

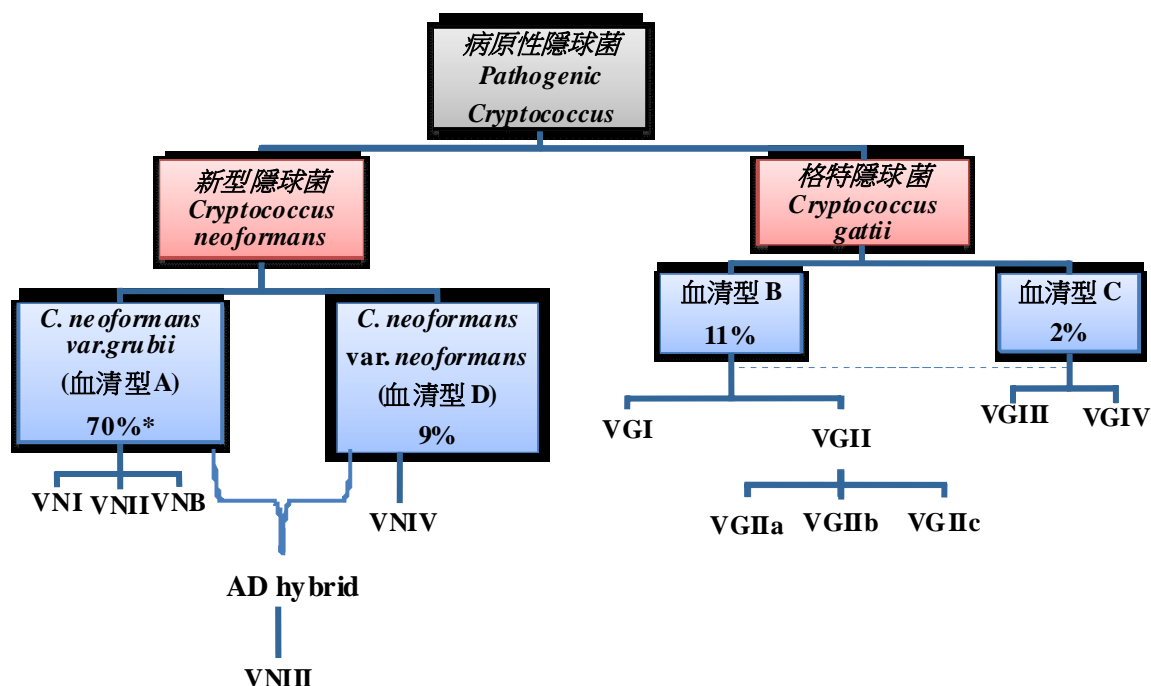
隱球菌病 (cryptococcosis) 主要是由新型隱球菌 (*Cryptococcus neoformans*) 和格特隱球菌 (*Cryptococcus gattii*) 引起的腦膜炎和肺炎。對免疫力缺乏的病人容易造成感染，健康個體也可能受到感染，早期發現隨著免疫抑制療法的普遍化及 AIDS 的崛起，全球病例有日益增多之趨勢，根據統計全球新型隱球菌每年全球感染約 100 萬人，造成至少 62 萬人死亡 [1]。在未有雞尾酒療法的年代，在美國和歐洲愛滋病病患約有 2-10% 會感染隱球菌病，在非洲則大於 15% [2]。自從 1990 年以來推廣利用雞尾酒療法治療 HIV 患者，以及 azoles 類藥物的普及，隱球菌腦膜炎病例已漸趨緩。在美國休士頓大城市中每年監測新型隱球菌症發現自 1993 年每 10 萬人口中有 4 人感染隱球菌症，降到 2000 年每 10 萬人口中有 0.4 人感染 [3]。新型隱球菌由於診斷不易，瀰漫性隱球菌病死亡率高達 70~80%，早期診斷及治療可降為 10~20% [4]。1999 年以來，格特隱球菌高致病力新變種 VGII 在加拿大崛起，進而向美國西北部太平洋沿岸蔓延，2004 年至

2010 年數據顯示死亡率高達 25%，且多為免疫健全的病人 [5]，廣泛引起引起全球醫療界及媒體的關注。

病原菌

隱球菌 (*Cryptococcus*) 一屬已知有 37 種 (species)，其中具致病性的主要為新型隱球菌 (*C. neoformans*) 和格特隱球菌 (*C. gattii*)，早期統稱為 *C. neoformans*，後來 *C. gattii* 由亞種 (舊稱 *C. neoformans* var. *gattii*) 獨立出來，依據莢膜抗原及生化特性可分為 A、B、C、D 四個主要血清型以及較為少見的 AD 型。依據分子序列分析 *C. neoformans* 可分為二亞種：*C. neoformans* var. *grubii* (血清型 A，分子型態分為 VNI、VNII 和 VNB) 及 *C. neoformans* var. *neoformans* (血清型 D，分子型態為 VNIV)。血清型 AD hybrid 血清型較接近 A (分子型態為 VNIII)。 *C. gattii* 血清型主要分為 B 和 C。其中血清型 B 可次分主要的 VGI、VGII 和次要的 VGIII、VGIV 基因型；血清型 C 可次分為主要的 VGIII、VGIV 和次要的 VGI、VGII 基因型。VGII 基因型則再細分為 VGIIa、VGIIb 和 VGIIc [6](圖一)。

隱球菌屬於擔子菌，型態為圓或橢圓形單細胞的酵母菌，直徑大約為 4-6 μm ，具酸性黏多醣厚莢膜。隱球菌兼具無性生殖及有性生殖世代，無性生殖採出芽生殖的方式繁殖，沒有菌絲或假菌絲的型態。有性生殖世代甚為罕見，隱球菌屬主要有兩種交配型，分別為 a 或 α 交配型，自然界主要存在 α 交配型且毒性更強。



圖一、新型隱球菌的五個血清型，血清型 A、B、C、D 各型別所佔之比例 (70%、11%、2%、9%) 資料來自參考文獻 [7]

傳染途徑及致病機轉

隱球菌常存在於土壤、鳥類排泄物、尤加利樹及腐爛有機物中。 *C. neoformans* 存在於土壤中，特別是受鳥類糞便污染的土壤，尤其是鴿糞堆積的高氮環境為盛行區域。 *C. neoformans* var. *grubii* 為全球性分布； *C. neoformans* var. *neoformans* 則多侷

限於歐洲。*C. gattii* 則常存在尤加利樹、腐爛有機物中。當含隱球菌孢子的腐植土或乾燥鴿糞逸散入空氣中時，便可經由呼吸道進入人體而感染。

隱球菌的致病因子主要有四：一、黑色素(melanin)的製造，二、多糖莢膜的存在，三、於 37°C 存活能力，以及四、為 α 交配型。黑色素可協助隱球菌規避巨噬細胞的吞噬作用。多糖莢膜為最重要的毒性因子，主要也是抗吞噬作用，無莢膜的菌種於老鼠體內並無毒性。可適應人類體溫 37°C 的能力則與入侵中樞神經系統的能力相關。 α 交配型的菌株具有 *STE12alpha* 基因，參與調控產製黑色素和多糖莢膜的多種基因[8]。

臨床症狀與治療

新型隱球菌通常為伺機性感染，免疫正常的人吸入環境中的隱球菌後，通常無症狀或僅造成自限性的肺部疾病，而免疫抑制的人有可能產生瀰漫性疾病，預後非常不好。初期症狀輕微且為非特異性，早期診斷極不容易。常見症狀主要有發燒、頭痛、認知功能異常、意識變化、噁心、胸痛、輕度久咳等。而臨床症狀主要依侵犯不同組織器官而決定，較常見的是穿過腦部血管屏障進入中樞神經系統感染，引起隱球菌腦膜炎症狀，導致神經系統永久的損傷。肺部症狀相對比較少出現，症狀極似支氣管炎，肺部病灶逐漸形成纖維化或實質化。極少數會形成皮膚的結節或潰瘍。

治療策略通常以 amphotericin B 及 flucytosine 作為前導治療，數週後轉為 azole 類藥物 (fluconazole 或 itraconazole) 持續治療。

C. gattii 和 *C. neoformans* 造成的臨床症狀類似，不過 *C. gattii* 好發在免疫健全的個體，並較會造成嚴重的神經系統後遺症。臨床分離菌株 *C. gattii* 對 amphotericin B、flucytosine 及 triazoles 藥劑敏感性的趨勢比 *C. neoformans* variety *grubii* 來得低，在 *C. gattii* 不同基因型別中，VGII 對 flucytosine 與 triazoles 類藥對藥劑敏感性的趨勢低於 VGI 及 VGIII [9]，因此對於不同型別其治療藥物的選擇需更謹慎。

實驗室診斷

- 一、染色鏡檢：檢體（腦脊髓液、痰、尿液和血清）直接以 India ink 染色觀察外圍厚的多醣體莢膜。組織切片可用 Mucicarmine stain 及 melanin stain 等染色的方法鑑別菌體。
- 二、培養：在 Potato Dextrose 或 Sabouraud's Dextrose 瓊脂及不含有 cycloheximide 之培養基，於 37°C 快速生長。能在培養基含有兒茶酚胺，如 Birdseed (Niger Seed) 瓊脂、Cornmeal Tween 80 含咖啡因瓊脂會製造黑色素形成棕色菌落。
- 三、生化反應：Vitek，API20C Aux，或 MicroScan Rapid Yeast Identification panel kits 鑑定新型隱球菌。或利用新型隱球菌獨特的生化性質，如產生(一)尿素酶(二)漆氧化酶 (三)石炭酸酶 (四)兒茶酚胺。
- 四、隱球菌抗原檢驗：以乳膠凝集試驗(latex agglutination)等方法檢測血液或是腦脊髓液中新型隱球菌抗原，乳膠凝集試驗抗原力價超過 1:8 可視為感染。抗原

- 力價檢測亦可為病程及療程追蹤之依據。Lateral flow assay(LFA)的方法偵測新型隱球菌抗原，做為新的重點照護(point-of-care)試驗，用於感染的快速篩檢。
- 五、分子檢驗：核酸偵測方法如 PCR、real-time PCR 及陣列技術，針對 Ribosomal RNA Internal Transcribed Spacer (ITS) 或 URA5 的基因片段，結合 DNA sequencing 的技術，可快速且專一地鑑定新型隱球菌的抗原。MALDI-TOF MS 提供另一個可信賴鑑定 species 的方法。
- 六、分子分型：若是要進一步區分出血清型別 (A、B、C、D 和 AD) 及其對應之次型別 (VNI-IV 和 VGI-IV)，可利用 M13 minisatellite，URA5 與 PLB1 基因的 RFLP，AFLP 及 MLST 等方法。目前可利用 MLST 的分型方法有 *C. neoformans* var. *grubii* 和 *C. gattii*，二者均使用七個 alleles 綜合比對型別，可經由 ISHAM MLST Database 的網站比對基因序列資料[10]。

流行病學

隱球菌病是人畜共通傳染病，宿主範圍包括人、貓、狗、馬、牛、羊、無尾熊和猴子等。隱球菌不會造成鴿子感染，原因是鴿子體內溫度 42°C 會抑制新型隱球菌生長，所以不會造成感染。新型隱球菌為伺機性真菌病原，新型隱球菌並不會在人與人之間傳染，也不會經由動物直接傳染給人，相較於其他快速傳播的疾病，新型隱球菌對於防疫影響層面較小。因此，我國與美國、加拿大、歐盟、日本及澳洲等先進國家一致，均未將新型隱球菌列為法定傳染病。因此各國對於隱球菌的感染也較難有完整精確的發生率及嚴重性統計。

新型隱球菌多發生於免疫功能不全的患者，如 AIDS 患者、惡性腫瘤病人、C 型肝炎患者、器官移植手術接受者、或類固醇治療、尿毒症、糖尿病、類風濕性關節炎、肝硬化或白血球減少症等。此外，台灣與泰國有伺機性感染（包括瀰漫性隱球菌病）的成年病患，有很高比例帶有干擾素自體免疫抗體[11]。2007 年估計在非洲的 AIDS 感染患者約有 80~90% 患有新型隱球菌症，而在美國則是超過 50% [12]，另外約有 2.8% 的器官移植接受者病患會有新型隱球菌造成感染。從 1980 年至 2006 年統計發現，在中國大陸約有 71% 得到新型隱球菌症的病患是非免疫抑制病人，卻只有 8.5% 的病患是 AIDS 病患者 [13]。此說明不同區域流行病學的差異性。

C. neoformans var. *grubii* (血清型 A) 分佈遍布全世界，臨床案例中佔的比率高達 70%。此菌存在鴿糞或其它鳥類如麻雀、鸚鵡等之糞便中。且由乾的檢體比溼的檢體中分離率更高 [14]，因為新鮮的尿糞當中含有高濃度的氨會抑制新型隱球菌的生長。從禽類糞便檢體培養分離率從 17% 至 43% 不等 [15]。台灣的隱球菌患者以感染 *C. neoformans* var. *grubii* (血清型 A/VNI/VN6)，交配型 α 為主。2009 年於台灣所做的研究鴿糞分離率為 6.54% (74/1118)，其他鳥類為 5.0% (3/60)，鴿糞分離率陽性率並沒有比較高，可能是其他鳥類檢體數不多造成，不過 77 個分離菌株中皆屬於血清型 A 和 VNI 分子型 [16] 和國內報告人類的分離菌株同型。

C. neoformans var. *neoformans* (血清型 D) 佔全世界隱球菌病的 9%，主要分佈在北歐地區。其感染臨床上較屬急性，較易有發燒及全身性感染，較少造成腦膜炎。採

自歐洲如丹麥、法國、德國、義大利、荷蘭及瑞士等與亞洲的日本，菌種 100%皆為 A 或 D 二個血清型。

C. gattii (血清型 B 和 C) 盛行於熱帶和亞熱帶地區，特別是多種桉樹 (*Eucalypticus* spp., 又稱尤加利樹) 生長的地方，包括赤桉 (*E. camaldlensis*)、細葉桉 (*E. tereticornis*) 及檸檬桉 (*E. citriodora*) 等。尤其是赤桉類 (*E. camalculensis* Dehn) 是相關性最高的樹種 [33]。除了澳洲本土以外，加州、義大利和印度北部等地區的赤桉可分離出 *C. gattii*。台灣地區屬於亞熱及亞熱帶氣候，適合桉樹的繁殖，桉樹為速生樹種且經濟價值高，是紙漿廠重要的原料樹種，自 1896 年起由澳洲引進台灣後，已成為台灣重要造林樹種之一。目前台灣常見的桉樹包括長葉桉 (*E. longifolia*)、藍桉 (*E. globulus*)、大葉桉 (*E. robusta*) 和檸檬桉等。這些樹種的植被分佈及開花期與 *C. gattii* 的感染是否具有地域及時序上的相關性，有待進一步探討。土壤及空氣中的孢子會藉由人類活動及交通工具攜帶造成病原菌的散佈，因此建立檢驗配套及監測機制十分重要。近來可能是由於全球暖化的效應造成全球氣候之變遷，過去普遍認為 *C. gattii* 的分佈侷限於熱帶及亞熱帶，直到 1999 年初在溫帶地區的加拿大、溫哥華島爆發人類和動物感染新型隱球菌症，並且向內陸漫延至英屬哥倫比亞 [17]，2004 年以後則出現在美國西北部太平洋沿岸美國奧勒崗州、華盛頓、加州、愛達荷州等。在歐洲環境中的首例發現的 *C. gattii* 主要來自義大利地中海沿岸地區，然而近來 *C. gattii* 已逐漸從荷蘭漫延至溫和氣候的北歐地區 [17]。根據 1999 年至 2007 年的統計數據，指出從 8.7% (19/218) 至 25% (15/60) 的高死亡率 [5]。*C. gattii* 具有高死亡率且好發於免疫力正常的人身上，易造成腦部病變和肺部的感染，加以對抗真菌藥物，抗藥性比 *C. neoformans* 高，常需配合外科及較長的藥物治療且易有後遺症。加拿大溫哥華島及英屬哥倫比亞所發現的 genotype 主要為 VGIIa，其他為 VGIIb。在美國所出現的 genotype 除了 VGIIa 與 VGIIb 外，還有 VGIIc 的特有型別。從老鼠的毒性試驗發現 VGIIa、VGIIc 遠高於 VGIIb，故具有高致病性的型別 VGIIa 和 VGIIc 的傳播動向值得密切監測 [18]。*C. gattii* B 血清型佔全世界隱球菌病的 11%；而 C 血清型只有 2%，且其中 88% 發生於美國的南加州。

台灣隱球菌感染情形，參考中央健康保險局資料顯示，台灣從 2007 年到 2011 年隱球菌感染病例每年約 600~800 人，其中隱球菌腦膜炎病例數每年亦達 100~140 人，相當值得重視 [3]。

台大醫院臨床研究發現自 1982 到 1997 年收集的檢體，發現大部分愛滋病患者都伴隨著 *C. neoformans* var. *neoformans* 感染 [19]。另外台灣從 1997 到 2010 年收集來自各個地區的 20 家醫院中被證實患有新型隱球菌症者的 219 個病患，其中 210 個病患當中主要是受 *C. neoformans* 感染，基因型別為 VNI (206 株) 和 VNII (4 株) 為主，而其中只有 9 個病患是受到 *C. gattii* 感染，基因型別為 VGI (3 株) 和 VGII (6 株) [20]。

隱球菌感染病例於國內並不罕見，顯示隱球菌於環境中普遍存在，而目前已知鴿糞可能與病原感染具有關聯。居住周遭環境靠近鴿舍或暴露於其他鳥類環境下的肺炎及腦膜炎患者，應將本菌列入臨床診斷之考量。

預防

隱球菌屬於生物安全級數 II 的病原微生物，目前並無有效的疫苗可供預防使用。隱球菌的感染與鴿糞攜帶病原菌有密切相關，雖然鴿子本身不受感染，但是鴿子或其他鳥類的糞便及污染其他排洩物的土壤適合於隱球菌病原的繁殖。隱球菌在乾燥鴿糞及土壤中存活數月至數年，形成粉塵而隨風飄揚，導致人類吸入感染。所以鴿舍要保持清潔衛生，並謹慎處理鴿子的排泄物，防止鴿子和其排泄物對四周環境的污染。

因此養鴨或養雞人家，如果有免疫功能較差者，都應該注意，避免接觸鳥禽糞便及其污染之土壤。免疫正常的民眾，鄰近有人養鴿或是路經鴿子棲息或鴿糞掉落區時並沒有感染的風險。

建議養鴿戶應勤於清理鴿舍，以保持清潔；妥善處理鴿糞，最好是用消毒水消毒或集中焚燒；鴿舍保持通風、乾燥及低密度飼養。進入鴿舍內應佩帶口罩，避免吸入帶有病原的灰塵，在清理鴿舍時可先潑水以避免病原隨塵埃揚起，並進行消毒劑噴灑，例如施加 1% 次氯酸鈉稀釋漂白水（家用漂白水稀釋五倍），而皮膚和手部有傷口時也須要包紮或配戴橡膠防水手套，以免接觸而感染。

參考文獻

1. Byrnes EJ 3rd, Li W, Lewit Y, et al. Emergence and pathogenicity of highly virulent *Cryptococcus gattii* genotypes in the northwest United States. *PLoS Pathog* 2010;6:e1000850.
2. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, et al. Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9-year survey (1985-1993). French Cryptococcosis Study Group. *Clin Infect Dis* 1996;23:82-90.
3. Chen YY and Lai CH. Nationwide population-based epidemiologic study of cryptococcal meningitis in Taiwan. *Neuroepidemiology* 2011;36:79-84.
4. Anderson DJ, Schmidt C, Goodman J, et al. Cryptococcal disease presenting as cellulitis. *Clin Infect Dis* 1992;14:666-72.
5. DeBess E. Emergence of *Cryptococcus gattii* — Pacific Northwest, 2004 – 2010. *MMWR Weekly* 2010;59(28).
6. Franzot SP, Salkin IF, and Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. *J Clin Microbiol* 1999;37:838-40.
7. Hunger RE, Paredes BE, Quattroppani C, et al. Primary cutaneous cryptococcosis in a patient with systemic immunosuppression after liver transplantation. *Dermatology* 2000;200:352-5.
8. Chang YC, Wickes BL, Miller GF, et al. *Cryptococcus neoformans* STE12alpha

- regulates virulence but is not essential for mating. *J Exp Med* 2000;191:871-82.
9. Chong HS, Dagg R, Malik R, et al. In vitro susceptibility of the yeast pathogen *Cryptococcus* to fluconazole and other azoles varies with molecular genotype. *J Clin Microbiol* 2010;48:4115-20.
 10. Meyer W, Aanensen DM, Boekhout T, et al. Consensus multi-locus sequence typing scheme for *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. *Med Mycol* 2009; 47:561-70.
 11. Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med* 2012;367:725-34.
 12. Jarvis JN and Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 2007; 21:2119-29.
 13. Chen J, Varma A, Diaz MR, et al. *Cryptococcus neoformans* strains and infection in apparently immunocompetent patients, China. *Emerg Infect Dis* 2008;14:755-62.
 14. Ferreira-Paim K, Andrade-Silva L, Mora DJ, et al. Genotyping of *Cryptococcus neoformans* isolated from captive birds in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Mycoses* 2011;54:e294-300.
 15. Rosario I, Soro G, Deniz S, et al. Presence of *C. albidus*, *C. laurentii* and *C. uniguttulatus* in crop and droppings of pigeon lofts (*Columba livia*). *Mycopathologia* 2010;169:315-9.
 16. 潘銘正：台灣鴿與其他鳥類糞便之隱球菌調查。疾病管制局編，2009；中華民國行政院衛生署。
 17. Chowdhary A, Randhawa HS, Boekhout T, et al. Temperate climate niche for *Cryptococcus gattii* in Northern Europe. *Emerg Infect Dis* 2012;18:172-4.
 18. Byrnes EJ 3rd, Bartlett KH, Perfect JR, et al. *Cryptococcus gattii*: an emerging fungal pathogen infecting humans and animals. *Microbes Infect* 2011;13:895-907.
 19. Chen YC, Chang SC, Shih CC, et al. Clinical features and in vitro susceptibilities of two varieties of *Cryptococcus neoformans* in Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36:175-83.
 20. Tseng HK, Liu CP, Ho MW, et al. Microbiological, epidemiological, and clinical characteristics and outcomes of patients with cryptococcosis in Taiwan, 1997-2010. *PLoS One* 2013;8:e61921.
-

疫調快報

中部某嬰兒室新生兒感染退伍軍人病調查

魏嵩璽¹、王任賢²、邱美燕³、江明芳³、謝淑惠¹、
楊燕芳¹、林禎佩¹、鄭麗容⁴、邱惠慈³、江春雪⁴、
林杜凌¹、涂志宗¹、柯靜芬¹、林明誠¹

1. 衛生福利部疾病管制署中區管制中心
2. 中國醫藥大學附設醫院
3. 臺中市衛生局
4. 衛生福利部疾病管制署研究檢驗及疫苗研製中心

摘要

退伍軍人病可能造成院內感染，嬰兒的退伍軍人病迄今仍很少見。一名健康的新生兒在某婦產科診所的嬰兒室出生 7 天後出現肺炎。他的痰液中分離出 *Legionella pneumophila* serogroup 5，經治療後已康復出院。我們電話訪問該婦產科診所過去三個月內出生的新生兒家屬，其中 4 位曾自該婦產科診所轉診住院，後續的血清學檢驗未發現這些新生兒曾感染該症。

我們自該嬰兒室水源分離出退伍軍人病，但與個案菌株型別不同。嬰兒室相鄰的準備室內有一沖調配方奶的飲水機，該機的水源分離出與個案相同血清型的退伍軍人菌。經更換飲水機及嬰兒室水源加裝過濾器後，該診所無新增退伍軍人病個案。本報告強調院內感染的重要性，退伍軍人病是新生兒感染可能的原因之一。

關鍵字：新生兒，退伍軍人病，院內感染

疫情緣起

退伍軍人病的發現起源於 1976 年一場在美國舉行的退伍軍人會議，參加會議的退伍軍人隨後發生肺炎感染群聚[1]。退伍軍人病是由革蘭氏陰性的 *Legionella* 菌感染所致，這種細菌可細分為許多不同的菌種(species)及血清型。雖然不同的菌種及血清型都可能造成人類感染，最常見的人類致病菌是嗜肺性退伍軍人菌血清型第 1 型(*Legionella pneumophila* serogroup 1)[2]。健康人或是免疫功能不全者都可能感染退伍軍人病，該症可藉由空氣中之小氣泡顆粒傳播，亦可經由吸入受污染的水霧或蒸汽而致病。退伍軍人病可以在社區中傳播，也可能造成院內感染，特別是在免疫功能不佳的住院病患，*L. pneumophila* 造成的院內感染可能導致嚴重的肺炎甚至死亡[3]。

退伍軍人病常發生於中老年人，男性的發生率高於女性[2]。然而，近年來嬰幼兒或兒童的退伍軍人病逐漸受到重視。兒童感染退伍軍人病的死亡率高達 33%，特別是在免疫功能不全或是小於 1 歲的嬰兒，其死亡率更高[4]。

疾病管制署 (以下稱疾管署)在民國 102 年 5 月間自一名新生兒痰液中分離出退伍軍人菌，疾管署中區管制中心(以下稱中區中心)得知檢驗結果後，與地方衛生局合作，調查此一新生兒退伍軍人病，並協助進行院內感染控制，避免未來再出現類似案例。

疫情調查

這名新生兒在民國 102 年 4 月間出生，他的生產過程順利，出生後的身體檢查都是正常的。他的母親在他出生前後也都正常，無發燒或其它感染症。他出生後住在出生所在地婦產科診所的嬰兒室，期間除偶而由母親在嬰兒室哺乳外，其餘時間由嬰兒室護理人員以配方奶餵食。他在出生後第 7 天出現發燒症狀(39℃)，因此在出生後第 8 天轉送當地一家醫學中心治療。在該醫學中心接受肺部 X 光檢驗，診斷為肺炎感染，因此收治住院並施以抗生素治療。因病況未好轉，該醫學中心通報疾管署未知感染源的肺炎並採痰液送驗。

疾管署自個案痰液中分離出 *L. pneumophila* serogroup 5。該名個案的主治醫師得知檢驗結果後，改以治療退伍軍人病的抗生素治療，治療反應良好，最後這個男嬰康復出院。疾管署中區管制中心人員與地方衛生局、衛生所人員得知此檢驗結果後，前往該婦產科診所與該診所負責人討論並進行疫調。

該診所一樓為門診區，二樓為產房、嬰兒室及病房。新生兒在該診所食用母乳或配方奶，配方奶粉由醫院提供。沖泡配方奶之水源為嬰兒室隔壁準備室的飲水機。新生兒每日以嬰兒室內水源洗澡一次。該診所全部使用自來水，未使用地下水源。經檢測嬰兒室水源餘氯為 0.05PPM。

該診所嬰兒室的工作人員包含 12 名護理人員及 2 名醫師。除該診所負責人外，在 4 月 20 日至 5 月 20 日間無人出現發燒或呼吸道感染症狀。該診所負責醫師在 5/9 曾出現發燒及呼吸道症狀，就醫後以快篩試劑檢驗呈流感 A 型陽性，疫調當時已完全恢復。

該診所提供 102 年 2 月 20 日至 5 月 20 日出生新生兒名單，由疾管署及衛生局疫調人員進行逐一電訪，詢問新生兒出生後一個月內健康狀況。總共在這段期間，有 175 名新生兒，除本案外，另有 4 名新生兒於出生後一個月內住院治療。這 4 名住院個案中，1 名為先天性心臟病患，於 3 月初轉診中榮治療數日後死亡；其餘 3 名接受血清抗體檢驗，皆未證實曾感染退伍軍人病。

嬰兒室共有兩個水源，其中一個作為新生兒洗澡用，另一作為奶瓶沖洗用，另有一個空調系統的排水口。準備室共有兩個水源，其中一個為洗手用，另一個為飲水機水源，作嬰兒室配方奶調配之用。疫調人員採集嬰兒室及準備室所有水源送疾管署檢驗。檢驗結果如下表一所示，疾管署實驗室自嬰兒室的兩個水龍頭水源及準備室的水龍頭水源分離出 *L. pneumophila* serogroup 4；嬰兒室空調排水口檢驗結果陰性；準備室飲水機水源則分離出 *L. pneumophila* serogroup 5。

表一、診所水源退伍軍人病檢驗結果

位置	採檢日期	檢驗結果	備註
嬰兒室洗澡用水龍頭	5 月 22 日	<i>L. pneumophila</i> serogroup 4	
嬰兒室洗奶瓶水龍頭	5 月 22 日	<i>L. pneumophila</i> serogroup 4	
嬰兒室空調排水口	5 月 22 日	陰性	
準備室水龍頭	5 月 22 日	<i>L. pneumophila</i> serogroup 4	
準備室飲水機	5 月 22 日	<i>L. pneumophila</i> serogroup 5	與個案分離菌株同血清型

防治作為

本案疫情調查結果出爐後，由中區感染症防治醫療網王任賢指揮官前往該婦產科診所進行院內感染輔導。該院的院內感染防治措施包含將嬰兒室、準備室的水龍頭皆加裝波爾過濾器(Pall-AquaSafe Water Filter, Portsmouth, UK); 更換檢驗陽性的飲水機; 進行 3 個月的病例監測，如遇有發燒個案轉診時，告知轉診醫院進行退伍軍人病之檢驗。在院內感染防治措施實行後，嬰兒室及準備室所有水龍頭及飲水機複檢結果皆為陰性; 該診所迄 102 年 10 月底為止，無新增的退伍軍人病陽性個案。

討論與建議

新生兒診斷出退伍軍人病在全球都是少見的案例。先前的研究發現新生兒退伍軍人病大部分與院內感染相關[6]。可能的傳染途徑包含在水中生產，經由新生兒保溫箱的濕度維持設備等[7, 8]。新生兒的退伍軍人病群聚更是罕見。Yiallourous 等人曾報告一起嬰兒室的退伍軍人病群聚，因在嬰兒室使用受污染的噴霧器維持濕度而造成 9 人感染退伍軍人病，其中 3 人死亡[9]。我們的報告增添一起文獻上的新生兒退伍軍人病，也提醒兒科醫療人員，面對新生兒的住院病例，退伍軍人病是可能的院內感染病原之一。

就我們所知，本案例是台灣第一個新生兒被診斷為退伍軍人病的個案。由目前的疫調資料，這名個案出生後就未離開這家診所的嬰兒室，期間除了醫療人員外，只有個案的母親偶而會進嬰兒室進行母乳哺餵。這名個案感染的菌株是 *L. pneumophila* serogroup 5，和調配新生兒配方奶的水源分離出的菌株同型別。而這台飲水機和這名新生兒分處不同房間，由飲水機產生氣霧，再造成隔壁嬰兒房內新生兒吸入的機率應該是低的。*L. pneumophila* serogroup 5 不是台灣醫療院所環境中主要的退伍軍人病移生菌[5]，這名新生兒的呼吸道檢體與診所內飲水機水源剛好同時分離出 *L. pneumophila* serogroup 5 的可能性也應該是低的。因此，本病例很有可能為一起院內感染，我們無法排除經由食用受污染水源所沖調的配方奶而造成感染的暴露途徑。調查團隊後續將以分子生物學的方式，進一步分析兩菌株是否為同源，以鑑別這起感染症可能的傳染模式。

因兒童及嬰幼兒退伍軍人病的臨床表現與其它病原菌的肺炎相近，醫療人員正確診斷退伍軍人病的難度較高。*L. pneumophila* serogroup 1 是臨床上最常見的退伍軍人病血清型別，主要藉由尿液快篩檢驗得知。然而環境中 *L. pneumophila* serogroup 1 只佔 31%，其它血清型或其它退伍軍人菌仍佔多數[10]。這些非 *L. pneumophila* serogroup 1 的退伍軍人病感染，無法以尿液快篩檢驗診斷，須仰賴培養或是分子生物學的診斷工具。而退伍軍人病培養或是分子生物學診斷的技術門檻較高，不是一般醫療常規的檢驗項目，這是退伍軍人病診斷的盲點，特別是退伍軍人菌不是嬰幼兒肺炎的主要病原，可能因沒有特別安排相關的檢驗造成潛在的退伍軍人菌肺炎無法被診斷出來。我們的案例報告提醒台灣的醫療人員進行嬰幼兒發燒或肺炎病因的鑑別診斷時，需將退伍軍人病感染列入可能的病源，進而安排退伍軍人病的檢驗，才能盡早診斷可能的退伍軍人病感染。

退伍軍人病的院內感染防制是感染控制的挑戰，退伍軍人菌可能出現在醫療機構的任何水源，且可能隨著水源中的生物膜長期存在，難以根除。一旦醫療機構內，免疫功能低下等高危險群使用的水源出現退伍軍人菌，可以考慮的消毒方式包含銅銀離子交換器，水龍頭加裝過濾器(如 Pall-AquaSafe Water Filter)，或加氯消毒方式等[10]。銅銀離子交換器是相當可靠的消毒方式，但是硬體設備昂貴；水龍頭加裝過濾器可以有效過濾可能的致病菌，但是過濾器的使用期限短，需定期更換過濾器，使用的耗材需相當經費；水源加氯的效果則尚未確認，需要未來更多的實證資料來佐證退伍軍人病的預防成效。不論採用何種消毒方式，感控人員都應保持高度的警覺性，並且定期進行水源的監測，才能及早察覺退伍軍人病的威脅。

參考文獻

1. Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, *et al.* Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977;297:1189-97.
2. Carratala J, Garcia-Vidal C. An update on Legionella. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:152-7.
3. Chien ST, Hsueh JC, Lin HH, *et al.* Epidemiological investigation of a case of nosocomial Legionnaires' disease in Taiwan: implications for routine environmental surveillance. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:761-3.
4. Greenberg D, Chiou CC, Famigilletti R, *et al.* Problem pathogens: paediatric legionellosis--implications for improved diagnosis. *Lancet Infect Dis* 2006;6:529-35.
5. Yu PY, Lin YE, Lin WR, *et al.* The high prevalence of Legionella pneumophila contamination in hospital potable water systems in Taiwan: implications for hospital infection control in Asia. *Int J Infect Dis* 2008;12:416-20.
6. Levy I, Rubin LG. Legionella pneumonia in neonates: a literature review. *J Perinatol* 1998;18:287-90.
7. Franzin L, Scolfaro C, Cabodi D, *et al.* Legionella pneumophila pneumonia in a newborn after water birth: a new mode of transmission. *Clin Infect Dis* 2001;33:e103-4.
8. Verissimo A, Vesey G, Rocha GM, *et al.* A hot water supply as the source of Legionella pneumophila in incubators of a neonatology unit. *J Hosp Infect* 1990;15:255-63.
9. Yiallourous PK, Papadouri T, Karaoli C, *et al.* First Outbreak of Nosocomial Legionella Infection in Term Neonates Caused by a Cold Mist Ultrasonic Humidifier. *Clin Infect Dis* 2013.
10. Lin YE, Stout JE, Yu VL. Prevention of hospital-acquired legionellosis. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:350-6.

國內外疫情焦點

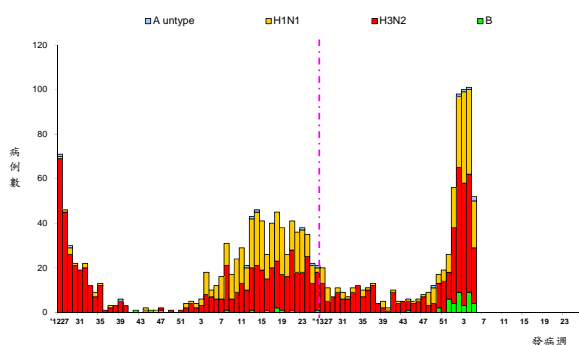
日期：2014 年第 3-5 週(2014/1/12-2014/2/1)

疫情概要：

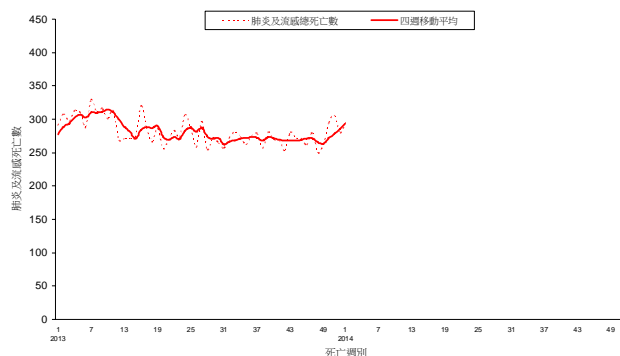
國內流感疫情進入高峰期，近期社區流感陽性率、類流感門急診就診病例百分比、流感併發症病例數均呈上升趨勢；社區檢出流感病毒以 H3N2 為主，H1N1 及 B 型流感病毒亦有增加趨勢。中國大陸、香港、日本、歐洲等國家流感疫情呈現上升，另中國大陸持續傳出 H7N9 病例，出國旅遊應注意相關預防措施。

一、國內流感疫情

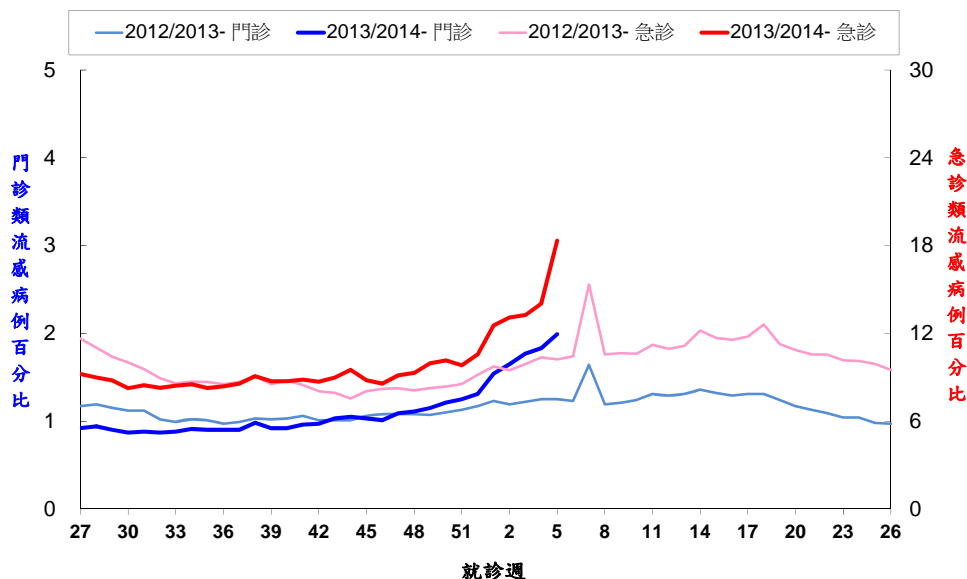
1. 本(2013-14 年)流感季(自 2013/7/1 起)迄 2014/2/4 累計 665 例流感併發症，30 例死亡【2012-13 年流感季同期 317 例(28 例死亡)；2011-12 年流感季同期 1,030 例(107 例死亡)】。
2. 門急診類流感就診病例百分比均呈上升趨勢。
3. 社區流感病毒監測，近期流感陽性檢體以 H3N2 為主，H1N1 及 B 型病毒亦有增加趨勢。



圖一、流感併發症病例趨勢



圖二、全國肺炎及流感死亡監測趨勢



圖三、門診及急診類流感病例百分比趨勢

二、國際流感疫情

1. **中國大陸**：第 2 週全國流感皆呈高水平流行；南方省份以 H3N2 型、H1N1 型及 B 型共同流行，北方省份以 H1N1 型病毒為主。
2. **香港**：急診類流感就診率呈上升趨勢；近一個月流感陽性病毒中，H1N1 型及 AH3 型皆有明顯增加趨勢。
3. **日本**：持續上升；近期已分型流感陽性病毒中，H1N1 型有明顯增加趨勢。
4. **美國、加拿大**：疫情已達高峰，第 3 週呼吸道檢體中流感陽性率均較前一週下降，陽性檢體中以 A 型 H1N1 為主。
5. **歐洲**：流感活躍度持續上升；自去年第 40 週起定點監測陽性檢體以 A 型為主，其中已分型病毒 H1N1 型及 AH3 型各占 57%、43%。

三、人類禽流感

(一)H7N9 流感【資料截止至 2014/2/4】

1. 2013 年入秋後(10/1 起)累計通報 163 例，22 例死亡，分布區域為中國大陸浙江省 73 例、廣東省 49 例、福建省 13 例、江蘇省 9 例、上海市 8 例、湖南省 4 例、北京市 1 例、廣西省 1 例，香港 4 例（其中 3 例死亡），我國 1 例(中國大陸江蘇省移入，1 例死亡)。全球自 2013 年迄 2014/2/4 累計 298 例(含香港 4 例及台灣 2 例，皆為境外移入)，其中 69 例死亡(含香港 3 例及台灣 1 例)。
2. 流行地區為中國大陸(各省市，不含港澳)，確認病例中逾半數具禽類接觸史、活禽市場暴露史；個案多為 50 歲以上男性；發生數起家庭群聚，不排除為侷限性的人傳人事件，然無證據顯示有持續性人傳人現象。

(二)H10N8 流感

1. 中國大陸江西省 1/25 通報 1 例 H10N8 流感病例，為南昌市 55 歲女，發病前有活禽市場暴露史，1/8 發病，1/15 住院；臨床診斷為重症肺炎；此個案為全球第二例 H10N8 病例，亦為該省自去年 11 月以來第二例。
2. 病毒株基因分析全為禽源性，且該個案無類似病例暴露史，密切接觸者亦無異狀，尚未發現該病毒可導致人傳人感染之證據。
3. H10N8 禽流感病毒過去曾於中國大陸廣東活禽市場與洞庭湖濕地，及日本、南韓、美國、義大利及瑞典等地的候鳥、家禽及環境樣本中發現。另我國農委會 2005 年亦曾在水鳥棲地排遺檢體中檢出，惟未曾於家禽間檢出。依據動物實驗結果顯示，該病毒在禽類屬低病毒性禽流感，但具感染哺乳類及造成重症的能力，需密切監測病毒流行與演化情形。



圖四、2013-14 年中國大陸 H7N9 流感病例分布圖

四、國際間旅遊疫情建議等級表

疫情	國家/地區	等級	旅行建議	發布日期
中東呼吸症候群冠狀病毒感染症 (MERS-CoV)	中東地區 14 個國家： 巴林、伊拉克、伊朗、以色列、約旦、科威特、黎巴嫩、阿曼、巴勒斯坦、卡達、沙烏地阿拉伯、敘利亞、阿拉聯合大公國和葉門	第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一般預防措施	2013/5/3
人類禽流感	中國大陸上海市、北京市、湖南省、江蘇省、江西省、廣東省、浙江省、福建省、廣西省	第二級 警示(Alert)	對當地採取加強防護	2013/10/15-2014/1/30
	中國大陸 (除廣西省、福建省、湖南省、江蘇省、浙江省、廣東省、江西省、上海市、北京市外其他各省市，不含港澳)	第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一般預防措施	2013/6/28
登革熱	東南亞地區 9 個國家：印尼、泰國、新加坡、菲律賓、馬來西亞、越南、柬埔寨、寮國、緬甸	第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一般預防措施	2013/7/15
麻疹	菲律賓	第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一般預防措施	2014/1/21

創刊日期：1984 年 12 月 15 日

出版機關：衛生福利部疾病管制署

地址：台北市中正區林森南路 6 號

電話：(02) 2395-9825

文獻引用：[Author].[Article title].Taiwan Epidemiol Bull 2013;29:[inclusive page numbers].

發行人：張峰義

總編輯：李翠鳳

執行編輯：劉繡蘭、陳倩君

網址：http://www.cdc.gov.tw/teb