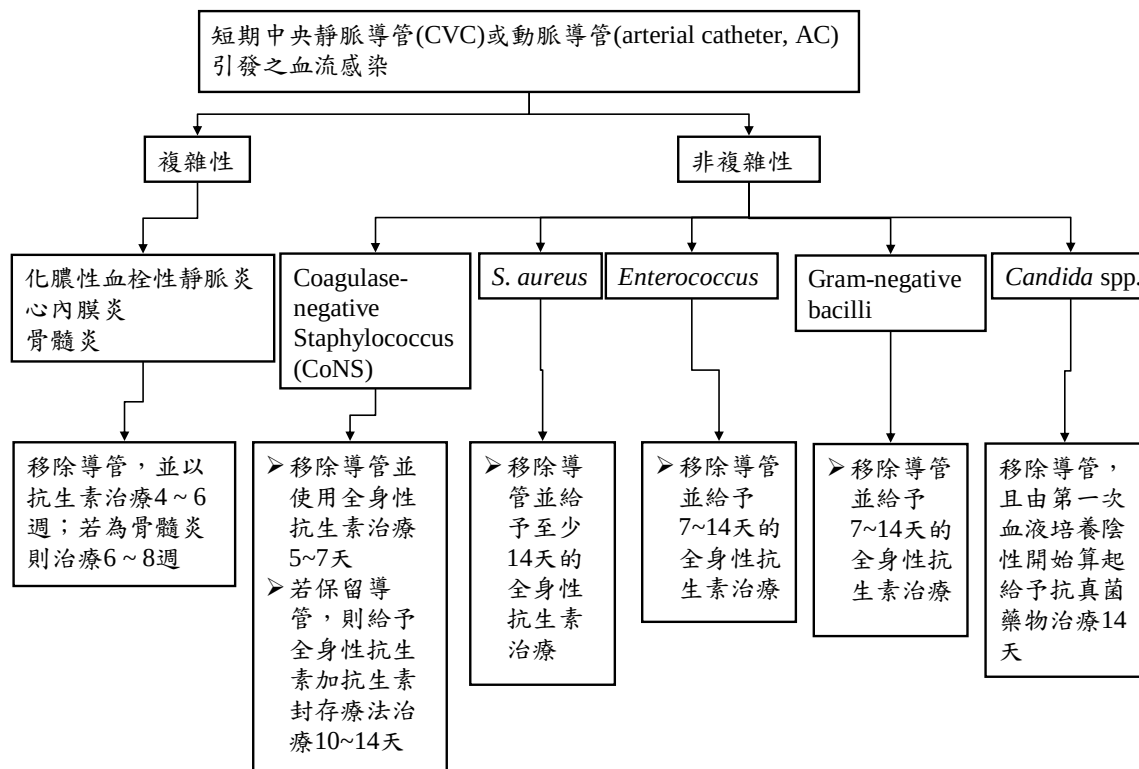
的風險與經濟成本，抗生素封存療法能達到較經濟實惠的效果。

4. 副作用少：在未合併使用全身性抗生素給藥的情況下，幾乎不會有抗生素經由導管進入人體，因此在全身性抗生素濃度極低的情形下，發生副作用的風險也因而降低。

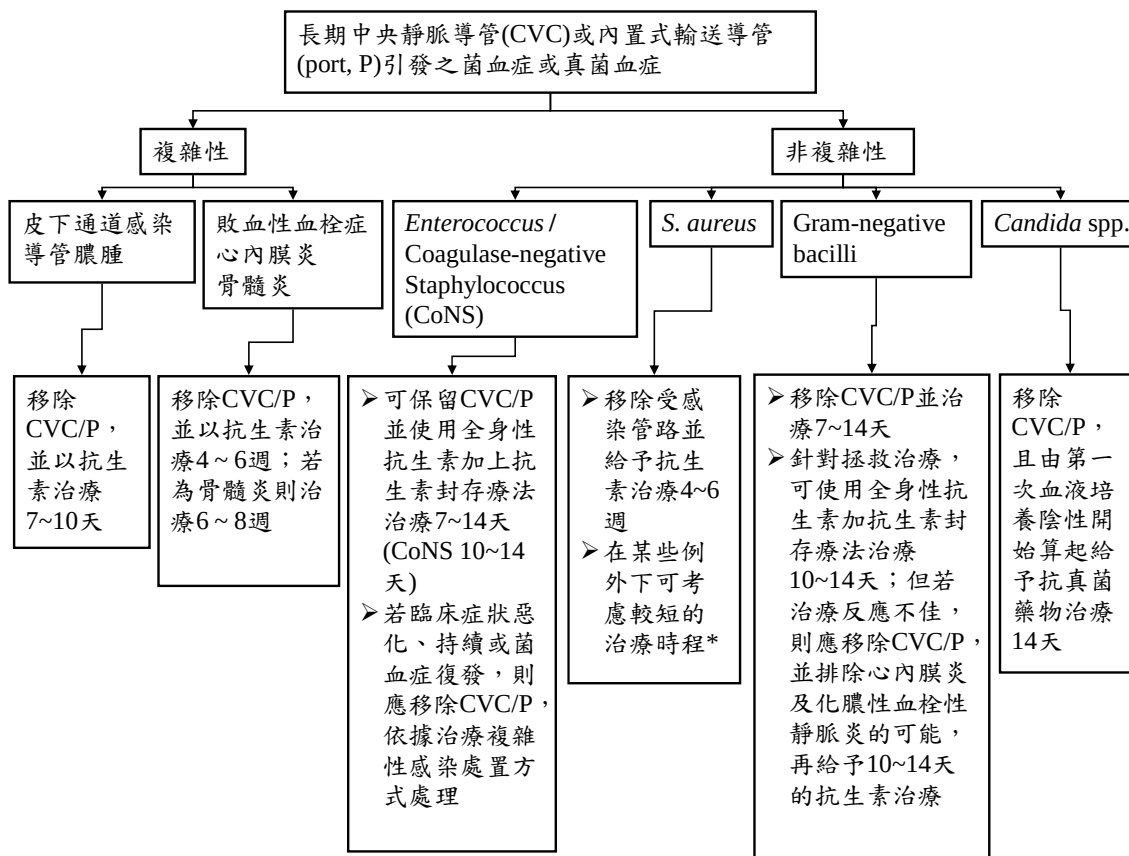
由目前現有的研究已知，感染菌種的差異，可能影響使用抗生素封存療法之結果。例如感染一般 CoNS spp. 的患者，治療成功率可高達 80% 以上，但若是感染 *S. aureus*，則成功率僅約 40%。

結語

當懷疑透析導管引起之感染症時，若未及時處置，可能產生嚴重的併發症，甚至可能導致死亡，因此有效控制感染亦為照護患者之一大課題。如前所述，傳統上遇到懷疑是管路感染引起之菌血症，首要處理方式即為置換管路並給予全身性抗生素治療。這樣的處理方式雖可有效控制感染症，但因病患將需另行尋找透析通路，重新放置新的透析導管，不僅增加醫療成本，且放置導管過程中也有許多風險。抗生素封存療法不同於傳統置換管路的處置方式，其目的在控制感染同時也能保存患者的透析管路，配合全身性抗生素治療以達到完全清除細菌的目的，提供了不願或不方便移除透析管路的病患另一治療的選擇。



圖一、短期使用中央靜脈導管引發之血流感染處置方式



圖二、長期使用中央靜脈導管引發之血流感染處置方式

*非糖尿病患及免疫功能低下患者、無外來的血管內裝置、經 TEE 或超音波檢查確認無心內膜炎或化膿性血栓性靜脈炎之證據、發燒或菌血症在治療開始 72 小時內緩解、無其他轉移性感染的證據。

表一、各類透析導管抗生素配製及使用方法
(以下調配方法僅供參考，請依不同 luminal volume 調整)

透析導管種類	巴德 DL (15 cm)	巴德 DL (20 cm)	Permanent catheter	ARROW 3 lumen	B Braun 3 lumen	濃度
管腔容量 稀釋方法 及保存天數	A 端：1.0 mL V 端：1.1 mL	A 端：1.1 mL V 端：1.2 mL	A 端：2.4 mL V 端：2.6 mL	A 端：1.3 mL V 端：1.4 mL Ⓢ端：0.4 mL	A 端：1.0 mL V 端：1.1 mL Ⓢ端：0.4 mL	mg/ml
Cefazolin (1 g/vial) 抽 10 mL distilled water 打 入 vial 中(100 mg/mL)，混 合均勻置於冰箱，可保存 10 天	1. 自冰箱取出稀釋好的 cefazolin 1 mL 2. 加入 7 mL N/S 混合成 8 mL 3. 自 8 mL 中取 1 mL 4. 加入 1.5 mL pure heparin (5000 U/mL) 5. 將此 2.5 mL 溶液依兩管體積分別 打入，殘餘量可丟棄		1. 自冰箱取出稀釋好的 cefazolin 1 mL 2. 加入 3 mL N/S 混合成 4 mL 3. 自 4 mL 中取 1 mL 4. 加入 4 mL pure heparin (5000 U/mL) 5. 將此 5 mL 溶液依兩管體積分別打入，殘餘量可丟棄			5
Ceftazidime (500 mg/vial) 抽 5 mL distilled water 打 入 vial 中(100 mg/mL)， 可冷藏保存 7 天	1. 自冰箱取出稀釋好的 ceftazidime 1 mL 2. 加入 7 mL N/S 混合成 8 mL 3. 自 8 mL 中取 1 mL 4. 加入 1.5 mL pure heparin (5000 U/mL) 5. 將此 2.5 mL 溶液依兩管體積分別 打入，殘餘量可丟棄		1. 自冰箱取出稀釋好的 ceftazidime 1 mL 2. 加入 3 mL N/S 混合成 4 mL 3. 自此 4 mL 中取 1 mL 4. 加入 4 mL pure heparin (5000 U/mL) 5. 將此 5 mL 溶液依個別管路體積分別打入，殘餘量可丟棄			5 (單用)

透析導管種類	巴德 DL (15 cm)	巴德 DL (20 cm)	Permanent catheter	ARROW 3 lumen	B Braun 3 lumen	濃度
管腔容量 稀釋方法 及保存天數	A 端：1.0 mL V 端：1.1 mL	A 端：1.1 mL V 端：1.2 mL	A 端：2.4 mL V 端：2.6 mL	A 端：1.3 mL V 端：1.4 mL ㊟端：0.4 mL	A 端：1.0 mL V 端：1.1 mL ㊟端：0.4 mL	mg/ml
Vancomycin (500 mg/vial) 加 10 mL distilled water 至 vial 中(50 mg/mL) 配製後可冷藏保存 14 天	1. 自冰箱取出稀釋好的 vancomycin 1 mL 2. 加入 7 mL N/S 混合成 8 mL 溶液 3. 由此 8 mL 溶液中取 1 mL 4. 加入 1.5 mL pure heparin (5000 U/mL) 5. 將此 2.5 mL 溶液依兩管體積分別打入，殘餘量可丟棄		1. 自冰箱取出稀釋好的 vancomycin 1 mL 2. 加入 3 mL N/S 混合成 4 mL 3. 自 4 mL 中取 1 mL 4. 再加入 pure heparin (5000 U/mL) 4 mL 5. 將此 5 mL 溶液依個別管路體積分別打入，殘餘量可丟棄			2.5
Vancomycin + Ceftazidime Vancomycin (500 mg/vial) 加 10 mL distilled water 至 vial 中(50 mg/mL) 配製後可冷藏保存 14 天	1. 自冰箱取出稀釋好的 vancomycin 1 mL (50 mg/mL) 2. 加入 3 mL N/S 混合成 4 mL 溶液 3. 由此 4 mL 溶液中取 0.5 mL (A 液)		1. 自冰箱取出稀釋好 vancomycin 1 mL 2. 加入 3 mL N/S 混合成 4 mL 溶液 3. 由此 4 mL 溶液中取 1 mL (A 液)			2.5
Ceftazidime (500 mg/vial) 抽 5 mL distilled water 打入 vial 中(100 mg/mL)， 可冷藏保存 7 天	4. 自冰箱取出稀釋好的 ceftazidime 1 mL (100 mg/mL) 5. 加入 7 mL N/S 混合成 8 mL 溶液 6. 由此 8 mL 溶液中取 0.5 mL (B 液)		4. 自冰箱取出稀釋好的 ceftazidime 1 mL 5. 加入 7 mL N/S 混合成 8 mL 溶液 6. 由此 8 mL 溶液中取 1 mL (B 液)			2.5 (併用)
	7. 混合上述 A 液與 B 液 8. 加入 1.5 mL pure heparin (5000 U/mL) 9. 將此 2.5 mL 溶液依兩管體積分別打入，殘餘量可丟棄		7. 混合上述 A 液與 B 液 8. 加入 pure heparin (5000 U/mL) 3 mL 9. 將此 5 mL 溶液依個別管路體積分別打入，殘餘量可丟棄			

參考文獻

1. Sullivan R, et al. Hemodialysis vascular catheter-related bacteremia. *Am J Med Sci*. 2007; 334: 458-65.
2. Katneni R & Hedayati SS. Central venous catheter-related bacteremia in chronic hemodialysis patients: epidemiology and evidence-based management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 256-66.
3. Lafrance JP, et al. Vascular access-related infections: definitions, incidence rates, and risk factors. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 982-93.
4. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates: hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: S1-S322.
5. Mermel LA, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infections : 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 1-45.
6. Nicastrì E, et al. Catheter-related blood stream infections in HIV-infected patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 946: 274-90.
7. Angel-Moreno A, et al. *Candida glabrata* fungemia cured by antibiotic-lock therapy: case report and short review. *J Infect*. 2005; e85-7.
8. Talsma SS. Biofilms on medical devices. *Home Healthc Nurse* 2007; 25: 589-94.
9. Segarra-Newnham M. & Martin-Cooper EM. Antibiotic lock technique: a review of the literature. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 311-18.
10. Poole CV, et al. Treatment of catheter-related bacteraemia with an antibiotic lock protocol: effect of bacterial pathogen. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1237-44.