

# 美國 CDC 調查醫院群突發的經驗： 一位美國醫師的分享

英文原著 麥當勞

翻譯 印筱娟

國家衛生研究院 臨床研究組

## 引言—何曼德

本篇由國家衛生研究院臨床研究組 Lawrence Clifford McDonald 副研究員所撰寫、印筱娟研究護士所翻譯的文章，內容非常豐富，對應用流行病學的說明尤為詳細，是一個探究群突發病因的好故事。或許本文對某些讀者而言較為艱澀，但若讀完全文，必可瞭解其精義且獲益良多。

L.C. McDonald 副研究員除撰此文，並曾於今年 7 月以此疫情為例，教授國家衛生研究院「感染症臨床及研究訓練計畫」第五期的學員，且進行電腦實際操作之練習。

本文中除描述探究群突發病因的標準步驟，更難得的是其內容為實際的經驗。Dr. McDonald 副研究員進行此項重要工作時，距其至美國疾病管制中心 (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) 任職不過一年的時間，如何可以在一、兩年內培訓出具此能力的研究人員？這個問題很值得我們深思。

記得去年 6、7 月間腸病毒在台灣爆發時，造成全國滿城風雨，民衆對處理疫情的單位議論紛紛，當時台大金傳春教授曾著一篇很感慨的文章，倡議衛生署專門人才不足，必須大量訓練等等，對此我深不以為然。衛生署倣效美國疾病管制中心成立了「流行病學訓練班」，不乏受訓一至兩年的專門人才，惟在調查腸病毒疫情時，卻不見其發揮功能。腸病毒與群突發一樣，尚有許多人類不瞭解之處，為什麼在美國如 Dr. McDonald 的人才可以發揮這麼大的作用，而同樣的人才在國內卻了無聲息？其原因不是訓練不足，空洞的訓練對於解決實際的問題有其程度上的限制，原因完全在於兩個國家行事用人的風格不同。

由本文中可知，L.C. McDonald 副研究員在巴西處理群突發疫情時，僅有他與另一位同事應付大局，當時的他雖然資淺，但卻獲得美國疾病管制中心當局的信任並託付重責，單就這一點，是官僚風氣盛行的台灣所做不

到的。因此，國內流行病學訓練班的學員在調查疫情時未獲相當的授權，也不會如 Dr. McDonald 副研究員藉由實際經驗進而在文獻上得到國際的認可。

當然，L.C.McDonald 副研究員雖遠在巴西調查，但有美國疾病管制中心的研究資源及設備為強力的後盾，即研究問題的 infrastructure 很強，亦為其成功的要素之一。但美國與台灣間最大的差異還是在於“用人”的不同，Dr. McDonald 能在兩年內從普通醫師轉變成為研究群突發的專家，不僅撰文，還能擔任教授、並解決問題，我認為關鍵不是他接受許多空洞的訓練，而是在於他及早在美國疾病管制中心從事調查及解決問題的實務工作。

很多知識可以自修得之，但將知識成為解決問題的工具才是真知識。藉由解決問題的經驗中，可以得到更大的責任心與自信心，這不是任何理論的教導所能給予的。

## 前 言

就每一個群突發的調查，不論是在醫院或是社會任何機構中執行，美國疾病管制中心都有一套既定的處理模式來執行調查(附表)。當面臨一個疑似群突發(outbreak)的情況時，醫院流行病學家及感染管制人員很容易因為所面臨的現實狀況而失去了解決問題重心的焦點，且對重點何在產生困惑。尤其是當群突發持續存在，

病患發生死亡，而臨床人員急於想知道導因並加以控制時更形顯著。因此學習並使用一套既定的處理模式來面對群突發的情況的確有其必要性。以下將引用本人在美國 CDC 的流行情報中心(Epidemic Intelligence Service; EIS)參與的一個調查經驗，來介紹我們如何將這個處理模式運用於群突發調查。本文已於 1998 年 7 月 31 日在美國 MMWR 發表(第 610 頁至 612 頁)，可參見 <http://www.cdc.gov/mmwr/>。

## 群突發的發現

1996 年 10 月，在一間巴西偏遠地區 Roraima 州首府 Boa Vista 的公立醫院嬰兒室內發生了導致至少 35 名嬰兒死亡的群突發案件。Dr. Denise Garrett 也是一個在 CDC 之 EIS 的醫院感染計畫部門下工作的巴西人，她在美國的巴西電視新聞媒體中得知此群突發，於是主動打電話給 Roraima 州的衛生機構，並詢問對於這個發生在他們醫院中顯見的新生兒死亡增加的情形是否需要進一步的協助。該州人員表示：代表聯邦政府的一個官方調查小組已經完成了調查並提出建議，而醫院也已經根據這些建議在該院進行許多政策及流程的改善，不過院方察覺到這些新生兒仍然有一些不尋常的臨床表徵，所以地方的公共衛生當局仍然希望美國 CDC 能夠協助另一個調查，於是我們隨即前往。

## 地理位置及人口組成

Roraima 州是巴西最北的一州，跟巴西其它區相比，不論是人口或經濟狀況都屬較低的一區，它也是一個原住民人口比率較高的一州。Boa Vista 是 Roraima 州的首府，它是由平坦的草原及少數的棕櫚樹所環繞的城市，金礦的開採在過去曾經是一個重要的工業，但現在是以畜牧業及農業為主。

### 調查經過

一到達 Boa Vista，我們的第一個任務是評估當地的醫療政策並設定未來調查的預定目標，以決定如何進行調查。我們拜訪了重要的人物，包括：州衛生單位、地方政府官員、醫院管理人員、醫師和護士等。我們也發現該國的媒體對於此事並無善意的報導，從一個全國性的新聞性雜誌以“豬圈”當標題來形容該院可見一般。這些訊息都是直接來自於之前的調查小組，這個小組對此群突發僅止於審查其工作流程及設備，並發現許多感染管制措施上之缺失，他們也採集了一些患嬰的血液檢體作細菌培養（當時血液培養不是一個例行檢驗）；其中有數個檢體培養結果分離出一種革蘭氏陰性菌。調查小組直接向媒體發佈他們的結果，院方及地方公共衛生人員覺得此小組之調查相當草率，也感受他們輕蔑的態度。儘管該調查小組指出若干感染管制的缺失，也經由血液培養證實了數名嬰兒的確死於敗血症，我們後來卻證實該調查小組

對導致群突發之因果，仍然犯了一個嚴重的錯誤。

該院約有 200 床，嬰兒室約有 26 床，每個月出生約為 500 人次，該單位雖有呼吸器等器材，但只用於極少數的重症個案。當新生兒需要使用靜脈輸液及藥物時，會使用週邊靜脈導管，臍靜脈導管則少見使用。為期能控制這次的群突發，院方關閉了原有的嬰兒室，而在醫院另一個角落重開嬰兒室，同時唯有一些需要特別照顧或需靜脈注射治療的嬰兒會留在嬰兒室，其他正常初生嬰兒不再進入嬰兒室接受照顧，而採用母嬰同室照護。醫院中其他許多部門也執行清洗，例如：窗戶、天花板、牆壁、地板等，由此也可以看出，環境因素被認為可能是此群突發的導因。

經過這許多的處理措施，新生兒死亡人數確實有減少的情形，不過在 11 月當我們到達該院時，仍發現有許多新生兒出現發燒、嘔吐及躁動不安等情形，而這些症狀與 10 月份群突發時死亡的新生兒在死亡前數日發生的症狀相同，雖然我們無法檢查在 10 月份群突發中死亡的個案，但藉由檢查這些與 10 月份情況類似的 11 月份個案，我們可以確定診斷，且進入下一個步驟——制定個案定義。

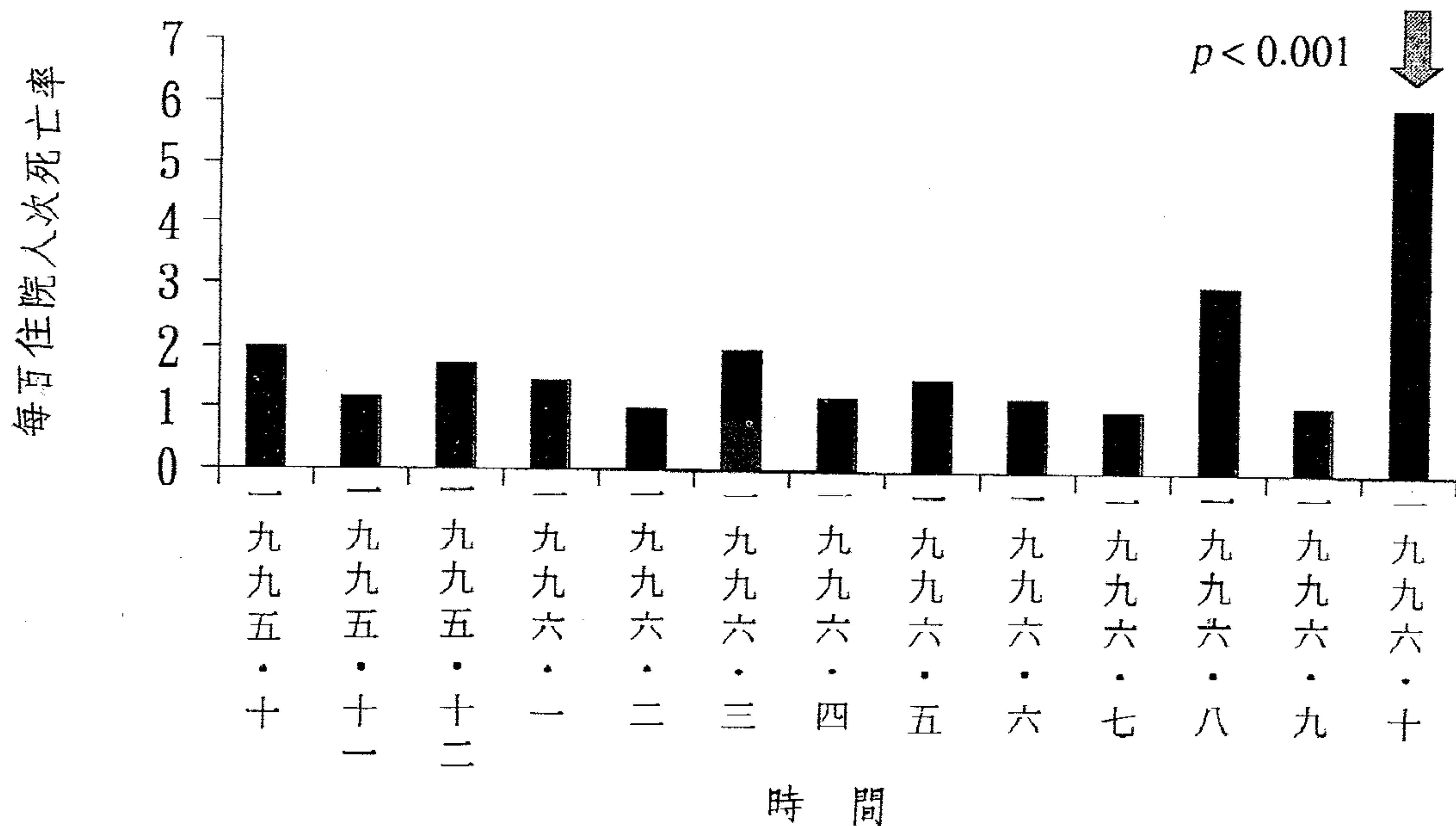
在定義個案之前，我們必需先確認 10 月份的死亡個案有不正常增加情形發生，也就是確認群突發的存在。我們調出前一年嬰兒室的住院、出院及死亡資料，加以統計製成流行趨勢

圖(如附圖)，結果發現，10月間每百位住院人數的死亡率確實呈現有意義的增加。將10月間每位死亡個案的時間分別製圖後，我們發現並沒有單一感染源或有二度傳染情形，因為死亡的時間分散在整個月份；而在10月中旬時出現高峰。藉由此流行趨勢圖，我們非但確認此流行的存在，同時也得以開始根據人、時、地等資料加以分析。

為瞭解群突發的範圍，我們清查嬰兒室以外其他所有病房，以瞭解是否有其他病患發生不明發燒或不明死亡情形，但答案是否定的，故我們確定此群突發只發生在嬰兒室內。因為病歷中並未詳細記載患嬰在嬰兒室內的詳細床位，我們無法以位置來加以分析，不過我們轉而將患嬰依“人”

來分析整理列表，其中主要是列出10月間死亡的35名個案的臨床表徵。此外，我們也分析11月初有發燒或臨床敗血症症狀之個案，這些資料包括嬰兒的出生方式(剖腹或經產道)，孕程或產程是否發生合併症，出生體重，Apgar scores，使用的藥物，侵入性器械的使用，以及臨床病徵等。仔細審視這些個案的資料，對於制定個案定義，以及建立群突發導因的假說都是非常重要的。

此時針對不同的研究方法，我們對個案作了不同的定義，以下會分別陳述。我們先確認10月間死亡的個案中，在死亡的前幾天都出現有不明原因的持續發燒( $>38^{\circ}\text{C}$ )及臨床敗血症的徵候，而這些症狀並沒有明顯的導因者，才符合個案的定義，例如：



附圖 1995.10 ~ 1996.10 巴西某醫院嬰兒室死亡率

患嬰有軟組織感染合併發燒，或患嬰因發燒再度入院，經血液抹片診斷為瘧疾者，皆不符合個案不明熱的定義。除了發燒外，符合定義之個案必需伴隨有其他的臨床病徵，例如躁動不安、胃口不佳或嘔吐等症狀，而這些症狀會使小兒科醫師給予抗生素的治療，所以使用抗生素治療也成為個案額外的定義之一。

從之前列表的資料中，我們發現了另外一個重要的線索，那就是患嬰發燒及臨床敗血症等症狀的發生時機，似乎是在使用週邊靜脈注射導管，及給予靜脈注射藥物之後發生的。這些線索讓我們懷疑這些新生兒不明原因的致病及死亡，可能是與靜脈注射藥物有關。而下個步驟就是設計一個分析性流行病學研究 (analytic epidemiologic study) 來證明這個相關性。

我們使用相同的個案定義，開始執行三個群體研究 (cohort studies) 分析不明原因發燒 ( $>38^{\circ}\text{C}$ )，且因疑似敗血症而使用抗生素治療者。第一個群體研究是針對嬰兒室死亡率增加的10月份，研究的對象包括1、5、15及25日入嬰兒室的新生兒；第二個群體研究是針對新生兒死亡率尚未增加的6月份，相同的4天中入嬰兒室的新生兒；第三個群體研究則是針對死亡率已經下降，但仍有不尋常的新生兒發燒及臨床敗血症症狀的11月初。由病歷中收集整個住院期間的臨床資料，包括懷孕週數、出生體重、

出生一分鐘及五分鐘之Apgar scores、所有治療的藥物及預後。

第一個群體研究結果顯示：性別、懷孕週數、出生體重或出生五分鐘的Apgar scores等並非危險因子，唯有出生一分鐘的Apgar scores  $< 8$ 分者 (5/23 比 1/43;  $p = .01$ ) 及置放週邊靜脈導管且注射藥物者 (6/9 比 0/57;  $p < .01$ ;  $\text{RR} = 20$ ) 可能有相關性。因為這個研究強烈指出，使用週邊靜脈導管且接受靜脈藥物治療，是一個導致產生發燒及臨床敗血症之主因，所以第二個群體研究，主要是用來瞭解在群突發前，靜脈導管的使用是否為相關因子。6月份的55個住院嬰兒中，包括11個使用靜脈注射給藥者，並無出現發燒或臨床敗血症的症狀。相對的，11月份間相同4天入院的新生嬰兒中，在我們個案定義下，使用靜脈注射藥物而致發燒或臨床敗血症者，呈現有意義的增加 (6/9 比 0/11;  $p < .01$ )。同樣的，11月間在嬰兒室接受靜脈注射藥物者，也較易產生發燒及臨床敗血症 (4/7 比 0/10;  $p = .01$ )。

為能找出臨床敗血症導致死亡的因素，我們接著針對10月間住入嬰兒室的個案，進行一個個案對照研究 (case-control study)，個案的定義擴大為：新生兒因發燒而使用抗生素治療，之後死亡者。符合定義者有20人，對照組則為40個同日出生之嬰兒。經比較，個案組出生體重較低 (平均：2.3 kg 比 3.3 kg;  $p = .01$ )，出

生後一分鐘及五分鐘 Apgar scores 較低 (平均：6.5 比 7.7;  $p=.01$  ; 平均：8.0 比 8.8;  $p=.01$ )、懷孕週數較低 (平均：33.8 週比 38.8 週;  $p=.01$ )，或較常使用週邊靜脈導管及接受靜脈注射性藥物 (20/20 比 0/40;  $p=.01$ ) 等。多種靜脈注射性藥物，如：glucose，aminophylline，calcium gluconate，penicillin，sodium chloride，potassium，及 sodium bicarbonate 等，都曾被使用過，唯有 glucose，distilled water (用於藥物的稀釋) 及 aminophylline 曾用於所有個案組的嬰兒。

在進行資料分析期間，我們同時對嬰兒室的嬰兒照護作業流程及政策作了一番檢閱，其中包括於產房直接觀察二個嬰兒的生產過程及產房的新生兒照顧，並觀察嬰兒室內進行的例行性臍帶護理、沐浴、餵奶、靜脈注射及注射液加藥等。所有的靜脈注射液添加藥物，例如：extra glucose，calcium 等，皆由護士在病房中採嚴格的無菌技術來執行，包括戴口罩、穿隔離衣、戴無菌手套及鋪設無菌區。雖然這些注射劑加藥的技術並非在藥局的無菌生物操作台 (laminar flow hood) 執行，但易受污染的高營養劑並未在此病房中使用，且病房護士只加入單一劑量的製劑。這些靜脈注射藥物通常是來自巴西當地之藥廠，病房使用的靜脈留置針為塑膠製即棄式，在置放留置針時也採嚴格的無菌技術執行。在群突發之前，對於靜脈

注射技術及作業政策並無改變，且人員及物品的供給也未改變，所以這些因素都無法解釋群突發的發生。

CDC 調查小組在巴西時，採檢了數種未曾開封的靜脈點滴液及藥品，以及數個發燒病患的點滴液、2 個新生兒的靜脈注射部位及 14 個新生兒的血液培養，(在發燒 2 天內採檢)，結果除了一個血液培養為 *K. pneumoniae* 外，其餘皆為陰性。

此時，雖然我們有足夠的流行病學證據顯示，發燒、臨床敗血症及死亡之導因是靜脈注射藥物所引起，但是藥物及點滴液之培養卻皆為陰性，所以我們下了一個結論：我們若不是沒有真正採檢到致病之溶液、藥物，就是我們所面對的是由內毒素所引起的另一種形式的污染。內毒素是一種脂多醣體，只存在革蘭氏陰性菌之莢膜結構中，這些被釋放在血液循環中的脂多醣體，是造成臨床敗血症之重要導因。另一個重要的事實是這些內毒素常源自環境中常見的革蘭氏陰性菌。這些細菌常存環境中，只需少數的營養即可存活，甚至可在 40°C 的蒸餾水中生長。因為內毒素無法經由高壓滅菌去除其活性，所以在製造靜脈注射劑時，控制製造過程中的細菌的菌數是很重要的，品質管制應就滅菌前之菌量，及滅菌後之內毒素，加以監測，故並非所有經滅菌過之靜脈注射製劑即是全然安全的，製造靜脈注射藥物過程之品質管制是預防內毒素之產生的重要因素。

當我們到達巴西的第三週時，寄送了一些靜脈注射液及藥物到美國CDC之實驗室檢測內毒素，這首批檢體檢驗結果為陰性。這結果使我們產生困擾，因為此時我們正處於給予建議適當控制方式的階段，在沒有實驗室證據支持下，如何宣稱靜脈注射劑及藥品已受污染且不宜使用？若建議不得使用這些藥品，將如何面對因此而造成的群眾恐慌呢？當時死亡個案已不再發生，故我們決定不建議取消藥物的使用，而只建議儘量減少使用靜脈注射，同時再強調注意無菌技術操作、感染管制及建立監視系統，加以監測院內不尋常的發燒和臨床敗血症個案。

回到美國CDC後，我們收到巴西一家藥廠因無法達到品質管制最低標準而關門的消息，這家藥廠生產的數種靜脈注射藥品也是在群突發調查期間提供案發醫院藥物之藥商，於是又另外送了許多樣本至美國CDC檢測內毒素情形，結果發現：在注射用蒸餾水及25%葡萄糖液都含有高量的內毒素，而這些產品都是該藥廠在1996年6月所生產。由於實驗結果證實藥品受污染，故我們向接受調查群突發的醫院建議控制方式（control measures）：收集並銷毀所有造成群突發之藥物。

### 結語

總括上述，我們證明未開封即受污染的靜脈注射藥劑是本次群突發的

導因：根據群體研究及個案對照研究結果發現，接受靜脈注射藥物與疾病發生之間具統計學上的相關性。我們發現接受靜脈注射之新生兒產生發燒或臨床敗血症的情形，與使用受污染的靜脈注射藥物有相關性，而且，發燒及臨床敗血症總是發生在使用藥物之後。雖然目前並未因內毒素污染靜脈注射藥物，導致大量死亡的病例報告，但我們的發現在生物學上是可以被合理解釋的。當低體重出生兒接受較大劑量未開封已受污染的靜脈注射藥物時會致死，也可能尚有其他未知或危險因子污染了這些靜脈注射藥物而導致死亡。在這些新生兒中，接受這些內毒素污染靜脈注射藥物，也有可能是造成由細菌引發院內血流感染的前置因子，也就是說，新生兒在使用受內毒素污染的靜脈注射液後，因工作人員未注意感控或無菌技術操作，而使細菌入侵後致病。雖然在使用靜脈點滴注射後只須2天（中位數，範圍是0-6天），即可產生發燒及臨床敗血症，但10月份有4個新生兒、11月份有1個新生兒，卻是在使用靜脈點滴注射後7.5天（中位數，範圍是3-21天）後才產生血流感染，故再加強感染管制作業及無菌技術操作，可使接受含內毒素污染靜脈注射藥物，而得到血流感染的新生兒死亡率下降。

這個群突發造成了其他公共衛生上的後續影響，雖然這些污染的藥物已散佈在巴西境內各處，但卻沒有國

家級的食品藥物檢驗局來管理及監視過去及現在這些不良藥物的反應情形。我們也收到有關巴西其他醫院嬰兒室中無法解釋的高新生兒死亡率，同樣也未見巴西當局展開全國性調查。至少有另一家使用同一藥商之藥物的醫院也發生群突發，但這些群突發多半被歸究於空間過度擁擠。雖然我們將結果呈到巴西的中央衛生組

織，但未得到其要求進一步協助調查的反應。我們也收到有關這個藥廠嘗試再營運的消息，但因我們的報告結果使這家藥廠無法立即重新營運，必須直到他們的生產技術經過仔細調查後方可放行。除此之外，這個群突發也強調成立一個全國性不良藥物反應通報系統及監視和調查系統的重要性。

#### 附表 進行群突發調查的十個步驟：

1. Assess the political situation and set reasonable expectations 評估政策面及設定適當的期望。
2. Confirm the existence of an outbreak 確認群突發的存在。
3. Develop a case definition by reviewing representative cases 由代表性案例情形設定個案定義。
4. Identify additional cases 確認是否有其他個案。
5. Produce a line listing for case patients 將個案情形列表格。
6. Orient data in time, place, and person produce an "epidemic curve" 將資料依人、時、地加以整理，並劃出“流行趨勢圖”。
7. Review procedures and policies related to the care of case patients 檢視個案病例相關的照護流程和政策。
8. Save isolates, remove and save potential sources, vehicles 保留菌株、去除可能之感染源及傳播媒介。
9. Develop and test a hypothesis: analytic methods, observational studies, culture surveys 建立並試驗假說：可利用分析法，直接觀察法或採樣培養法。
10. Control measures 控制措施。