

SEPTICEMIA
SEPTICEMIA
SEPTICEMIA
SEPTICEMIA
SEPTICEMIA
SEPTICEMIA
SEPTICEMIA
SEPTICEMIA
SEPTICEMIA
SEPTICEMIA
SEPTICEMIA
SEPTICEMIA
SEPTICEMIA
SEPTICEMIA
SEPTICEMIA
SEPTICEMIA
SEPTICEMIA
SEPTICEMIA
SEPTICEMIA
SEPTICEMIA

細菌性之敗血症

敗血病之定義及成因

"Septicemia" 乃由於微生物及其產生的毒素存在血流中所引起的病症。

近年來由革蘭氏陰性細菌引起的敗血病已成為當今醫院主要的傳染病。特別是以大腸桿菌為最，其次是綠膿桿菌（*Pseudomonas*），克氏桿菌（*Klebsiella*），沙門氏菌（*Salmonella*）和 *Bacteroides* 等細菌為著稱。而這些都是因目前抗生素廣泛的使用，或因器官移植；癌症化學療法的需要，大量使用免疫抑制劑所導致伺機性微生物活動的結果。

就我們微生物的觀點來說，有一敗血病例來，首先要診斷，其次做抗生素治療，或考慮加用免疫預防療法。故本篇就以此依序介紹。

微生物科講師 葉伊芯

敗血病之診斷

首先即迅速的診斷，依現行臨床經驗看來，可利用商業製品的 TG (thioglycolate) 培養基或 TSB (tryptic case soy broth) 培養基兩種來做分離細菌的血液培養。而於培養基中加入類肝素抗凝血劑和 Sodium polyanethole-sulfonate (SPS) 兩種化學藥品即可解決來自血液中的噬食、補體結合和抗生素等活性所引起的偽陰性 (False negative) 的分離率 (2)。一般在 35°C，無氧情況進行培養，連續觀察七至十四天。由於有些細菌如綠膿桿菌，嗜血桿菌 (*Hemophilus*)，和奈氏球菌 (*Neisseria*) 等培養條件要特別注意，通常都在二十四小時內作一例行培養 (1)。然後經密切觀察，則不會喪失這些細菌的分離。若發現有 *Bacteroides* 的分離，那麼就要嚴加注意，鑑定其是否就是由此所引起的敗血病。因為目前在醫院內常發生白血病人由 *Bacteroides* (3) 等厭氣細菌引起的敗血病，特別若屬於 *B. fragilis*，則要特別注意，因為此菌不但對抗生素具有抗性且會造成高死亡率的菌血症，故一般若發現是因 *Bacteroides* 引起者，通常先研究其宿主因素，譬如說是屬於器官移植且用免疫抑制劑作化學療法或作過腎透析等的病人，那就得考慮做體內腐敗組織的檢查，以便作體外排出的緊急措施，然後加以適當抗生素 Carbenicillin 的治療，如此始可完全控制其引起之敗血病，繼可防止轉移化膿性的併發症。若屬內毒素引起者，則可用現行最靈敏的鑑定法

—— Limulus 試驗，檢查血液中是否含有內毒素的存在 (5)。這種試驗是利用一種馬鞋型的螃蟹血液中僅含的一種細胞——變形細胞 (amoebocyte)，經由氯仿 (chloroform) 抽取，稱為 Limulus Lysate，與內毒素均勻混合會有凝膠形成 (

gel formation)，雖然這一反應無特異性 (non-specificity)，但若於收集血液樣本時，採用無熱原 (pyrogen-free) 試管或避免污染，則在鑑別是否為革蘭氏陰性菌所感染的方法中，是項極準確、迅速並可普遍使用的診斷方法。

抗生素治療

診斷後，則用最適當的抗生素治療之。通常在培養結果尚未確定前先用 Gentamicin 和 Carbenicillin 預先提早治療 (Presumptive Therapy) (4)，然後考慮用新抗生素合併治劑，達成相輔相成的治療效果，最後控制其所用的劑量。而在早期的藥物治療中，不但可避免病情的惡化和降低死亡率，且可知合併劑的預先療法在早期治療的需要，故當今多採用 Aminoglycoside 和 Penicillin 一類，如 Gentamicin 和 Carbenicillin 或 Cephalosporin 等合併治之，而從臨床上的治療結果看來亦有顯著的改善。至於合併劑療法的應用，首先要預先測藥物間的相成作用，然而目前除了知道治療綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 引起的菌血症可用 Carbenicillin 和 Gentamicin 相輔治之，若由 *Klebsiella* 所引起者則用 Cephalosporin 和 Gentamicin 合併治療外，對他種菌的有效療法尚有待進一步解決。最後即劑量的控制，然而目前除了對 Gentamicin 較清楚外，其餘藥物的藥物血中濃度變化 (dose-blood level) 關係至今尚未有明確的結果 (5)。故無法做具體的介紹。所以當於使用抗生素治療時，除了要密切觀察外尚要隨時注意宿主身體之情況，必要時適當的除去膿物，以防因為宿主其他原因導致治療上的失敗。故總而言之，凡是在正常宿主中若牽涉到綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 等的革

蘭氏陰性引起的菌血症，則以Gentamicin 爲主要的治療藥劑，若在白血球缺乏症或休克的宿主則以Carbenicillin 或 Gentamicin 爲早期的治療劑，但若懷疑可能是由克氏桿菌 (*Klebsiella*) 引起的，則以Ceph-
alosporin 和 Gentamicin 合併使用較好，若屬於全身性的感染，則以全量治劑，腸胃外治療，再加以密切注意其毒性及適量等的問題，如此可防止任何意外發生，且亦可讓抗生素治療法發揮最高效率。

免疫防療法

然而實際上要解決革蘭氏陰性細菌感染的根本問題是——如何提高宿主對抗具有侵犯性病原菌的體液性免疫力？要提高體液性免疫力的方法可利用主動免疫和被動免疫等免疫方法來做預防。曾經有一群學者嘗試用綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 做成疫苗，免疫癌症病人(7)，發現却不能保護因其菌血症所引起的死亡，而經分析的結果顯示不論有免疫否，對照組與實驗組若屬菌血症而死亡者多因嗜中性細胞及特異性抗體的缺乏而引起的，而於免疫後抗體雖有顯著的增升，然而却因抗癌的化學治療使得抗體效價下降得很快，故只好把注意力轉移到被動免疫，再加上大部份具侵犯性的革蘭氏陰性桿菌多半對抗體補體結合所引起的細菌溶解有較高的耐性(8)，故吞噬細胞就爲主要唯一的防禦工具，所以我們對白血球缺乏的病人，若有革蘭氏陰性的感染時，則考慮以輸入高度免疫血清和顆粒白血球合併治療。然而不論是主動免疫或被動免疫都有一主要的問題，即因革蘭氏陰性桿菌的抗原相當複雜，例如單就大腸桿菌 (*E. coli*) 就有150種，克氏桿菌 (*Klebsiella*) 就有80種的血清型，所以要發展一個能對付大部份具有侵犯性病原菌的免疫原。由一連串的實驗與研究，發現來

自 *Salmonella minnesota* 的突變種 R 595，其細胞壁上的 O 抗原多出一特殊化學成份——2-Keto-3-deoxy-octonate (KDO)，稱爲"Re"化學型，此化學型的突變種具有以下幾種特性：(a)由此抗原作出的抗體可與 Enterobacteriaceae 科內所有的細菌 (但 *Pseudomonas aeruginosa*

除外)及相近幾種的細菌等作用(9)；(b)此抗原廣存於革蘭氏陰性桿菌的細胞壁，不論平滑 (Smooth) 或粗糙 (rough) 株；(c)此外革蘭氏陰性桿菌內毒素的生物特性主要就在 Lipid A (10)；(d)動物實驗結果顯示經免疫後有保護局部性或全身性的 Schwartzman 氏反應的作用 (11, 12) (e)在菌血症病人的研究中，發現若有 "Re" 抗原的特異性抗體者，則對休克有顯著的保護作用(4)。假若吞噬作用並無顯著地增加，那抗體的真正保護機轉是什麼？而經動物實驗研究的結果看出此抗體之保護機轉主要是在阻止內毒素所活化的凝血系統和血管活化調節素 (

vasoactive mediators) 並未涉及所謂的吞噬細胞的功能。或是管用交叉保護的免疫力 (cross-protective immunity) 理論，利用肺炎雙球菌類似大腸桿菌 (*E. coli*) 和克氏桿菌屬 (*Klebsiella Sp.*) 之 "K" 抗原的膠囊抗原作疫苗(13)來作交叉保護克氏桿菌屬 (*Klebsiella sp.*) 和大腸桿菌 (*E. coli*) 等所引起的菌血症這也是目前最有前途的工作之一。

結論

總之，當一個敗血病的病人來，在我們未下診斷前必做一連串的檢查或先用各種非特異的治療，若所用器具都預先考慮其無菌的情況，則可避免由這些污染所引起的敗血病，然後經由適當的診斷，做適當的抗生素治療，或用免疫法做適切的預防，如此即可做到敗血病病人的完全治療。

主要參考資料

1. Blazer DJ, Stemper J E, Matsen JM: Comparison of macroscopic examination, routine Gram Stains, and routine subcultures in the initial detection of positive blood cultures. Appl Microbiol 27: 537-539, 1974.
2. Hall M, Warren E, Washington J A II : Detection of bacteremia with liquid media containing sodium polyanetholsulfonate. Appl Microbiol 27: 187-191, 1974.
3. Wilson WR, Martin WJ, Wilkowske CJ, et al : Anaerobic bacteremia. Mayo Clin Proc 47: 639-646, 1972.
4. Zinner SH. McCabe WR: Effects of IgM and IgG antibody in patients with bacteremia due to Gram-negative bacilli. J Infect Dis 133: 37-45, 1976.
5. Caridis DT. Reinhold RB, Woodruff PWH, et al: Endotoxaemia in man. Lancet 1: 1381-1386, 1972.
6. McCabe WR, Kreger EE, Johns M: Type-specific and cross-reactive antibodies in Gram-negative bacteremia. N Engl J Med 287: 261-267, 1972.
7. Young IS, Meyer RD, Armstrong D: *Pseudomonas aeruginosa* vaccine in cancer patients. Ann Intern Med 79: 518-527, 1973.
8. Young IS: Role of antibody in infections due to *Pseudomonas aeruginosa*. J Infect Dis 130 (Suppl): A SIII 118, 1974.
9. Young IS, Hoffman KR. Stevens P: "Core " glycolipid of Enterobacteriaceae : immunofluorescent detection of antigen and antibody. Proc. Soc. Exp. Biol Med 149: 389-396, 1975.
10. Lidderitz O, Galanos C, Lehmann V, et al : Lipid A : Chemical structure and biological activity, J Infect Dis. 128 (suppl) : S17-S29, 1973.
11. McCabe WR: Immunization with R mutants of *S. minnesota* , I protection against challenge with heterologous Gram-negative bacilli. J Immunol 108: 601-610, 1972.
12. Brande A I, Douglas H. Davis C E: Treatment and prevention of intravascular coagulation with antiserum to endotoxin. J Infect Dis. 128 (suppl) : S157-S 164, 1973.
13. Heichelberger M, Dndman WF, Nimmich LW: Immunochemical relationships of certain capsular polysaccharides of *Klebsiella* , *Pseudomonas* and *Shigella* , J Immunol 104: 1321-1328, 1970.
14. Andriole V T : Synergy of Carbenicillin and gentamicin in experimental infection with *Pseudomonas* J Infect. Dis 124 (Suppl) : S46-S55, 1971.
15. Kaye D, Levison ME, Labovitz ED: The unpredictability of serum concentrations of gentamicin, Pharmacokinetics of gentamicin in patients with normal and abnormal renal function. J Infect Dis 130: 150-154, 1974.