

ISSN : 1727-3269

DOI : 10.6526/ICJ

感染控制雜誌

雙月刊

第32卷

第

5

期

中華民國111年10月

Infection Control Journal Vol.32 No.5, October, 2022

ICJ

衛生福利部疾病管制署 · 社團法人台灣感染管制學會

Centers for Disease
Control, Taiwan

Infection Control
Society of Taiwan

本期內容

原著

中臺灣某區域教學醫院菌血症抗生素降階治療的

成效分析.....盧雅紋等..... 277

南臺灣某教學醫院外科加護病房萬古黴素抗藥性

屎腸球菌群突發調查.....賴玟君等..... 290

綜論

通風程度與 SARS-CoV-2 傳播之關聯.....王立安等..... 302

新冠病毒感染後侵襲性肺麴菌病.....林詩萍等..... 311

醫療人員面對新興傳染病之社會心理衝擊、

壓力及因應策略.....張綺芸等..... 319

專欄

反向基因技術在腸病毒研究與疫苗之發展.....劉家齊..... 327

國內外新知

動線管制在防治 COVID-19 疫情之重要性..... 334

不容忽視的黴菌病—台灣與美國黴菌疾病之數據分析..... 339

投稿須知..... 344

編者的話..... 345

版權頁.....封底

中臺灣某區域教學醫院 菌血症抗生素降階治療的成效分析

盧雅紋^{1,3} 陳宗家^{2,3}

衛生福利部臺中醫院 ¹藥劑科 ²感染科 ³感染管制室

抗生素的選擇對於菌血症的治療成功率是關鍵的要素，在菌血症發生當下，經驗性抗生素選擇一般會以廣效性為原則，之後再根據細菌培養報告作調整。降階療法在抗生素管理計劃是被推薦的介入措施，但降階抗生素的治療，是否會影響病人的存活率，目前仍未定論。本研究的目的是在於分析菌血症之病人，使用廣效性抗生素治療整個療程或者在檢驗報告出來對較窄效的抗生素有效時，降階抗生素，分析降階與未降階病人的存活率是否有差異。我們收錄了 2019 年 1 月到 2021 年 3 月間共 119 位發生菌血症的住院病人，59 位執行降階治療、60 位未降階，分析顯示未降階組有較多的重度患者 ($p = 0.006$)，同時有較低的七天及三十天存活率 ($p = 0.054$ 及 $p = 0.003$)。但在次族群分析中，在原發性菌血症、泌尿道感染及肺部感染引起之繼發性菌血症之病人，疾病嚴重度皆無統計學上的差異，降階治療對於病人七天及三十天存活率皆無統計學上差異。據此，臨床醫師針對此種情況，在周全性考量病人情況下，可以更有信心執行降階療法。(**感控雜誌 2022;32:277-289**)

關鍵詞： 菌血症、抗生素、降階

前 言

菌血症為臨床上棘手的感染症之一，每年影響全球數百萬人口，致

死率更達三成左右[1]。越早給予有效的抗生素與病人存活率或治癒成效有正相關[2]。因此，菌血症在經驗性治療的抗生素選擇上，一般以抗菌

民國 110 年 10 月 21 日受理
民國 110 年 11 月 25 日修正
民國 111 年 8 月 30 日接受刊載

通訊作者：陳宗家
通訊地址：403臺中市西區三民路一段199號
連絡電話：(04) 22294411 ext 6201

DOI: 10.6526/ICJ.202210_32(5).0001

中華民國 111 年 10 月第三十二卷五期

範圍較為廣效為原則。然而，使用廣效性抗生素與抗藥性的增長有著相關性[3]且藥費的耗用也比較高昂，因此，當細菌培養結果出來，調整為抗生素抗菌範圍較窄抗生素的降階療法是被抗生素管理計畫 (antimicrobial stewardship program, ASP) 建議的措施之一[4]。

然而，在菌血症早期實施降階療法存在著病人存活率的疑慮。臨床實務上，當一開始使用的廣效性抗生素有效時，即使細菌培養報告顯示對其他窄效抗生素有敏感性，降階的作法仍舊會產生臨床執行面上的猶豫。

在過去的研究中發現，不同地

區常見的流行菌種不同且隨著時間的推移，常見菌種也會有差異。在降階療法方面，降階與維持原有效之經驗性抗生素治療，不同研究存在著死亡結果的不同(表一)。Koupetori 和 N. Shime 研究發現，比較降階與維持原有效之經驗性抗生素治療，死亡率上沒有差異，但實驗設計設定在某些特定情境之下，例如，收納對象不含抗藥菌種的感染或只針對特定菌種的感染症[5-9]；或者，Leone 等研究中指出，降階組的 90 天死亡率比維持組較高且加護病房住院天數也較長，但皆未達統計學上差異 ($p = 0.35$)，雖然降階組別的共病症指數相對較

表一 文獻回顧[5-10]

年代	國家	實驗設計	結果	資料來源
2006~2013	希臘	1. 加護病房病人。 2. 研究分兩階段進行：第一階段 2006~2009；第二階段 2010~2013。	1. 在兩階段研究中發現，第二階段的抗藥性菌 (<i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i>) 佔比比前四年較多且住院率和死亡率都較高。 2. 第二階段的 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) 分數比第一階段較高。 3. 比較降階與未降階的組別，在降階組別中，死亡率較低。但以 APACHE II 嚴重度校正後，降階與未降階組別的死亡率無差異，但降階的僅 36 人。	[5]
2005~2012	台灣 (南部)	1. 由急診入住之菌血症病人。 2. 菌血症來源為社區且感染菌種為 <i>Enterobacteriaceae</i> 之病人。	1. 研究期間，平均升降階抗生素的時間為第 4 天。 2. 降階最多的是因泌尿道感染而導致的菌血症；升階最多的是腹腔感染引起之菌血症。 3. 研究發現，降階當下，病人若沒發燒，降階療法較有機會成功存活。	[6]

2008	美國	泌尿道感染引起之菌血症	<ol style="list-style-type: none"> 1. 有降階的大多為 <i>E. coli</i> (65.1 %) 感染。 [7] 2. 沒降階的臨床症狀比較嚴重 (APACHE II 較高), 死亡率也比較高 ($P = 0.001$)。 3. 大多沒降階的出院後去長照機構, 有降階病人出院後多半直接回家。
2020	日本	<ol style="list-style-type: none"> 1. 收納 extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae 感染入住加護病房之病人 2. 收錄 25 位個案, 分成由 Carbapenems 降階為 cephamycins, 或維持 Carbapenems 治療 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 沒降階組的臨床症狀比較嚴重 (APACHE II 和 SOFA 較高)。 2. 加護病房存活率在降階組別為 100%; 維持組別為 57%。
2004~2009	日本	收納嚴重免疫低下且發生菌血症之病人 (定義為 $< 1,000$ neutrophils/ m^3/l)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 兩組 APACHE II 沒有統計上差異。 [9] 2. 總死亡率在降階組為 1%, 沒降階的為 5%, 兩者沒統計上差異, 但降階比不降階多用了中位數 4 天的抗生素。 3. 降階多在細菌培養報告出來後為 methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) 之感染症。 4. 研究設計未考慮病人的潛在的共病症嚴重度。
2012~2013	法國	116 位因敗血症入住加護病房的病人, 隨機分配到降階療法或維持原經驗性抗生素治療	<ol style="list-style-type: none"> 1. 維持組的 Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) 分數較降階組高 ($P = 0.030$), 但去掉年齡變數後的修飾 SAPS II (Modified SAPS) 分數, 兩組間沒有統計上差異 ($P = 0.200$)。 2. 降階組別加護病房住院天數較維持組長 ($P = 0.710$) 3. 降階組別比維持原抗生素之病人更容易發生二度感染 (superinfection) ($P = 0.030$)。 4. 降階組別的 90 天死亡率比維持組較高, 但無統計學上差異 ($P = 0.350$)。

縮寫: APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; *E. Coli*: *Escherichia coli*; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*; SAPS: Simplified Acute Physiology Score

少，但降階組發生二度感染的風險較高 ($p = 0.03$) [10]。另外 Khasawneh 和 Kuwana 等學者研究指出，有實施抗生素降階療法的組別，病人的死亡率比未降階組別來的低，但兩組之間存在著疾病嚴重度的差異，未降階組的疾病多半較嚴重，例如 APACHE II 分數在未降階組別較高，導致實驗及對照組存活率上的偏差[1,5-10] (表一)。

為配合 ASP 計劃中的降階抗生素之執行策略，目前尚無研究完整探討不論病人背景情況嚴重度如何或菌血症之來源為何，執行降階經驗性抗生素後，治療結果能否不亞於維持原來之廣效抗生素治療。因此，此研究的動機著重於分析臺灣某區域醫院，診斷為菌血症之住院病人，在經驗性抗生素有效的情況之下，在充分考慮藥物動力學及藥效學的情況之下，採取降階療法或不降階的兩種治療方式，在病人死亡率上，有沒有差異。

材料與方法

研究假設

菌血症之病人，在體外細菌培養之藥物敏感性試驗報告出來後，依照報告結果由較廣效之抗生素調整為較窄效之抗生素治療，並不會影響病人的存活率。

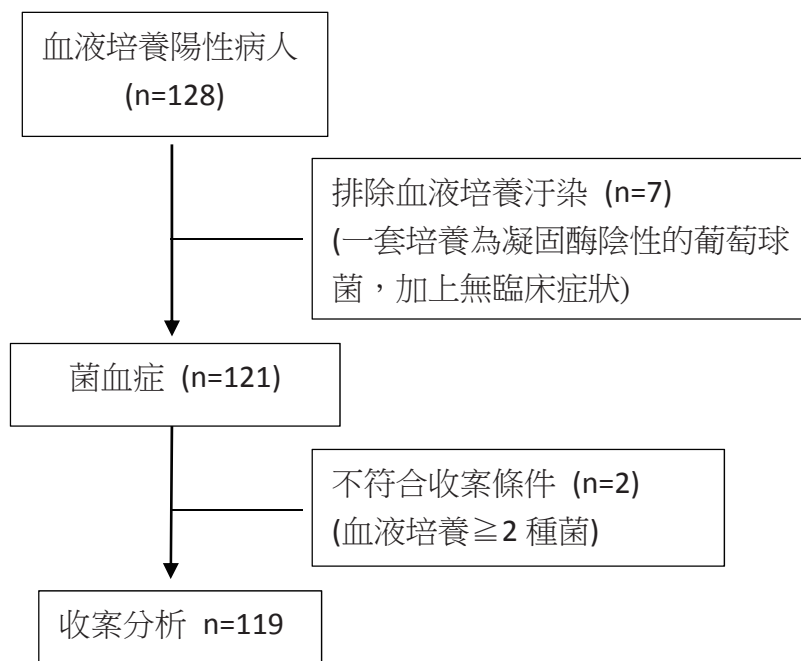
實驗設計與收納樣本

本研究為回溯性研究，收案期

間為 2019 年 1 月至 2021 年 3 月間之住院病人，研究對象來自中部某區域教學醫院，收案條件為：(1) 年滿 18 歲；(2) 住院期間血液培養報告陽性；(3) 有使用抗生素治療者。排除條件為：(1) 血液培養報告有兩種 (含兩種) 以上之細菌 (為避免不同菌種而影響降階條件)；(2) 血液培養報告為多重抗藥菌，僅剩一種或無其他抗生素選擇者；(3) 血液培養報告為凝固酶陰性的葡萄球菌，且無臨床症狀者 (圖一)。

資料收集與研究定義

研究資料來自於病歷紀錄，收錄包含病人的年齡、性別、血液樣本採集時的疾病嚴重度、菌血症之來源、菌血症之菌種、病人之共病症指標、有無會診感染科醫師、菌血症治療期間有無入住加護病房、抗生素使用總天數 (包含針劑及口服)。有效的經驗性抗生素代表細菌培養出來後，其原先使用之抗生素在體外試驗結果顯示對分離菌株有敏感性。廣效型抗生素意指，可同時對抗革蘭陽性、陰性菌，且多用於院內感染之後線抗生素，例如：第三及第四代頭孢黴素 (cephalosporins)，碳青黴烯類 (carbapenems)，piperacillin/ tazobactam 等。本文之降階指由原先廣效性抗生素調整為相對較窄效之抗生素，且會考慮病人之體重、年齡、感染部位、藥物動力學以及藥效學等做合理調整。結果觀察短期的 7 天存活率和長



圖一、病人收案與排除條件

期的 30 天存活率，天數以住院第一天作為首日。以 Pitt bacteremia score 表示疾病嚴重程度，Pitt 分數 ≥ 4 分為嚴重菌血症[11]，並使用 Charlson Comorbidity Index 作為病人共病症的指標[12]。菌血症來源指血液培養出來之細菌的感染源，指血液中之細菌培養與來源之細菌培養報告為同一種細菌，例如：痰液培養與血液之報告顯示為同一種細菌，伴隨呼吸道症狀與合併胸部 X 光浸潤，則歸類感染源為呼吸道系統。本研究將分為骨骼系統、泌尿道系統、腹腔內感染、呼吸道系統與皮膚軟組織感染，找不到感染源頭的菌血症，歸納為原發性菌血症 (Primary bacteremia)。

分析方法

資料分析使用 IBM SPSS 第 23 版。卡方檢定用於類別型資料 (category variables)，T 檢定用於連續變數 (continuous variables)。P 值 < 0.05 表示有統計學上的意義。在單變數分析中，若顯示有統計學上意義者，則再進一步以多變數邏輯回歸 (logistic regression) 來做分析，並以 Odds ratio (OR) 和 Confidence interval (CI) 來呈現統計結果。

結果

本次共收錄 119 位使用有效之經驗性抗生素治療的菌血症病人，

60 位病人未降階，59 位病人接受降階療法。菌血症的來源，大多數為泌尿道感染引起的菌血症，其次為原發性菌血症，再者為呼吸道系統。降階組年齡中位數為 67 歲，男性佔比 59.3%，兩組之間無統計學上差異。而在共病症方面，可看出病人本身患有心肌梗塞、慢性阻塞性肺病或有偏癱的病人，比較少介入降階治療措施，但兩組的共病症指數是沒有統計學上差異的 (表二)。以邏輯迴歸分析影響降階的因子，其中入住加護病房的病人較一般病房的病人較不會執行降階措施 (OR: 0.18, 95% CI: 0.037~0.889)；年紀大於 70 歲以上的病人，會執行降階的機率較高；而有心肌梗塞病史的病人較不會執行降階 (OR: 0.044, 95% CI: 0.003~0.678)。其他共病症與菌血症來源，在影響降階措施的執行上，沒有統計學上差異 (表三)。在抗生素使用天數上，包含口服和針劑使用的抗生素，降階組別平均比未降階組別多用了約 3.2 天。在疾病嚴重度方面，兩組在菌血症發生當下的嚴重度是有統計學上差異的，未降階組的 Pitt bacteraemia score 較高，有 41.7% 的病人在菌血症發生時，Pitt bacteraemia score 屬於嚴重程度 ($p = 0.006$)。存活率部分，兩組間在短期 (7 天) 存活率是沒有統計學上差異，然而在長期 (30 天) 存活率部分，未降階組的存活率較低 ($p = 0.003$)，以卡方分析長期 (30 天) 存活率與各變異是否相關，發現存活率

在是否降階、疾病嚴重度、是否入住加護病房、共病有慢性阻塞性肺病有統計學上差異 (表四)。再以邏輯迴歸分析影響長期 (30 天) 存活率的風險因子，結果顯示長期存活率與性別 ($p = 0.096$)、疾病嚴重度 ($p = 0.669$)、共病症、抗生素是否降階 ($p = 0.265$)、共病有慢性阻塞性肺病皆無相關 ($p = 0.073$) (表五)。

在次族群分析中 (表六)，泌尿道感染或肺部感染繼發之菌血症及原發性菌血症，降階與未降階兩組間沒有疾病嚴重度的差異，亦沒有共病症嚴重度的差異。兩組在短期與長期存活率方面，也都沒有統計學上的差異。肺部感染繼發之菌血症族群分析中，可得知降階組的年紀相對較輕 ($p = 0.053$)，疾病嚴重度也相對較輕，但無統計學上差異 ($p = 0.363$)，而降階組在入住加護病房的比例是較少的 ($p = 0.022$)。存活率方面，降階組高於未降階組，但沒有統計學上差異。另外，來源為腹腔內感染的七位病人，三位執行降階，四位未降階。七位病人的 7 天及 30 天存活率皆 100%。

討 論

我們的研究中發現與先前的研究結果相似，在菌血症的治療上，若抗生素選擇對培養出的菌種有敏感性，降階與否不影響病人 7 天存活率，且病人的 7 天存活率可高達九成以上。

在決定菌血症病人的抗生素要

表二 病人的背景資料

變數	降階 (n = 59)	未降階 (n = 60)	p value ^c
年齡中位數 (IQR 歲) ^{a,b}	67 (40~97)	75.5 (37~91)	0.835
男性佔比 (%)	59.3%	61.7%	0.794
菌血症來源			
骨骼系統	0	1	0.323
泌尿道系統	30	24	0.466
腹腔內感染	3	4	0.729
原發性	15	10	0.343
呼吸道系統	6	17	0.038
皮膚軟組織感染	5	4	0.729
共病症			
心肌梗塞	1.7% (1/59)	21.7% (13/60)	0.001
心衰竭	11.9% (7/59)	16.7% (10/60)	0.454
慢性阻塞性肺病	3.4% (2/59)	16.7% (10/60)	0.016
糖尿病	42.4% (26/59)	36.7% (22/60)	0.090
實質固態腫瘤	16.9% (10/59)	15% (9/60)	0.952
白血病	3.4% (2/59)	0% (0/60)	0.355
第 3 到 5 期慢性腎病	30.5% (18/59)	40% (24/60)	0.279
腦中風或短暫性腦缺血發作	22% (13/59)	31.7% (19/60)	0.236
消化性潰瘍	20.3% (12/59)	18.3% (11/60)	0.782
偏癱	16.9% (10/59)	36.7% (22/60)	0.015
肝臟疾病	10.2% (6/59)	18.3% (11/60)	0.400
失智	8.5% (5/59)	18.3% (11/60)	0.115
周邊血管疾病	3.4% (2/59)	6.7% (4/60)	0.414
抗生素使用平均天數 ^b	12.6	9.4	0.201
Charlson Comorbidity Index, median (IQR) ^b	6.5 (3~7)	7 (5~9)	0.511
Pitt bacteraemia score, severe (≥ 4 分)	18.6% (11/59)	41.7% (25/60)	0.006
7 天存活率	98.3% (58/59)	90.0% (54/60)	0.054
30 天存活率	96.6% (57/59)	78.3% (47/60)	0.003
入住加護病房	11.7% (7/59)	41.7% (25/60)	< 0.001
會診感染科醫師	10.2% (6/59)	33.3% (20/60)	0.002
平均住院天數 ^b	14.4	18.4	0.058

註：a: IQR: interquartile range; b: T test; c: chi square test

表三 邏輯迴歸分析影響降階的因子

變數	ODD Ratio	EXP (B) 的 95% 信賴區間		p value ^a
		下限	上限	
Pitt bacteraemia score, severe (≥ 4 分)	1.009	0.221	04.611	0.991
入住加護病房	0.180	0.037	0.889	0.035
年齡 < 50 歲				0.095
年齡 50~59 歲	6.324	0.606	66.040	0.123
年齡 60~69 歲	2.467	0.321	18.935	0.385
年齡 70~79 歲	5.878	1.493	23.138	0.011
年齡 ≥ 80 歲	4.895	1.159	20.676	0.031
心肌梗塞	0.044	0.003	0.678	0.025
慢性阻塞性肺病	0.224	0.019	2.604	0.232
偏癱	0.809	0.418	1.565	0.529
原發性菌血症				0.638
肺部相關菌血症	1.504	0.145	15.644	0.733
泌尿道相關菌血症	0.644	0.046	8.931	0.743
骨骼系統相關菌血症	2.592	0.250	26.862	0.425
皮膚與軟組織相關菌血症	0.000	0.000	.	1.000
腹部相關菌血症	1.153	0.074	18.012	0.919

a: chi square test

不要降階，除了需要依據藥物敏感性報告之外，尚需要考慮病人的臨床狀況，共病多寡及疾病當下的嚴重度。本研究發現，年齡大於 70 歲的病人有較高比率執行降階，可能原因可解釋為，急性菌血症發生在年長者時，臨床醫師會先預想最嚴重的情況，因此相較年輕的菌血症病人，長者較常給予廣效抗生素，之後再依據細

菌培養結果調整抗生素。在 2014 年 Khasawneh 與 2020 年 Kuwana 等統計血流感染的研究中發現，病人若疾病嚴重度較高，則臨床醫師較少執行降階療法，病人死亡率也較高[7,8]。由於先前的研究多存在著降階組與未降階組的疾病嚴重度差異，未降階組別的疾病嚴重度比降階組別嚴重，故在統計死亡率上，無法排除未降階死

表四 30 天存活率變異數分析

變數	30 天存活 (n = 104)	30 天未存活 (n = 15)	p value ^a
降階	54.8% (57/104)	13.3% (2/13)	0.003
Pitt bacteremia score, severe (≥4 分)	25% (26/104)	66.7% (10/15)	0.010
入住加護病房	21.2% (22/104)	66.7% (10/15)	<0.01
共病症			
心肌梗塞	11.5% (12/104)	13.3% (2/15)	0.840
心衰竭	15.4% (16/104)	6.7% (1/15)	0.367
慢性阻塞性肺病	7.9% (8/104)	26.7% (4/15)	0.023
糖尿病	39.4% (41/104)	46.7% (7/15)	0.305
實質固態腫瘤	14.4% (15/104)	26.7% (4/15)	0.07
白血病	1.9% (2/104)	0	0.864
第 3 到 5 期慢性腎病	32.7% (34/104)	53.3% (8/15)	0.118
腦中風或短暫性腦缺血發作	25% (26/104)	40% (6/15)	0.221
消化性潰瘍	19.2% (20/104)	20% (3/15)	0.944
偏癱	24% (25/104)	46.7% (7/15)	0.065
肝臟疾病	12.5% (13/104)	26.7% (4/15)	0.298
失智	14.4% (15/104)	6.7% (1/15)	0.410
周邊血管疾病	4.8% (5/104)	6.7% (1/15)	0.758

註：a: binary logistic regression

表五 30 天存活率的風險之邏輯迴歸分析

變數	ODD Ratio	EXP (B) 的 95% 信賴區間		p value ^a
		下限	上限	
降階	3.080	0.426	22.255	0.265
Pitt bacteraemia score, severe (≥4 分)	0.641	0.083	4.928	0.669
入住加護病房	0.093	0.007	1.242	0.073
慢性阻塞性肺病	0.115	0.011	1.221	0.073

註：a: binary logistic regression

表六 依菌血症來源之次族群分析

菌血症源自泌尿道感染			
變數	降階 (n = 30)	未降階 (n = 24)	p value ^a
年齡中位數 (IQR) ^b	69 (40~97)	83.5 (52~90)	0.266
男性佔比 (%)	40.0%	54.2%	0.300
Charlson Comorbidity Index, median (IQR) ^b	5 (4~6.75)	6 (5~9)	0.920
Pitt bacteraemia score, severe (≥ 4 分)	10.0% (3/30)	29.2% (7/24)	0.072
7 天存活率	96.7% (29/30)	91.7% (22/24)	0.425
30 天存活率	96.7% (29/30)	83.3% (20/24)	0.093
入住加護病房	6.7% (2/30)	25% (6/24)	0.060
會診感染科醫師	10% (3/30)	12.5% (3/24)	0.771
原發性菌血症			
變數	降階 (n = 15)	未降階 (n = 10)	p value
年齡中位數 (IQR) ^b	68 (40~88)	64 (44~84)	0.847
男性佔比 (%)	60.0%	80.0%	0.294
Charlson Comorbidity Index, median (IQR) ^b	3.5 (2.5~5.5)	5 (3.25~7.25)	0.734
Pitt bacteraemia score, severe (≥ 4 分)	13.3% (2/15)	40.0% (4/10)	0.126
7 天存活率	100% (15/15)	90% (9/10)	0.211
30 天存活率	100% (15/15)	80% (8/10)	0.709
入住加護病房	6.7% (1/15)	50% (5/10)	0.013
會診感染科醫師	6.7% (1/15)	40% (4/10)	0.041
菌血症源自肺部感染			
變數	降階 (n = 6)	未降階 (n = 17)	p value
年齡中位數 (IQR) ^b	65 (46~84)	80 (64~88)	0.053
男性佔比 (%)	100%	64.7%	0.091
Charlson Comorbidity Index, median (IQR) ^b	7 (5.25~9.5)	8 (6~10)	0.955
Pitt bacteraemia score, severe (≥ 4 分)	50% (3/6)	70.6% (12/17)	0.363
7 天存活率	100% (6/6)	82.4% (14/17)	0.270
30 天存活率	100% (6/6)	70.6% (12/17)	0.133
入住加護病房	16.7% (1/6)	70.6% (12/17)	0.022
會診感染科醫師	16.7% (1/6)	58.8% (10/17)	0.076

註：a: chi square test; b: T test

亡率高的原因是單純感染導致或其他共病因素所導致。而我們的研究中發現，若是源自泌尿道感染、原發性菌血症或源自肺部感染的菌血症，兩組病人在疾病嚴重度上沒有統計學上差異，是否降階，不影響病人的短期與長期的存活率。本研究也顯示，入住加護病房會降低醫師執行降階療法的意願，然而，結果顯示，是否入住加護病房與疾病嚴重度並不影響病人長期(30天)存活率。這可以說明，只要病因確實掌握，適當評估感染來源，有效的窄效的抗生素在特定菌血症存活率分析上，不亞於廣效抗生素。

在呼吸道相關的菌血症中，醫師降階的意願較其他來源的菌血症低，未降階組入住加護病房的比例較高且有統計學上差異。然而，只要抓到正確的致病菌，給予有效的抗生素，降階並不影響短期與長期的存活率。

就抗生素療程方面，與日本2011年N. Shime等的研究發現一樣的是，降階組的平均抗生素使用天數，都比未降階組來得長，比起未降階組，降階組別平均使用多3.2天的抗生素，我們分析可能原因為，抗生素開立時，本院電腦系統預設為一次處方療程為七天，導致轉換抗生素後，新的抗生素再處方一次新的七天療程，使總抗生素使用天數為原先抗生素已使用天數再加上轉換新抗生素後的七天，此多出的3.2天也符合本院檢驗醫學報告出來之時效(本院統

計大約為留檢體後約72小時左右會發布微生物檢驗報告)[9]。就藥物經濟學方面，因為不同抗生素有不同的單價，故此次的研究無法因降階組多使用3.2天的抗生素而斷定藥費較高，尚需要更多深入的研究來佐證。

因本文章為單一醫院的個案蒐集，受個案數較少及回溯性研究設計的限制，研究結果尚需累計更多病例及其他不同規模醫院加以後續驗證。但本研究提供台灣族群在菌血症降階療法一個初步的結果。期許未來有更大型的隨機對照試驗。

綜合以上，菌血症治療從一開始的廣效抗生素到其後隨著菌種培養出來而降階的療法，依照藥物敏感性試驗報告給予符合藥物動力學及藥效學之較窄效抗生素並不影響原發性菌血症、泌尿道或肺部來源的菌血症之存活率。在細菌來源較為複雜的菌血症，例如腹腔內感染，降階的介入的決擇則需考慮病人疾病嚴重度，潛在的感染源是否得到適當的處理，才能確保病人的存活率。

參考文獻

1. Paul M, Greub G: The hidden killer: are we improving the management of bacteremia? *Clin Microbiol Infect* 2015;21:291-4.
2. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, et al: Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003;115:529-35.
3. R Laxminarayan, A Duse, C Wattal, et al: Antibiotic resistance-the need for global solutions.

- Lancet Infect Dis 2013;13:1057-98.
4. 衛生福利部疾病管制署：ASP 抗生素管理手冊。防疫學院系列 2015;1-328.
 5. Koupetori M, Retsas T, Antonakos N, et al: Bloodstream infections and sepsis in Greece: over-time change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome. *BMC Infect Dis* 2014;18:272.
 6. Lee CC, Lee NY, Chen PL, et al: Impact of antimicrobial strategies on clinical outcomes of adults with septic shock and community-onset Enterobacteriaceae bacteremia: de-escalation is beneficial. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;82:158-64.
 7. Khasawneh FA, Karim A, Mahmood T, et al: Antibiotic de-escalation in bacteremic urinary tract infections: potential opportunities and effect on outcome. *Infection* 2014;42:829-34.
 8. Kuwana T, Yamaguchi J, Kinoshita K, et al: Successful de-escalation antibiotic therapy using cephamycins for sepsis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae bacteremia: A sequential 25-case series. *Open Med (Wars)* 2020;7;15:782-6.
 9. Shime N, Satake S, Fujita N: De-escalation of antimicrobials in the treatment of bacteraemia due to antibiotic-sensitive pathogens in immunocompetent patients. *Infection* 2011;39:319-25.
 10. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al: De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 2014;40:1399-408.
 11. Henderson H, Luterbach C, Cober E, et al: The pitt bacteremia score predicts mortality in nonbacteremic infections. *Clin Infect Dis* 2019;70:1826-33.
 12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8. PMID: 3558716.

Clinical Efficacy of De-escalation Therapy Versus Continuing Empirical Antibiotic Therapy in Patients with Bacteremia: An Analysis at a Regional Hospital in Central Taiwan

Ya-Wn Lu¹, Tsung-Chia Chen²

¹Department of Pharmacy, ²Division of Infectious Diseases,
Department of Internal Medicine, Taichung Hospital, Ministry of Health and Welfare, Taichung, Taiwan

The optimal selection of antibiotics is key to the successful management of bacteremia. The principle of managing bacteremia involves the early administration of broad-spectrum empirical antibiotics followed by the de-escalation of antibiotics based on drug susceptibility test results. Despite the recommendation of de-escalation therapy by the antibiotic stewardship program (ASP), the patient survival rate in bacteremia cases upon changing the antibiotic to a narrow-spectrum antibiotic regimen remains uncertain. This study aimed to determine whether de-escalation therapy or continuing broad-spectrum empirical antibiotic therapy affects the survival rate of patients with bacteremia. We enrolled 119 patients who were admitted with bacteremia between January 2019 and March 2021. Of them, 59 underwent de-escalation therapy, while 60 continued broad-spectrum empirical antibiotic therapy. De-escalation did not increase short- or long-term mortality rates compared with non-de-escalation in cases of urosepsis, primary bacteremia, and bacteremia secondary to pneumonia. Therefore, physicians can more confidently provide de-escalation therapy in such cases upon performing a comprehensive assessment.

Key words: Bacteremia, antibiotics, de-escalation

南台灣某教學醫院外科加護病房 萬古黴素抗藥性屎腸球菌群突發調查

賴玟君¹ 劉思惠¹ 王梨容¹ 薛伶珊^{1,2} 陳柏齡^{1,2} 李南瑤^{1,2} 柯文謙^{1,2}

國立成功大學醫學院附設醫院 ¹感染管制中心 ²感染科

萬古黴素抗藥性屎腸球菌 (Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, VREfm) 為醫療照護相關感染重要的抗藥性菌種之一。南部某教學醫院於 2020 年 8 月常規監測發現某外科加護病房的 VREfm 菌株較 2020 上半年增加，經主管會診感染管制中心介入調查後，確認該單位發生 VREfm 群突發事件，於 2020 年 8 月至 10 月執行多項感染管制措施：全病房病人 VREfm 主動篩檢、啟動分子流行病學調查、加強 VREfm 感染或移生的病人 VRE 接觸防護措施、病室環境及儀器採檢並進行 VREfm 培養、督促環境清潔消毒、監測環境清潔效度，及提供人員教育訓練。於 2020 年 8 月至 9 月，共有 7 位病人臨床檢體檢驗出 VREfm，4 位符合醫療照護相關感染，3 位為移生案例。針對所分離出之 VREfm 菌株進行藥敏測試，3 位個案的 VREfm 菌株藥物敏感性相同，再進行多位點序列分型分析，結果顯示此 3 位個案 VREfm 具分生相關性。環境採檢並無培養陽性，但使用生物冷光儀 Adenosine triphosphate 進行環境清潔效度監測，結果顯示清潔效度不佳，加強單位員工清潔在職教育後再次稽核與檢測，結果均無不合格。經介入後，該單位於同年 11 月後無新 VREfm 培養陽性個案，其 VREfm 醫療照護相關感染感染密度亦無持續上升。（**感控雜誌 2022;32:290-301**）

關鍵詞：萬古黴素抗藥性屎腸球菌、群突發、加護病房

前 言

腸球菌 (*Enterococcus*) 為人體腸

道中正常菌叢，雖然缺乏強的致病毒力因子，但因對 cephalosporin 類抗生素有內生性抗藥，使用後容易在腸

民國 111 年 1 月 10 日受理
民國 111 年 2 月 25 日修正
民國 111 年 8 月 30 日接受刊載

通訊作者：柯文謙
通訊地址：台南市北區勝利路138號
連絡電話：06-2353535

DOI: 10.6526/ICJ.202210_32(5).0002

胃道系統增生，也易在免疫力不全患者或是年長病人引發嚴重感染，尤以血流感染及泌尿道感染居多，若不慎因感染引發敗血症時，死亡率也隨之增加，故臨床上主要以 penicillin 類或 glycopeptide 類抗生素治療腸球菌感染[1,2]，但隨著抗生素廣泛運用，腸球菌也出現對 penicillin 及 glycopeptide 類抗生素產生抗藥性。萬古黴素抗藥性腸球菌 (Vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE) 在台灣於 1996 年首次被報告，由於傳播速度快且治療方法有限，快速成為醫療照護相關感染 (Healthcare associated infection, HAI) 常見菌種之一[3]。根據台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統 2021 年第一季監測報告資料顯示，醫學中心加護病房不分部位常見之醫療照護相關感染常見菌種中，腸球菌已從 2012 年的第十名上升至 2021 年第一季第 2 名，且醫學中心加護病房之醫療照護相關感染所分離出之腸球菌對 vancomycin 抗藥比率由 2012 年的 24.3% 增加至 2021 年第一季的 48.9%，相較 2020 年抗藥性增幅為 9.2% [4]。針對日益嚴重的腸球菌醫療照護相關感染，積極預防 VRE 傳播已經成為醫療照護機構重要議題。一般常見感染管制措施包括常規監測、接觸隔離、抗生素管理、加強手部衛生及環境清潔等，例如當常規監測或醫護人員主動通報出現疑似 VRE 群突發時，應立即啟動調查與執行主動篩檢監測，同步展開多項

感染管制措施，以期迅速減少 VRE 傳播及後續感染[5]。本研究為某教學醫院加護病房醫護人員主動通報疑似 VRE 群突發，感染管制中心實地訪查，進行主動篩檢監測並同步加強相關感染管制措施處置，成功降低該單位 VRE 醫療照護相關感染感染密度。

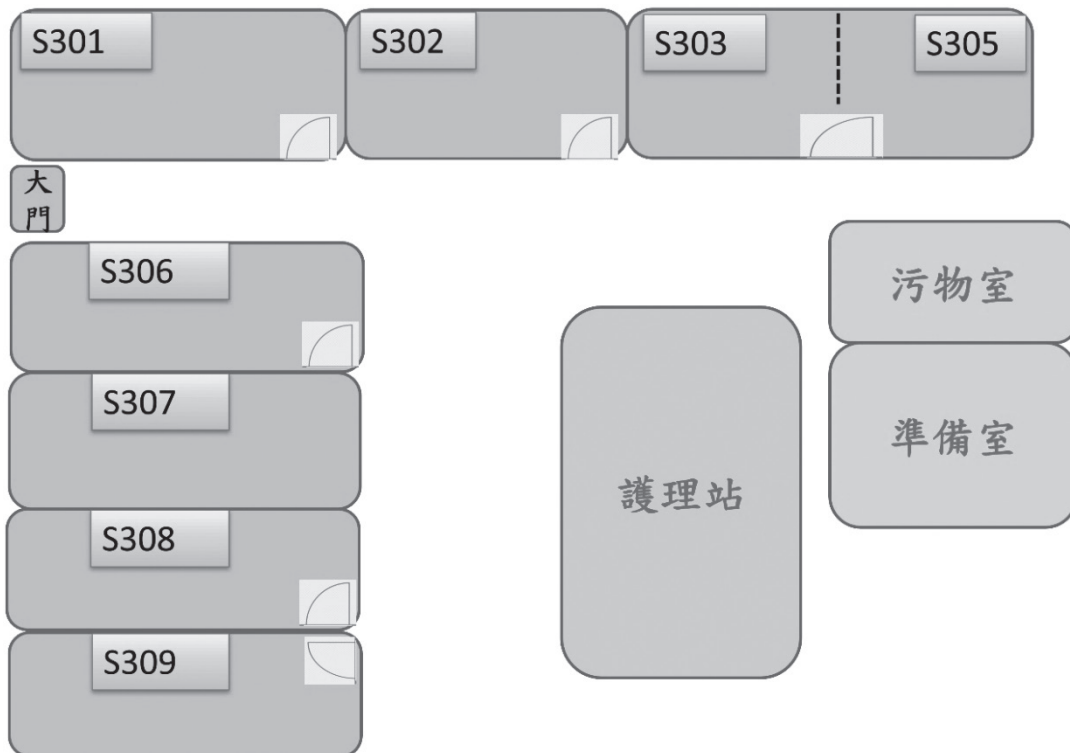
材料與方法

一、背景及單位介紹

本研究之醫院為 1 千 3 百多床之教學醫院，重症加護病房共有 126 床，其中外科重症加護病房占 42 床，分屬 3 區。此次群突發事件之單位為心臟外科加護病房，總床數為 8 床，入住病人族群主要為接受開心手術之術後重症病人，109 年平均佔床率達 95.6%；圖一為該加護單位病房配置，以單人病室為主，唯其中一間病室 (床號 S303 與 S305) 因病室內空間較大，故以圍簾區隔分為 2 床共用。根據本院感染管制規範，此區不可入住任何隔離病人，倘若病人於入住期間發生需執行接觸隔離防護措施情況時，需立即挪床至其它單人病室。

此加護病房每間病室內皆設置有獨立之濕洗手設備與酒精性乾洗手液，並有獨立之手動門可關閉病室，另工作桌及電腦設置於病室門外，提供工作人員執行醫療病歷紀錄使用。

醫療照護團隊有專任主治、住院



圖一 外科加護病房病室配置圖

醫師、專科護理師與護理長各一位，及護理師、呼吸治療師與清潔人員。護理人員照顧重症病人比例為 1：2，照護原則以鄰近床位固定相同一位護理人員為主；白班有固定清潔人員執行單位內環境清潔工作與轉出病室之終期消毒；夜間若有病人轉出，則由值班清潔人員執行病床之終期消毒。

二、VRE 群突發事件偵測發現

感管師利用資訊輔助系統，每周定期監測單位抗藥性菌株與醫療照

護相關感染之發生趨勢，於 2020 年 8 月底即發現該單位之抗藥性菌株有增加情形，經評估無特定菌株群聚趨勢，故回饋單位主管請與密切追蹤病人培養長菌情形。於 2020 年 09 月 02 日接獲單位護理長通報，該加護病房再度出現 VREfm 抗藥菌株新個案，感染管制師於接獲通報後立即介入協助調查，以釐清單位是否出現群突發。調查結果發現住院病人中，先有 3 位病人於 8 月 10 日至 8 月 31 日檢體驗出 VREfm，擴大篩檢後再增加 3 位，且後續於 9 月 28 日又增加

1 位檢體驗出 VREfm。雖然 VREfm 陽性個案皆於陽性報告當日已立即執行接觸防護措施，但個案數仍持續增加，故比較該單位過往 VREfm 醫療照護相關感染陽性個案數，發現去年同期 (2019 年 08 月) 個案數只有 1 例，2020 年 1 至 7 月只有 2 例；以個案數除以每月入住該單位人日計算感染密度，流行前期 (2020 年 1 至 6 月) 與流行期間 (2020 年 7 至 8 月) VREfm 感染密度分別為 0.87、1.29 ($p = 0.008$)，具統計上之差異，確認該單位有 VREfm 群突發。

三、感管措施介入及處理

確認 VREfm 群突發成案後，感管師根據文獻及過往處理群突發之經驗進行以下感染管制介入措施：

1. 主動進行直腸拭子 VREfm 篩檢及啟動分子流行病學調查：於調查期間針對加護病房所有入住之病人及新轉入病人進行直腸拭子 VREfm 篩檢，並回溯調查通報日一個月前該單位所有 VREfm 陽性個案。針對臨床個案或直腸拭子篩檢之 VREfm 菌株，均依照本院「微生物室抗菌藥物感受性試驗之藥物選用原則」，執行菌株藥物敏感性試驗，選用之抗生素包括 penicillin, ampicillin, erythromycin, vancomycin, teicoplanin, linezolid, gentamycin (high-level, 120 μg), and streptomycin (high-level, 300 μg)，惟血液檢體因使用 VITEK 2 XL 全自動微生物分析儀藥敏卡

AST-P638 (BioMérieux) 之限制，無執行 teicoplanin。結果依 CLSI 規範進行判讀原則，發出 S、I、R 報告。另針對分離之 VREfm 菌株使用多位點序列分型 (Multilocus sequence typing, MLST) 進行分型檢驗，該方法利用 7 個 *E. faecium* housekeeping genes (atpA, ddl, gdh, purK, gyd, pstS, adk) 的進行擴增試驗與定序。依據序列變異之對偶基因型 (allele type) 組成序列數據，至 MLST 數據庫 (<http://efaecium.mlst.net/>) 查詢以確定其序列類型 (sequence types, STs) [6]。

2. 加強執行 VRE 接觸防護措施：除針對陽性個案進行接觸防護外，於調查期間該單位轉出至其它單位的 VREfm 篩檢陰性個案，轉出後持續執行兩週之接觸防護措施，並於 2 週後進行直腸拭子 VREfm 篩檢，陰性後才予以解除隔離。

3. 主動環境監測：針對單位公共環境或公用儀器設備進行環境表面培養檢測：以棉棒塗抹法塗抹環境評估點之表面，進行檢體採集，接種於 VRE 產色培養基後培養，培養基上紫色的革蘭氏陽性球菌則直接發出 VREfm 報告，並依臨床操作標準執行藥物敏感性試驗。

4. 加強環境清消：於調查啟動時，針對主動環境監測培養 VREfm 陽性之環境與病房公共物品及護理站公共區域，以濃度 1,000 ppm 漂白水加強環境清消；另外，除了加強病人轉出病室進行終期消毒外，亦增加紫

外線燈消毒。

5. 環境清潔前後效度監測：使用 Adenosine triphosphate (ATP) 生物冷光儀測試方式，執行環境清潔前與清潔後之效度監測，以 ATP 螢光酵素檢知管，塗抹環境表面 (約 10 cm × 10 cm)，再用 ATP 生物冷光儀以相對吸光值 (Relative light unit, RLU) 的多寡來表示 ATP 濃度的高低，藉此反推微生物含量，以表示表面清潔度的情況。根據本院過去研究訂定標準，低風險點 (指該環境表面不直接接觸病人，或是間接接觸病人後會馬上消毒之儀器設備等) 以 $RLU < 200$ 判定為合格；高風險點 (指該環境表面會直接或間接接觸病人，或病人所在之周圍環境表面) 以 $RLU < 100$ 判定為合格， $RLU 101 \sim 199$ 則建議需加強清消， $RLU \geq 200$ 為不合格[7]。

6. 加強人員教育訓練：(1) 於 9 月 3 日開始每星期定期稽核醫護人員手部衛生完整率，每星期回饋單位稽核結果，並於 10 月 1 日進行總檢討 (稽核結果為：手部衛生遵從率：由 85% 上升至 100%；手部衛生完整率：由 80% 上升至 98%)。(2) 9 月 4 日於加護病房晨會時，舉辦抗藥性菌株防護措施在職教育課程。(3) 9 月 3 日於清潔人員交班時進行環境清潔在職教育，並每日稽核清潔人員泡製 1,000 ppm 漂白水濃度與環境清潔正確性，且持續稽核到 9 月底，直至每位清潔人員均能正確泡製 1,000 ppm 濃度之漂白水)。

結 果

自通報當日至 2021 年 09 月 30 日，該單位內共有 7 位 VREfm 隔離個案。依醫療照護相關感染收案定義 [7]，判定其中 4 位為醫療照護相關感染個案，依採檢時間先後順序列為臨床 VRE-1~臨床 VRE-4，其中臨床 VRE-1、臨床 VRE-2、臨床 VRE-4 為手術傷口感染、臨床 VRE-3 為血流感染。篩檢-VRE-5、篩檢-VRE-6、篩檢-VRE-7 為主動篩檢直腸拭子 VREfm 移生個案，其中案「篩檢-VRE-5」及案「篩檢-VRE-6」為同單位原始個案 (S306) 的鄰床病人，案「篩檢-VRE-7」為期間由外部單位新轉入的個案。相關個案採檢時間序列及病室分佈圖見圖二、三。針對所分離出之 VREfm 菌株進行藥敏測試結果如表一，同側區的 S306、S307、S308 的 VREfm 菌株有相同藥物敏感性結果，後續以此 3 株 VREfm 進行 MLST 分析，結果均為 ST17，推論原始個案 (S306)、案「篩檢-VRE-5」(S307) 及案「篩檢-VRE-6」(S308) 的 VREfm 具分生相關性。

針對環境進行主動監測，經評估後執行的採檢點包括：凝血時間測定儀之檢體架、血液氣體分析儀面板、心電圖儀器上之記錄板夾、檢體氣送按鍵鈕、心臟電擊器按鈕、靜脈輸注控制器面板、智慧藥櫃鍵盤、氧氣筒旋轉鈕、換藥車與酒精性優碘瓶蓋。

表一 VRE 菌株的藥物敏感性試驗及 MLST 分析

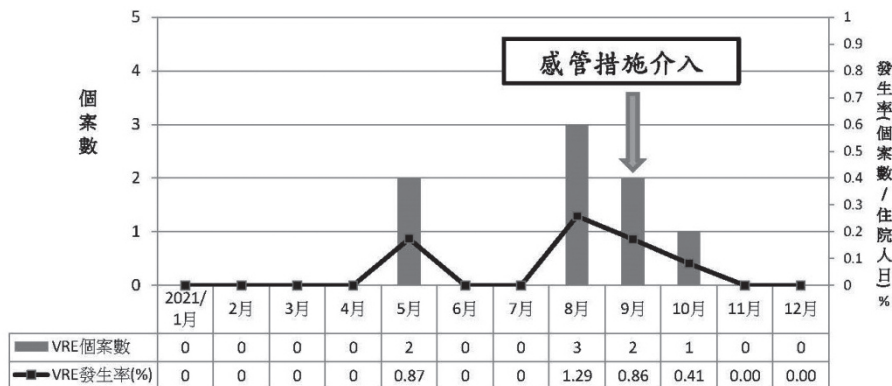
	回溯調查	臨床-VRE-1	臨床-VRE-2	臨床-VRE-3	臨床-VRE-4	篩檢-VRE-5	篩檢-VRE-6	篩檢-VRE-7
	306	301	306	302	309	307	308	303
住 3S3 期間	6/12~7/16	7/2~調查日	7/25~調查日	7/25~調查日	8/21~調查日	8/23~9/9	9/7~調查日	9/8 (S303)~9/9 轉
採檢日								S307~調查日
	7/12	8/20	8/27	8/30	9/23	9/4	9/8	9/9
Penicillin	R	R	R	R	R	R	R	R
Ampicillin	R	R	R	R	R	R	R	R
Gentamicin (H)	S	S	R	S	S	R	R	S
Streptomycin (H)	S	I	S	S	I	S	S	I
Erythromycin	R	R	R	R	R	R	R	R
Linezolid	S	S	S	S	S	S	S	S
Vancomycin	R	R	R	R	R	R	R	R
Teicoplanin	R	R	R	-	R	R	R	R
MLST	-	-	ST17	-	-	ST17	ST17	-

環境檢測培養結果均為 VREfm 培養陰性。

環境清潔前後 ATP 監測結果顯示，針對未清潔高風險區域之凝血時間測定儀及血氧機的 ATP 監測數值

分別為 3643 RLU 與 211 RLU，結果均不合格；而在已清潔後高風險區域之灌食器為不合格 (321 RLU)，靜脈輸注控制器為需加強 (117 RLU)。監測顯示該單位之環境清潔效度不佳，

VRE感染趨勢圖



圖四 加護病房 VRE 感染趨勢圖

在通知環境清潔小組主管及加強單位員工清潔在職教育後，再使用 ATP 生物冷光反應檢測法稽核成效，顯示清潔成效進步，檢測結果均無不合格或需加強之區域。

介入前後個案數及發生率如圖四，感管介入後個案數下降，至同年 11 月後已無 VREfm 醫療照護相關感染個案。

結語與討論

VRE 為全世界各國醫療照護相關感染重要病菌之一，台灣自 1996 年發現至今，即以快速上升之趨勢在台灣各醫療院所傳播，本研究之教學醫院有鑑於此，已建置長期資訊監控系統，以期及早發現異常與執行措施介入；根據本教學醫院之感染管制長期監測資料顯示，VRE 菌血症從 2005 年 0.001/每千人日住院上升至 2017 年 0.198/千人日，已有日益嚴重之趨勢，透過此次群突發事件，除再次重新審視院內 VRE 相關感管措施外，並加強加護單位醫護人員相關感管教育訓練，以達減緩近年來 VRE 上升之趨勢。感管師於常規監測作業中，已透過資訊監控系統掌握該單位之抗藥菌株發生趨勢，並先行通知單位需密切觀察與監測，後續雖由發生單位主動通報，實為感管師有效使用資訊監控系統輔助之成效，得以同步即時發現感染管制監測異常資料。

根據過往研究指出，在高風險單

位如加護病房執行 VRE 主動篩檢，和無執行時期相比，執行 VRE 主動篩檢每年可減少 39% VRE 移生率，有效降低醫院內 VRE 傳播[9]，但長期主動執行 VRE 篩檢之經濟效益及周邊效益仍待更多研究分析[10]。本研究教學醫院雖無針對所有新入住病人進行主動 VRE 篩檢，但仍有抗藥性菌株主動篩檢監測機制，當病人為長期照護機構轉入者，亦符合執行主動 VRE 篩檢條件；另單位發生 VRE 群突發事件時，立即針對所有入住病人進行主動 VRE 篩檢，後續當培養報告為陽性時，則轉入單人病室內執行隔離措施，以有效減少 VRE 之傳播。

本研究使用個案 VRE 菌株分離時間序列、地理位置分佈及藥物敏感性結果，推估菌株分子流行病學相關性，但由於 VRE 菌株造成的醫療照護相關感染可能與宿主本身免疫或廣效抗生素使用相關，故於調查群突發事件時，需確認病人、病室環境及醫護人員間的菌株是否為源於同一基因型，將有助於感管釐清 VRE 來源及相關傳播途徑。目前公認可用於分析細菌基因分型之方法有脈衝式電泳法 (pulsed-field gel electrophoresis, PFGE) 及次世代全基因定序 (Next generation sequencing, NGS)，前者為一般廣泛被運用於群突發調查之方法，但亦需與臨床流行病學之結合判定，後者為近幾年因技術發展逐漸成熟後，日益普及運用於臨床之突群發調查方法。

使用次世代全基因定序法，可更深入確認 VRE 菌株之親源關係性，且其親源鑑定敏感性較脈衝式電泳法高，即使是較小規模之群突發可藉由鑑定親源相關性，亦可同時評估 VRE 之相關毒力因子及抗藥基因，提供臨床治療 VRE 醫療照護相關感染之方向。惟次世代全基因定序法費用仍較昂貴，其相關之經濟效益評估仍待更多研究評估[11-13]。

醫院環境清潔為維護病人安全之重要環節，過往已有研究證實落實環境清潔能有效減少加護單位內 MRSA 及 VRE 傳播及減少醫療照護相關感染[14,15]。為確認環境清潔品質，使用 ATP 生物冷光反應檢測法將清潔成果數據化，並回饋環境清潔人員，此為本院過往研究已證實為有效提高清潔效率之方法；此次 VREfm 群突發調查也運用 ATP 生物冷光反應檢測法蒐集環境清潔稽核成效，成功改善該單位之清潔效能。但運用此方法需耗費相當成本與人力，加護單位臨床步調緊湊，而 ATP 檢驗值會受環境清潔後採檢時機影響，較難常規使用 ATP 進行環境清潔成效監測[7,16]。

VRE 為全世界重要醫療照護相關感染病菌之一，目前仍無有效符合長期經濟效能之方法預防 VRE 移生，故需積極處理 VRE 群突發事件，包括執行 VRE 主動篩檢、使用 ATP 生物冷光反應檢測法稽核環境清潔成效、持續加強醫護人員注意手部

衛生與減少不必要抗生素濫用等感管措施，以期減緩 VRE 上升之趨勢。

參考文獻

1. Murray BE: The life and times of the *Enterococcus*. Clin Microbiol Rev 1990;3:46-65.
2. Iwen PC, Kelly DM, Linder J, et al: Change in prevalence and antibiotic resistance of *Enterococcus* species isolated from blood cultures over an 8-year period. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:494-5.
3. Ben RJ, Lu JJ, Young TG, et al: Clinical isolation of Vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* in Taiwan. J Formos Med Assoc 1996;95:946-9.
4. 台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統 (THAS 系統) 2021 年第 1 季 監視報告。
5. 衛生福利部疾病管制署：萬古黴素抗藥性腸球菌 (Vancomycin-resistant *Enterococci*, VRE) 防治手冊 <https://www.cdc.gov.tw/File/Get/F5uuSxr5MGkUDvXNtcyG1A>
6. Homan WL, Tribe D, Poznanski S, et al: Multilocus sequence typing scheme for *Enterococcus faecium*. J Clin Microbiol 2002;40:1963-71.
7. 吳宛靜，李佳雯，王梨容等：運用生物螢光反應檢測法稽核醫院環境清潔之成果。感控雜誌 2020;30:10-20。
8. 衛生福利部疾病管制署：新版醫療照護相關感染定義 2019。
9. Perencevich EN, Fisman DN, Lipsitch M, et al: Projected benefits of active surveillance for Vancomycin-resistant *Enterococci* in intensive care units. Clin Infect Dis 2004;38:1108-15.
10. 郭泓頡，劉建衛：感染管制措施經濟效益分析。感控雜誌 2020;30:358-62。
11. Sabat AJ, Budimir A, Nashev D, et al: ESCMID Study Group of Epidemiological Markers (ESGEM). Overview of molecular typing methods for outbreak detection and epidemiological surveillance. Euro Surveill 2013;18:20380.
12. Lytsy B, Engstrand L, Gustafsson Å, et al: Time to review the gold standard for genotyping Vancomycin-resistant *Enterococci* in epidemiology: Comparing whole-genome

- sequencing with PFGE and MLST in three suspected outbreaks in Sweden during 2013-2015. *Infect Genet Evol* 2017;54:74-80.
13. Janes VA, Notermans DW, Spijkerman IJB, et al: Amplified fragment length polymorphism and whole genome sequencing: a comparison of methods in the investigation of a nosocomial outbreak with Vancomycin-resistant *Enterococci*. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8:153.
 14. Han JH, Sullivan N, Leas BF, et al: Cleaning hospital room surfaces to prevent health care-associated infections: a technical brief. *Ann Intern Med* 2015;163:598-607.
 15. Goodman ER, Platt R, Bass R, et al: Impact of an environmental cleaning intervention on the presence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and Vancomycin-resistant *Enterococci* on surfaces in intensive care unit rooms. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:593-9.
 16. Turner DE, Daugherty EK, Altier C, et al: Efficacy and limitations of an ATP-based monitoring system. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2010;49:190-5

A Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREfm) Outbreak Surveillance Report in the Surgical Intensive Care Unit of a Teaching Hospital in Southern Taiwan

Wen-Chun Lai¹, En-Hui Liu¹, Li-Rong Wang^{1,2}, Ling-Shan Syue^{1,2},
Po-Lin Chen^{1,2}, Nan-Yao Lee^{1,2}, Wen-Chien Ko^{1,2}

¹Department of Infection Control Center,

²Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine,
National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan

Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREfm) is a major pathogen that causes healthcare-associated infections. A routine hospital-wide monitoring system in the surgical intensive care unit of a teaching hospital showed an increased number of VREfm isolates in August 2020 versus that in the first half of 2020. A VREfm outbreak was confirmed after the head nurse consulted the infection control department. Several infection control strategies were implemented between August and October 2020. Active VREfm surveillance of all patients, a relevant molecular epidemiological survey, reinforcement of contact precautions for all patients diagnosed or colonized with VREfm, ward surrounding and equipment sampling for VREfm culture, supervised environmental cleaning and disinfection processes, adenosine triphosphate (ATP) luminometer-based environmental cleaning process assessment, and provision of infection control education for members of staff were performed. Between August and September 2020, seven VREfm clinical isolates were cultured from seven patients: four with health care-associated infection and three with VREfm colonization. Three VREfm isolates had the same drug susceptibility and sequence typing type, indicating an epidemiological relationship among them. The ward surroundings and equipment samples tested negative for VREfm growth. However, an inadequate cleaning process was identified via an ATP-based assessment. After immediate feedback and infection control education

were provided to the staff, no further abnormalities were observed in the ATP-based assessment. Since the intervention (November 2020), no new VREfm isolates have been detected among patients admitted to the surgical intensive care and the prevalence of healthcare-associated VRE infections returned to baseline over the following months.

Key words: Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREfm), outbreak, intensive care unit

通風程度與 SARS-CoV-2 傳播之關聯

王立安¹ 陳澄淳² 黃惠美² 施智源² 劉伯瑜¹

臺中榮民總醫院 ¹內科部感染科 ²感染管制中心

自 2019 年新型冠狀病毒 SARS-CoV-2 造成全球大流行以來，目前證據顯示其傳播途徑具有三種：接觸傳播、飛沫傳播、及氣膠粒 (aerosol) 傳播。藉由落實常規介入措施可以有效阻絕接觸傳播與飛沫傳播，然而氣膠粒傳播途徑可藉由通風管路汙染其他空間，必須透過有效率的通風方式才能減少其傳染機會。二氧化碳 (CO₂) 濃度可作為室內空氣通風效率的指標。本文藉由整理現有文獻對於二氧化碳濃度與氣膠粒傳染途徑的關聯性分析，進而討論改善室內二氧化碳濃度作為指標監測以減少 SARS-CoV-2 的氣膠粒傳染。希望藉由這些研究提供的資料可以降低感染 SARS-CoV-2 的風險。(**感控雜誌 2022;32:302-310**)

關鍵詞： SARS-CoV-2、通風程度、氣膠粒、二氧化碳濃度

前 言

新型冠狀病毒 SARS-CoV-2 造成全球疫情以來影響國際社會甚鉅，自 2019 年以來全球確診人數超過 5.3 億並且造成高達 631 萬人死亡[1]。目前證據顯示其傳染模式可分為下列幾種：吸入帶有病毒之細小飛沫 (droplets) 或氣膠粒 (Aerosols)、帶有病毒飛沫直接噴濺於眼口鼻等黏膜、

藉由手接觸到帶有病毒的飛沫或間接碰觸帶有病毒的物體表面，再碰觸眼口鼻等黏膜感染[2]。

根據世界衛生組織的報告，新型冠狀病毒發病潛伏期介於 1~12 天，且發病前即有傳染力。我國現行預防措施亦建議避免出入人潮擁擠、空氣不流通的公共場所，並維持社交距離 (室外 1 公尺，室內 1.5 公尺) 或佩戴口罩等[3]。然而，多數人經常長時

民國 111 年 6 月 1 日受理
民國 111 年 8 月 30 日接受刊載

通訊作者：劉伯瑜
通訊地址：台中市西屯區台灣大道四段1650號
連絡電話：04-2359-2525 #3329

DOI: 10.6526/ICJ.202210_32(5).0003

間待在室內空間如辦公室、教室、健身房、餐廳等，卻較少研究針對室內空氣通風程度與 SARS-CoV-2 傳播關聯之探討。故此篇綜論旨在進行相關文獻搜尋以及統整，列舉各國對於室內二氧化碳濃度標準差異，並整理改善室內通風程度與 SARS-CoV-2 傳播之關聯性。

SARS-CoV2 與室內通風程度

SARS-CoV2 於室內之傳染途徑主要分為三種：接觸傳染 (Contact route)、飛沫傳染 (Droplet route)、氣膠粒傳染 (Airborne route) [4]。一般呼吸道傳染病可因換氣行為如呼吸、咳嗽、說話、唱歌等行為，產生大小不一的攜帶病原體之飛沫顆粒，進而傳染給其他宿主。吐出的飛沫大小一般介於 0.01 到 1,000 μm [5]。若直徑小於 5 μm 則被稱為飛沫核 (droplet nuclei) 或氣膠粒，若直徑大於 5~10 μm 則被定義為飛沫。

飛沫與氣膠粒傳染的直徑大小差異影響傳染範圍，飛沫較常快速地沉降，其飛行距離約為 1 公尺。由感染者產生帶有病原體的飛沫接觸到健康個體的黏膜組織，或是若健康個體碰觸的物體上有病毒顆粒，再藉由手接觸到眼口鼻等黏膜組織，就會造成健康個體的感染[3]。戴口罩和保持適當社交距離可以有效減少飛沫傳染的風險。保持手部衛生及以酒精擦拭經常碰觸的物體表面 (特別是大眾經常

碰觸的物體，如門把、扶手等) 則可以減少接觸感染風險。

相較於飛沫會在感染源附近快速落至物體表面，氣膠粒具有更遠的傳播距離，甚至可在室內的空調系統中移動。於西元 2007 年時一篇系統性文章回顧了四十篇原著論文，其中十篇提出建築物內通風程度與氣膠粒傳播感染相關，其中研究的病原體包含麻疹、結核菌、水痘、流行性感胃病毒及 SARS 等，因此可證明改善室內通氣 (ventilation) 可以減少氣膠粒傳染[6]。目前有越來越多研究證據顯示 SARS-CoV-2 具有氣膠粒傳染性質，根據一篇 2022 年發表的文獻指出，對於距離 COVID-19 患者所在處兩米以外，只通過排氣管道相連的房間，取其中的空氣檢體做聚合酶連鎖反應 (PCR) 仍可偵測到 SARS-CoV-2 [7]，顯見氣膠粒傳染的可能性。

室內二氧化碳濃度常作為通氣效率的指標，根據一篇評估通氣效率及病毒感染機率的研究，其研究設計在一個 12 平方公尺的房間以二氧化碳濃度作為評估工具，分別於門窗緊閉、間歇性開窗、保持通風下觀察室內空氣品質、換氣效率及感染率，研究發現感染率與換氣效率之間成負相關，也就是緊閉門窗減少通氣量會增加感染風險[8]。綜上所述，改善室內空氣換氣率可減少氣膠粒聚積，有機會進而減少 SARS-CoV-2 感染的風險。

各國對於室內二氧化碳濃度的建議

文獻回顧可發現，目前各國家對於室內二氧化碳濃度的規範多數著重於節能與使用能源效率等探討，僅有少數文獻以監測室內二氧化碳濃度作為公共衛生的指標。以下整理自各國現有對於以室內二氧化碳濃度控制 SARS-CoV-2 傳播之建議[9] (表一)。

依據我國現行之室內空氣品質標準規定，八小時平均二氧化碳濃度建議為 1,000 ppm [19]，此規範為 2012 年公告實施，與美國 ASHRAE 組織訂定的標準相同。於現今新型冠狀病毒疫情之下，各國為因應現今疫情狀況，多建議應將室內二氧化碳濃度下降接近開放室外空氣 (450 ppm)。並且進一步指出若發現室內二氧化碳濃度持續上升，暗示室內換氣效率不足以對應室內人數或活動。此外，雖然室內二氧化碳濃度接近室外空氣是理想狀態，但考慮到溫度、濕度及舒適性，室內空氣二氧化碳濃度常不易與室外環境完全相同，因此，美國疾病管制署、英國緊急情況科學諮詢小組及歐洲暖氣通風空調組織將室內二氧化碳濃度訂定為 800 ppm，以滿足室內舒適度與疫情需求[15-17]。

各種實際場域中的二氧化碳濃度

室內二氧化碳濃度會因室內的人數與其活動量有所變化，根據 Laurent 等的研究指出，在醫院室內

的二氧化碳濃度高峰值常常超過規範上限值 (800 ppm)，特別是在晨間護理活動以及夫妻或情侶同時住院時，作者認為可能因為長時關閉門窗造成空氣交換不佳導致，另外也發現加強通風的最大阻礙是人們因室外溫度過冷或過熱造成不適感[20]。

根據 Chillon 等在 2021 年的研究顯示，在一個 91.8 平方公尺大的房間，有 15 位受試者待在房間內以模擬教室情形，發現若門窗緊閉不通風，二氧化碳濃度會直線上升，若有開窗通風，室內二氧化碳濃度可降至 570 ppm，此數值與同等大小空房間通風時相同[21]。但亦有其他研究顯示較寬鬆的二氧化碳容忍值也不一定造成感染率顯著上升，在一篇收集來自英國 11 個不同學校 45 個班級的二氧化碳濃度的研究，其遵循英國指引建議室內二氧化碳濃度須低於 1,500 ppm，且可接受短暫上升至 2,000 ppm，並不會明顯造成 COVID-19 感染機率上升，但仍鼓勵教室加強通風以減少氣膠粒途徑感染風險[22]。此研究可容忍地二氧化碳濃度較高，可能是因為當時流行的病毒株與現今不同，如今突變病毒株傳染力增強，加強通風進一步減少感染仍是重要議題。

改善室內空氣換氣效率

因季節溫度不同，人們時常處於密閉室內空間，因此冬天的感染機

表一 各國官方與民間組織對於二氧化碳濃度之建議[8]

建議來源	操作建議與最適宜之二氧化碳濃度	二氧化碳最大容忍閾值
美國冷暖空調工程師學會 (ASHRAE) [10]	保持室內二氧化碳濃度在 500~700 ppm	1,000~1,200 ppm
德國聯邦環境局 German Umweltbundesamt [11]	建議在學校要有固定式或可攜式二氧化碳濃度監測儀 (紅綠燈*)，提醒教師及學生應開窗促進教室空氣流通 *文中紅黃綠燈號同交通標誌警示燈，綠燈為良好品質，黃燈為警告燈號代表品質不佳，紅燈為空氣品質惡劣代表	小於 1,000 ppm 會顯示綠燈 (空氣品質良好) 介於 1,000 ppm 至 2,000 ppm 顯示黃燈 大於 2,000 ppm 顯示紅燈 (空氣品質惡劣)
英國威爾斯政府 Welsh Government [12]	建議在多人教室中監測二氧化碳濃度，以評估空氣流通性	保持教室二氧化碳濃度小於 800 ppm
渥太華－卡爾頓地區教育局 Ottawa-Carleton District School Board [13]	自教室分析二氧化碳濃度，發現整日加強通風可以使二氧化碳濃度小於 800 ppm	其於 SARS-CoV-2 全球大流行之前室內二氧化碳濃度建議為 1,100 ppm
魁北克 Province of Quebec [14]	監測教室中二氧化碳濃度	最高可接受 < 1,500 ppm
歐洲暖氣通風空調組織 Federation of European Heating Ventilation and Air Conditioning Associations (REHVA) [15]	在學校使用二氧化碳濃度指示燈，如此教師與學生可以了解在不同活動中的空品變化，例如唱歌時發現濃度上升開窗改善通風。	現行標準應減少至 800 ppm
英國緊急情況科學諮詢小組 UK Scientific Advisory Group for Emergency (SAGE) [16]	運用二氧化碳監測儀偵測通風不足的場域並改善通風。 需注意有些場地的二氧化碳濃度低不代表有足夠的通風環境，而可能是人數不多或空間面積大。因此該機構認為二氧化碳濃度不能完全作為直接判定 COVID-19 傳染風險的依據。	二氧化碳濃度超過 1,500 ppm 應被當作首要改善之場所。 容易產生氣膠粒的活動場所，則需將二氧化碳濃度限制於 800 ppm。
美國疾管署 US Centers for Disease Control and Prevention [17]	建議使用可攜式二氧化碳監測儀偵測不同室內環境	在無法維持二氧化碳濃度於 800 ppm 以下的環境應考慮使用可攜式空氣清淨器
美國華盛頓州 Washington State [18]	於開放吃飯空間 (如露臺或有大面窗戶之餐廳) 監測二氧化碳濃度應與戶外空間相同。	若座位附近二氧化碳濃度大於 450 ppm 超過 15 分鐘，用餐客人應被更換位置到通風功能更佳的餐桌位置。

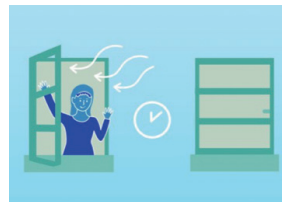
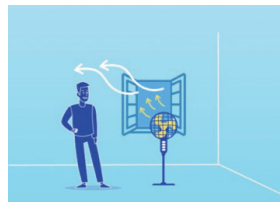
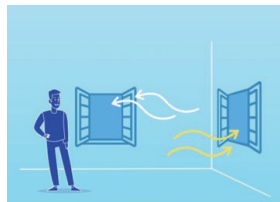
率常大於夏天[22]，特別是在共用寢室的情形下，一般會建議打開窗戶或天窗，增加空氣流通可以減少感染機率。

在一篇探討用餐密閉空間中，以二氧化碳作為追蹤指標，評估換氣效率與 COVID-19 感染風險的研究，在一個 12 立方公尺大的房間，分別以三種通風方式：門窗緊閉、門窗保持打開或每 15 分鐘開窗 1 分鐘進行分析，假定室內沒人戴口罩，結果發現通風率最好為門窗保持打開，次為每 15 分鐘開窗 1 分鐘，最差為緊閉門窗。感染風險恰為相反順序，風險依遞增順序為門窗保持打開時 (0.02~84%)，每 15 分鐘開窗 1 分鐘

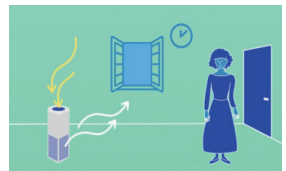
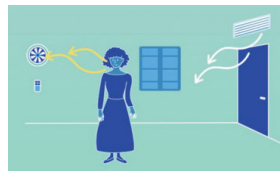
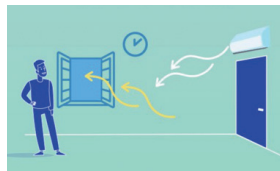
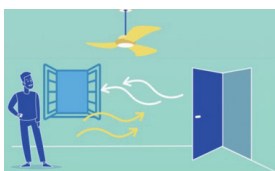
(0.34~94%)，門窗緊閉 (1.5~100%)，顯示感染趨勢與通風程度之關聯為負相關[8]。然多數醫院環境以開窗方式改善通風程度較不可行，中央空調設定有以下方法作為參考：美國冷暖空調工程師學會 (ASHARE) 亦有建議使用中央空調之建築物需增加引入戶外空氣，減少室內空氣再循環；捨棄「需求控制通風」(Demand-controlled ventilation, DCV) (此模式會由中央空調因應人數、室內污染物濃度等條件的變化自動調整空間的通風效率) [23]。

參考我國教育部對於室內使用冷氣或中央空調之通風原則，教室門可關閉，且應於教室對角處各開啟一扇

開窗讓室外空氣流入室內	打開兩扇對面窗戶，更可改善通風效率	用電扇面窗往窗戶外送風	當氣候太熱或太冷時，仍每小時開窗數分鐘，讓新鮮空氣流入室內
-------------	-------------------	-------------	-------------------------------



若室內有懸吊式風扇，必須保持打開門窗，因為在密閉空間使用風扇會增加病毒散播機會	使用室內空調時，每小時開窗數分鐘，因為在密閉空間空調會反覆利用室內空氣，增加病毒散播	使用中央空調時，必須設定增加戶外空氣流入比率，並確保空調系統有定期維護清潔	使用空氣清淨機不能改善通風，因此仍須每小時開窗通風
---	--	---------------------------------------	---------------------------



圖一 世界衛生組織建議如何改善通風效率[26]

窗，每扇至少開啟 15 公分。中央空調出風量與迴風量的數量比例為 2 比 1，保持正壓狀態以利與外界（戶外）氣體交換。室內無空調之通風原則，教室可增設抽風扇（壁扇）與立扇，並適當擺放[24]。

另外有其他文章建議監測二氧化碳濃度判斷是否有充足的室外空氣流通，二氧化碳偵測儀應擺放於無物品阻擋氣流的位置，但不能直接放置於窗戶前、冷暖氣機等通風系統附近，擺放高度應在五十公分至兩公尺之間。由於氣膠粒途徑感染機率與即時過多的二氧化碳濃度及空間擁擠程度成正比，所以通常通氣良好的區域不會造成顯著氣膠粒途徑傳染[25]。因此應注意日常活動中室內空氣二氧化碳濃度是否超過建議或迅速上升，並且開窗或開啟通風系統降低環境二氧化碳濃度。

開窗讓室外空氣流入室內打開兩扇對面窗戶，更可改善通風效率，用電扇面窗往窗戶外送風，當太熱或太冷時，每小時開窗數分鐘，讓新鮮空氣流入室內。若室內有懸吊式風扇，必須保持打開門窗，因為在密閉空間使用風扇會增加病毒散播機會。使用室內空調時，每小時開窗數分鐘，因空調會反覆利用室內空氣，增加病毒散播。使用中央空調時，必須設定增加戶外空氣流入比率，並確保空調系統有定期維護清潔。使用空氣清淨機不能改善通風，因此仍須每小時開窗通風。

結語

新冠肺炎疫情蔓延至今已逾二年，空氣流通性與傳染風險相關的研究證明具正相關性。隨著病毒株的突變與傳染性增強（如 B1.1.7、501Y.V2、B.1.1.529、BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.3、BA.4 及 BA.5 等）[24]，要更謹慎清潔手部藉此減少接觸傳染，佩戴口罩及保持社交距離以降低飛沫傳染。至於減少氣膠粒途徑傳染的風險，首要改善室內通風條件，並且維持足夠的室外空氣流通，鼓勵設定二氧化碳監測儀及人數管控，有機會降低氣膠粒感染風險。

參考文獻

1. World Health Organization (2022, June 20). Global coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available <https://covid19.who.int>
2. World Health Organization (2020, March 29). Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations: scientific brief. Available <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
3. 衛生福利部疾病管制署 (2020, 4 月 27 日)。嚴重特殊傳染性肺炎：疾病介紹。摘自 <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/vleOMKqwuEbIMgqaTeXG8A#>。
4. Mittal R, Ni R, Seo JH: The flow physics of COVID-19. *Journal of Fluid Mechanics* 2020:894. Available file:///C:/Users/VGH00/Downloads/the-flow-physics-of-covid-19.pdf
5. Bake B, Larsson P, Ljungkvist G, et al: Exhaled particles and small airways. *Respir Res* 2019;20:8.
6. Li, Y., et al., Role of ventilation in airborne

- transmission of infectious agents in the built environment - a multidisciplinary systematic review. *Indoor air*, 2007. 17(1): p. 2-18.
7. Sousa NR, Steponaviciute L, Margerie L, et al: Detection and isolation of airborne SARS-CoV-2 in a hospital setting. *Indoor Air* 2022;32:e13023.
 8. Persing AJ, Roberts B, Lotter JT, et al: Evaluation of ventilation, indoor air quality, and probability of viral infection in an outdoor dining enclosure. *J Occup Environ Hyg* 2022;19:302-9.
 9. Eykelbosh A (2021, May 18). Indoor CO2 sensors for COVID-19 risk mitigation. Current guideline and limitations. Available <https://ncceh.ca/documents/field-inquiry/indoor-co2-sensors-covid-19-risk-mitigation-current-guidance-and>
 10. Persily A, Bahnfleth WP, Mandin C, et al (2022, February 2): ASHRAE position document on indoor Carbon Dioxide. Available https://www.ashrae.org/file%20library/about/position%20documents/pd_indoorcarbondioxide_2022.pdf
 11. Umweltbundesamt (2021, May 7). Richtig Lüften in Schulen. Available <https://www.umweltbundesamt.de/richtig-lueften-in-schulen#konnen-mobile-luftreiniger-in-klasse-raumen-helfen>
 12. Welsh Government (2021, October). Covid infection risk control and improving ventilation Carbon dioxide monitors in education settings. Available <file:///C:/Users/VGH00/Desktop/%E8%88%8A%E6%A1%8C%E9%9D%A2%E8%B3%87%E6%96%99%E6%84%9F%E6%8E%A7%E9%9B%9C%E8%AA%8C%E7%B7%A8%E8%BC%AF/111/carbon-dioxide-monitors-education-settings.pdf>
 13. Ottawa-Carleton District School Board (2021, May 9). Carbon dioxide monitoring in schools. Available https://ocdsb.ca/news/carbon_dioxide_monitoring_in_schools.
 14. Gouvernement du Quebec (2021). Ventilation et transmission de la COVID-19 en milieu scolaire et en milieu de soins. Available <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2020/20-210-375W.pdf>
 15. Federation of European Heating Ventilation and Air Conditioning Associations (2020, November 25). COVID-19 ventilation and building services guidance for school personnel. Available https://www.rehva.eu/fileadmin/user_upload/REHVA_COVID-19_guidance_document_School_guidance_25112020.pdf
 16. UK Scientific Advisory Group for Emergencies Environmental Modelling Group (2020). Role of ventilation in controlling SARS-CoV-2 transmission. Available https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/928720/S0789_EMG_Role_of_Ventilation_in_Controlling_SARS-CoV-2_Transmission.pdf
 17. Centers for Disease Control and Prevention (2021, March 23). Ventilation in buildings. Available <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/ventilation.html>
 18. Washington State Department of Health (2021, April 12). Open air and outdoor seating requirements. Available <https://www.governor.wa.gov/sites/default/files/COVID19%20Outdoor%20Open%20Air%20Seating%20Guidance.pdf>
 19. 行政院環境保護署 (2012, 11 月)。室內空氣品質標準。摘自 <https://portal2.ntua.edu.tw/~d09/download/%E8%87%BA%E8%97%9D%E5%A4%A7%E6%B3%95%E8%A6%8F-1011128/%E5%AE%A4%E5%85%A7%E7%A9%BA%E6%B0%A3%E5%93%81%E8%B3%AA%E7%AE%A1%E7%90%86%E6%B3%95/%E5%AE%A4%E5%85%A7%E7%A9%BA%E6%B0%A3%E5%93%81%E8%B3%AA%E6%A8%99%E6%BA%96-%E8%A1%A8%E6%A0%BC-101.11.pdf>。
 20. Laurent MR, Frans J: Monitors to improve indoor air carbon dioxide concentrations in the hospital: A randomized crossover trial. *Sci Total Environ* 2022;806:151349.
 21. Chillon SA, Millan M, Aramendia I, et al: Natural ventilation characterization in a classroom under different scenarios. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:5425.
 22. Vouriot CVM, Burrige HC, Noakes CJ, et al: Seasonal variation in airborne infection risk in schools due to changes in ventilation inferred from monitored carbon dioxide. *Indoor Air* 2021;31:1154-63.
 23. Lawrence J, Schoen PE: Guidance for Building Operations During the COVID-19 Pandemic, *ASHRAE Journal*, May 2020. Available https://www.ashrae.org/file%20library/technical%20resources/ashrae%20journal/2020journaldocuments/72-74_ieq_schoen.pdf

24. 教育部學校衛生資訊網：「嚴重特殊傳染性肺炎教育專區」大專校院因應嚴重特殊傳染性肺炎防疫管理指引 (111 年 9 月 6 日修正)。
25. Burrige HC, Fan SJ, Roderic L, et al: Predictive and retrospective modelling of airborne infection risk using monitored carbon dioxide. *Indoor and Built Environment* 2021;31:1363-80.
26. World Health Organization (2021, December 23). Coronavirus disease (COVID-19). Ventilation and air conditioning. Available https://www.who.int/images/default-source/health-topics/coronavirus/ventilation_infographic_03_12.jpg?sfvrsn=78a27e26_5
27. Centers for Disease Control and Prevention (2022, April 26). What You Need to Know About Variants. Available <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/about-variants.html>

Association Between SARS-CoV-2 Transmission and Indoor Air Ventilation

Li-An Wang¹, Ying-Chun Chen², Hui-Mei Huang², Zhi-Yuan Shi², Po-Yu Liu¹

¹Division of infectious disease, ²Infection Control Center,
Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic continues today. [A9] COVID-19 has three routes of transmission: contact, droplets, and aerosol. Current transmission prevention measures can effectively prevent transmission by the contact and droplet routes. However, aerosol generation causes the virus to travel in confined spaces and enhances transmission. CO₂ concentration is an indicator of ventilation efficiency. This article describes the association between sudden acute respiratory syndrome coronavirus 2 transmission and indoor CO₂ concentrations to provide direction for disease prevention and slow the pandemic.

Key words: SARS-CoV-2, ventilation, aerosol, concentration of carbon dioxide

新冠病毒感染後侵襲性肺麴菌病

林詩萍 施智源 劉伯瑜

臺中榮民總醫院 感染科

急性呼吸窘迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome) 是發生 COVID-19 重症的主要併發症。這些重症的 COVID-19 病人，後續的麴菌感染更增加了病人的死亡率，成為醫護照顧重症病人的另一個危機。而後發生的侵襲性肺麴菌病我們稱為 CAPA (COVID-19 associated pulmonary aspergillosis)。SARS-CoV-2 病毒感染本身會造成呼吸道上皮細胞的直接損害，以及由病毒和藥物所造成的免疫失調，使得麴菌又機會深入組織而造成後續的感染。本篇的重點在介紹產生 CAPA 的風險因子，CAPA 的發生率和死亡率。此外，BAL (bronchial alveolar lavage) aspergillosisgalactomannan antigen (GM) titer，PCR 以及培養能提供最佳的麴菌感染診斷敏感度。然而，因為 COVID-19 的高傳染性，臨床上限制了支氣管鏡的應用。本篇文章也介紹 European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group Education and Research Consortium (EORTC/MSGERC) 對於 CAPA 的診斷定義。最後，voriconazole 與 isavuconazole 為治療首選藥物。但是臨床上需考慮藥物交互作用。觀察性研究中發現，預防性抗黴菌藥的使用可以減少未來重症 COVID-19 病人發生 CAPA 的機會。然而存活率卻沒有顯著差異。未來，需要進行隨機對照試驗來評估抗黴菌預防性用藥在 COVID-19 重症病人使用的有效性及安全性。(**感控雜誌 2022:32:311-138**)

關鍵詞： 麴菌、新冠肺炎

民國 111 年 6 月 1 日受理
民國 111 年 8 月 30 日接受刊載

通訊作者：劉伯瑜
通訊地址：台中市西屯區台灣大道四段1650號
連絡電話：04-23592525

DOI: 10.6526/ICJ.202210_32(5).0004

中華民國 111 年 10 月第三十二卷五期

前言

自 2019 年 12 月以來，新冠病毒 Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) 感染造成 COVID-19 (coronavirus disease 2019)，截至 2022 年 4 月底，已經造成全球 5.1 億人口感染，622 萬人口死亡。新冠病毒感染後，因宿主有無潛在慢性疾病因素，施打疫苗有無，以及不同變異株的差別，主要造成肺部以及全身器官不等程度的發炎反應。急性呼吸窘迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome) 是發生 COVID-19 重症的主要併發症。這些重症的 COVID-19 病人，後續的麴菌感染更增加了病人的死亡率，成為醫護照顧重症病人的另一個危機。

流行病學

在早期 COVID-19 確診病人插管入住加護病房的案例報告中，可以發現產生後續侵襲性肺麴菌病的發生率可以高達 20~35% [1,7-9]。義大利的多中心前瞻性研究中，分析 108 位因 COVID-19 插管入住加護病房的病人，積極施行支氣管內視鏡檢查，收集病人支氣管檢體做麴菌篩檢。研究發現，發生 CAPA 的平均發生時間為病人插管後 4 天，COVID-19 症狀開始後 14 天。CAPA 的發生率依照不同的定義為 27.7% (IAPA 定義)，17.6% (AspICU algorithm 定義)。主

要菌種為 *aspergillosis fumigatus*。產生 CAPA 的風險因子為類固醇的使用。30 天的死亡率如果依照不同定義分別是 44% (IAPA 定義)，74% (AspICU algorithm 定義) [10]。另外，在英國的多中心前瞻性研究中也有類似發現，分析 135 位因 COVID-19 住加護病房的病人，發現 CAPA 的發生率依照不同的定義為 14.8% (IAPA 定義)，5.9% (AspICU algorithm 定義)，14.1% (2021 年 CAPA 定義)。類固醇的使用和慢性呼吸道疾病分別增加 7.9 倍和 3.15 倍未來產生 CAPA 的風險。沒有發生 CAPA 的病人死亡率為 37%，產生 CAPA 的病人死亡率高達 53%。

在過往的經驗中，我們知道病毒性肺炎會增加病人對細菌性和黴菌雙重感染的易感受性。從流感相關侵襲性肺麴菌病 (influenza-associated pulmonary aspergillosis, IAPA) 的經驗可以獲知，病人從診斷流感到進展成 IAPA，病程很短，平均 5 天。IAPA 病人，大部分缺少傳統 European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group Education and Research Consortium (EORTC/MSGERC) 定義的宿主危險因子，研究發現類固醇的使用會增加 IAPA 的風險[1,2]。同樣的，新冠病毒感染後 2 周內，因重症須住院或甚至住到加護病房，而後發生的侵襲性肺麴菌病我們稱為 CAPA (COVID-19 associated pulmonary

aspergillosis)。

致病機轉

為何會產生 CAPA 的致病機轉很多，SARS-CoV-2 病毒感染本身會造成人體 T 細胞淋巴球減少，尤其是重症病人 T 細胞淋巴球減少外還伴隨著功能缺陷，因此增加黴菌感染的風險。除此之外，包含插管，靜脈輸液等措施，搭配具有免疫抑制作用的藥物（如類固醇，Janus kinase inhibitor，和 IL-6 inhibitor），破壞人體先天防禦能力，使黴菌有了可趁之機。

診 斷

依據 2020 年 EORTC/MSGERC 定義 invasive fungal infection 的診斷：Proven fungal infection 的定義為組織病理看到菌絲或組織切片 aspergillus PCR 陽性。Probable invasive fungal infection 的定義為病人有危險因子，加上臨床影像學變化，加上真菌學證據（包含培養陽性，aspergillosis galactomannan antigen (GM) 或 aspergillus PCR 陽性證據）[3]。然而臨床發現加護病房的病人缺少傳統 EORTC/MSGERC 定義的病人危險因子，因此便針對這類病人做出 invasive fungal infection 的診斷定義 (AspICU algorithm 定義) (表一) [4]。後來發現，入住加護病房

的流感病人，有增加 invasive fungal infection 的趨勢，因此 EORTC/MSGERC 便邀請全世界 29 位專家針對 IAPA 做出診斷定義[2]。爾後，因應 COVID-19 而後發生的侵襲性肺黴菌病 (CAPA)，EORTC/MSGERC 也在 2021 年針對 CAPA 做出診斷定義 (表二) [5]。針對 (1) tracheobronchitis 及 (2) other pulmonary form 的 CAPA，proven 的定義分別為 (1) 氣道上病兆 (plaque, pseudomembrane 或 ulcer) 的切片以及 (2) 肺組織切片的組織病理看到菌絲或組織切片 aspergillus PCR 陽性。而 probable CAPA 的診斷則分別為 (1) 看到氣道上病兆 (plaque, pseudomembrane 或 ulcer) 合併血清 aspergillosis GM index > 0.5，或 BAL (bronchial alveolar lavage) aspergillosis GM index ≥ 1.0 或 Positive BAL culture/aspergillus PCR；(2) 肺部影像學有病兆加上以下任一：Positive BAL culture 或，Serum aspergillosis GM index > 0.5 或，BAL aspergillosis GM index ≥ 1.0 或， ≥ 2 套 serum aspergillus PCR (+) 或，一套 BAL aspergillus PCR (+) (< 36 threshold cycle) 或，一套 serum aspergillus PCR + BAL aspergillus PCR (+)。Possible pulmonary CAPA 的診斷定義為肺部影像學病兆加上以下任一：non-bronchoscopic lavage culture (+) 或，single non-bronchoscopic lavage aspergillosis GM index > 4.5 或， ≥ 2 套 non-bronchoscopic

表一 AspICU algorithm 定義 (ref: Am J Respir Crit Care Med Vol 186, Iss. 1, pp 56–64, Jul 1, 2012)

Proven invasive pulmonary aspergillosis

Microscopic analysis on sterile material: histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination of a specimen obtained by needle aspiration or sterile biopsy in which hyphae are seen accompanied by evidence of associated tissue damage. Culture on sterile material: recovery of *Aspergillus* by culture of a specimen obtained by lung biopsy

Putative invasive pulmonary aspergillosis (all four criteria must be met)

1. *Aspergillus*-positive lower respiratory tract specimen culture (= entry criterion)
2. Compatible signs and symptoms (one of the following)
 - Fever refractory to at least 3 d of appropriate antibiotic therapy
 - Recrudescence fever after a period of defervescence of at least 48 h while still on antibiotics and without other apparent cause
 - Pleuritic chest pain
 - Pleuritic rub
 - Dyspnea
 - Hemoptysis
 - Worsening respiratory insufficiency in spite of appropriate antibiotic therapy and ventilatory support
3. Abnormal medical imaging by portable chest X-ray or CT scan of the lungs
4. Either 4a or 4b
 - 4a. Host risk factors (one of the following conditions)
 - Neutropenia (absolute neutrophil count < 500/mm³) preceding or at the time of ICU admission
 - Underlying hematological or oncological malignancy treated with cytotoxic agents
 - Glucocorticoid treatment (prednisone equivalent, > 20 mg/d)
 - Congenital or acquired immunodeficiency
 - 4b. Semiquantitative *Aspergillus*-positive culture of BAL fluid (+ or ++), without bacterial growth together with a positive cytological smear showing branching hyphae

Aspergillus respiratory tract colonization

When ≥ 1 criterion necessary for a diagnosis of putative Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is not met, the case is classified as *Aspergillus* colonization

表二 COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) 定義[5]

Entry criteria: Patient with COVID-19 needing intensive care and a temporal relationship

	Tracheobronchitis	Other pulmonary form
Proven	Biopsy or brush specimen of airway plaque, pseudomembrane or ulcer showing hyphal elements and Aspergillus growth on culture or positive Aspergillus PCR in tissue	Lung biopsy showing invasive fungal elements and Aspergillus growth on culture or positive Aspergillus PCR in tissue
Probable	Airway plaque, pseudomembrane or ulcer 加上以下任一： <ul style="list-style-type: none"> • Positive bronchoalveolar lavage culture or PCR 或 • Serum galactomannan index > 0.5 or serum LFA index > 0.5 或 • Bronchoalveolar lavage galactomannan index \geq 1.0 or bronchoalveolar lavage LFA index \geq 1.0 	Pulmonary infiltration or cavity (chest CT 更好) 加上以下任一： <ul style="list-style-type: none"> • Positive bronchoalveolar lavage culture 或 • Serum galactomannan index > 0.5 or serum LFA index > 0.5 或 • Bronchoalveolar lavage galactomannan index \geq 1.0 or bronchoalveolar lavage LFA index \geq 1.0 或 • tests in plasma, serum, or whole blood 或 • a single positive aspergillus PCR in bronchoalveolar lavage fluid (< 36 cycles) 或 • Single positive aspergillus PCR in plasma, serum, or whole blood, and a single positive in bronchoalveolar lavage fluid (any threshold cycle permitted)
Possible		Pulmonary infiltration or cavity (chest CT 更好) 加上以下任一： <ul style="list-style-type: none"> • Positive non-bronchoscopic lavage culture 或 • Single non-bronchoscopic lavage galactomannan index > 4.5 或 • Non-bronchoscopic lavage galactomannan index > 1.2 twice or more 或 • Non-bronchoscopic lavage galactomannan index > 1.2 plus another non-bronchoscopic lavage mycology test positive (non-bronchoscopic lavage PCR or LFA)

L lateral flow assays (LFA)

lavage aspergillosis GM index > 1.2 或，一套 non-bronchoscopic lavage aspergillosis GM index > 1.2 + 一套 non-bronchoscopic lavage aspergillus PCR (+)。

治 療

臨床照顧 COVID-19 的病人，如果治療過程中發生超過 3 天以上的持續發燒，在適當抗生素給予之後原來已經退燒的病人出現新的發燒，且無明顯其他感染病兆。病人臨床變喘，咳血或合併胸痛發生。上述狀況都要考慮 CAPA 診斷的可能。如果可以應該安排肺部電腦斷層，除了評估肺部病兆之外也可以幫助肺栓塞的鑑別診斷。電腦斷層通常可以看到非特異性的病兆，如浸潤增加，肺實質病變或出現節結。實行 BAL (bronchial alveolar lavage) 檢體可以送檢黴菌培養，aspergillosis GM 以及 PCR，對 CAPA 的診斷敏感度為 72.7%，特異度為 66.7%。根據過往的病例研究，proven CAPA 的病人，抽血血清 aspergillosis GM 陽性率只有 21.4% [6]。如果有感控的考量，則可以考慮做 NBL (non-directed bronchoalveolar lavage)，可以在密閉環境下取得下呼吸道檢體，不過缺點是 NBL 檢體的 aspergillosis GM 以及 PCR 目前還無明確對於診斷 invasive fungal infection 的定義規範。

CAPA 治療用藥，建議以

voriconazole (loading dose 6 mg/kg twice a day for two doses, followed by 4 mg/kg twice a day) 或 isavuconazole (loading dose 200 mg three times a day for six doses, followed by 200 mg once a day, 12~24 h after the last loading dose) 為治療首選藥物。Voriconazole 的使用要監測藥物濃度以及注意藥物間的交互作用。Voriconazole 的 plasma trough concentration 建議維持在 2~6 mg/L。

Isavuconazole 有比較少藥物交互作用的優點，治療期間也不需監測藥物濃度，不過如果是洗腎患者則考慮監測藥物濃度。Liposomal amphotericin B (3 mg/kg per day) 則是主要的替換用藥，特別是如果有環境中麴菌 azole 抗藥性的考量時，另外要監測腎功能。Echinocandins 類用藥則不建議單獨使用，可以考量在嚴重病人身上合併 azole 類藥物作為救援性治療。

至於 CAPA 要治療多久，目前臨床上最佳的治療時間仍未明確，不過專家建議治療時間為 6~12 週。停藥前建議追蹤肺部電腦斷層。另外也建議固定追蹤 GM 數值以監測治療成效。

結 語

細菌，真菌及病毒的合併或繼發性感染，影響病人的死亡率。SARS-CoV-2 病毒感染本身會造成呼吸道上

皮細胞的直接損害，以及由病毒和藥物所造成的免疫失調，使得麴菌又機會深入組織而造成後續的感染。CAPA 是 COVID-19 重症病人的重要合併感染，但不同加護病房的環境中發生率會有所不同。黴菌的診治中，診斷一直是最大的挑戰。在盛行率高的地方，臨床醫師依據疾病變化，建議要常規做血液及呼吸道檢體麴菌的篩檢，如果臨床有變化，才有機會及時給予病人治療。在奧地利的觀察性研究中，分析 132 位因 COVID-19 呼吸衰竭住加護病房的病人中，75 位 (57%) 接受預防性抗黴菌用藥 (98% Posaconazole)。病人入住加護病房 30 天內，有 10 位病人發生 CAPA，其中 9 位發生在沒有使用抗黴菌用藥的組別 (發生率 17.5%)，一位用在有使用抗黴菌用藥的組別 (發生率 1.4%)。預防性抗黴菌藥的使用可以減少未來重症 COVID-19 病人發生 CAPA 的機會。然而，此研究中，兩組病人的 30 天的存活率卻沒有顯著差異 (63.1% vs. 62.7%) [11]。未來，的確需要進行隨機對照試驗來評估抗黴菌預防性用藥在 COVID-19 重症病人使用的有效性及安全性。

參考文獻

1. Schauvlieghe A, Rijnders BJA, Philips N, et al: Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2018;6:782-92.
2. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, et al: Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med* 2020;46:1524-35.
3. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al: Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clin Infect Dis* 2020;71:1367-76.
4. Blot SI, Taccone FS, Abeele AVD, et al: A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:56-64.
5. Koehler P, Bassetti PM, Chakrabarti PA, et al: Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis* 2021;21:e149-62.
6. Armstrong-James D, Youngs J, Bicanic T, et al: Confronting and mitigating the risk of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J* 2020;56:2002554.
7. Rutsaert L, Steinfors N, Hunsel TV, et al: COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. *Ann Intensive Care* 2020;10:71.
8. Arkel ALE van, Rijpstra TA, Belderbos HNA, et al: COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:132-5.
9. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, et al: COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2020;63:528-34.
10. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al: Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with COVID-19: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2021;73:3606-14.
11. Hatzl S, Reisinger AC, Posch F, et al: Antifungal prophylaxis for prevention of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients: an observational study. *Crit Care* 2021;25:335.

COVID-19–associated Pulmonary Aspergillosis

Shih-Ping Lin, Zhi-Yuan Shi, Po-Yu Liu

Division of infectious disease, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a major complication of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Patients presenting with ARDS can rapidly develop invasive pulmonary aspergillosis. Reports of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) have raised concerns about it worsening the COVID-19 disease course and increasing mortality rates. Immune dysregulation and epithelial lung damage arising from COVID-19 immunopathology are likely predisposing mechanisms for CAPA. This article introduces the prevalence and incidence of CAPA and its associated risk factors. The diagnosis of CAPA remains challenging, mainly because the bronchoalveolar lavage fluid galactomannan test, culture, and polymerase chain reaction are the most sensitive diagnostic tests for aspergillosis. However, because of the risk of disease transmission, bronchoscopies are rarely performed for patients with COVID-19. We discuss the definition of CAPA provided by the European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Finally, voriconazole and isavuconazole are the first-line treatment choices for possible, probable, and proven CAPA cases. However, drug-drug interactions associated with broad-spectrum azoles require consideration. Antifungal prophylaxis was associated with a significantly reduced CAPA incidence, but this did not translate into improved survival rates. Therefore, further randomized controlled trials are warranted.

Key words: Aspergillus, SARS-COV-2, COVID-19

醫療人員面對新興傳染病之 社會心理衝擊、壓力及因應策略

張綺芸 黃惠美

臺中榮民總醫院 護理部

新興傳染病自 2003 年的 SARS 及 2019 年 COVID-19 後，許多研究證實照護新興傳染病病人會有相對的隱憂，若未妥善提供支援，會嚴重影響醫護人員的心理健康，包括憂鬱、焦慮、失眠及情緒障礙等情況，故早期監測醫護人員的心理狀況，即早提供預防照護措施為首要課題。綜合文獻為避免醫護人員於進行醫療照護過程中產生心理壓力，醫療相關單位需提供清楚的疾病相關資訊、明確的溝通管道、足夠的個人防護裝備及完善的心理支持。另外，社會大眾需給予支持及關懷，避免使用異樣眼光看待醫療人員及其家屬，也是幫忙醫護人員減輕心理壓力的助力。（**感控雜誌 2022:32:319-326**）

關鍵詞： 新興傳染病、心理衝擊、因應策略

前 言

新興傳染病 (Emerging infectious diseases, EID) 係指新出現或已經存在的傳染病，其特性為致病機轉不明且高傳染率[1]。如同自 2003 年爆發的 SARS 以及 2019 年發現的新型冠狀病毒肺炎 (Coronavirus Disease,

COVID-19)，初期對其傳染途徑、治療方案等皆不明確，而其高傳染率及致死率造成全球的恐慌，影響民眾的日常生活。根據世界衛生組織統計，至 2022 年 03 月 11 日，全球共計 452,052,304 確診 COVID-19 病例，造成 6,027,059 人死亡[2]。在臺灣，截至 2022 年 3 月 12 日共計有

民國 111 年 6 月 1 日受理
民國 111 年 8 月 30 日接受刊載

通訊作者：黃惠美
通訊地址：台中市西屯區台灣大道四段1650號
連絡電話：04-23592525

DOI: 10.6526/ICJ.202210_32(5).0005

中華民國 111 年 10 月第三十二卷五期

21,163 COVID-19 確診病例[3]。國際護士理事會 (ICN) 於 2021 年 6 月份指出有將近 115,000 例醫療工作者因 COVID-19 死亡，而且可能還低估醫護人員的感染和死亡人數[4]。

國內疫情於 2021 年 5 月 19 日起提升為三級警戒，2021 年 10 月中較為緩和，疫情調整為二級警戒，但 COVID-19 的高傳染力使得醫院相關防疫措施，如量測體溫、陪訪客規範、疫苗施打等防疫作業持續維持，大量醫療人力的投入、社會生活及民眾就醫型態的改變衝擊了第一線提供照護的醫護人員。根據台灣面臨 SARS 衝擊的經驗可知，新興傳染病的未知及多變性，是造成醫療人員心理狀況改變的原因，尤其以於高風險醫療單位工作的人員來說，不確定流行病何時會得到控制，又需頻繁直接接觸病人造成心理及精神上的傷害，而出現高度的憂鬱、焦慮、失眠、和苦惱的狀況[5-7]。醫療人員身為防疫的第一線人員，在面對這險惡未知的傳染病時，還需照護病人，進而影響其心理健康問題，為此本文將綜整文獻分享醫療人員面對新興傳染病的爆發其社會心理衝擊及因應策略。

醫護人員經歷新興傳染病的社會心理衝擊

2019 年 COVID-19 疫情爆發後，有很多文獻在探討醫療人員面對新興傳染病的壓力，國際護士理事會

(International Council of Nurses, ICN) 研究表明，80% 的護理人員正在遭受心理健康問題、倦怠、抑鬱、創傷後應激障礙和與 COVID-19 相關的暴力[4]。研究指出與確診新興傳染病病人接觸過的醫護人員中，發現護理人員壓力風險的比例高於醫生，其焦慮 (anxiety) 盛行率約 12.3~35.6%，憂鬱 (depression) 盛行率約 22.8~65%，失眠 (insomnia) 盛行率約 34.32%，32~59% 有急性壓力症的狀況[5-11]。

分析原因包括於高風險感染單位的醫療人員工作時間過長、擔憂自身防護經驗不足、對於新興傳染病知識不足、手部衛生不確實、防護裝備不足及穿脫不當的狀況下造成感染等情況[5,7,9,12,13]。年齡越小、工作經驗越少的醫療人員擔心自身感染的壓力程度及焦慮程度也越高[9,10,15]。另外，厚重的防護裝備及繁複的穿戴流程，進行護理照護過程中須連續穿戴數小時，進食、飲水皆不方便，還需執行嚴謹的隔離措施，也造成醫護人員發生脫水、皮膚疾病、鼻部壓傷的情況[5,16]。

社會家庭方面，面對新興傳染病的高致死率，社會媒體陸續報導國內外醫護人員因工作而感染甚至死亡的消息，導致醫護人員害怕自己被感染而將疾病傳染給家人或其他人，造成許多醫療人員不敢返家，或者自行自我隔離，與家人保持適當距離，進而影響家庭關係[5,7,13]。研究指出醫療人員需承受工作壓力外，缺乏社會

支持、擔心染病造成汙名化的現象，也是讓醫療人員出現憂鬱及焦慮的原因[6,7,10,13]。

行政程序方面，面對未知新興傳染病的爆發，照護疾病的經驗和治療方針的不確定，政策滾動式調整更造成感染管制規範頻繁的修改，每日都須重新學習新的政策和動線，讓醫療人員備感壓力[6]。另外，Zhang 等的調查也指出，新興傳染病期間，醫療人員輪班制度的改變、工作時間比以往時間還要長，尤其在隔離病房工作的醫護人員更是如此，也是造成醫護人員心理狀況產生改變的原因之一[16]。

面對新興傳染病的壓力因應策略

新興傳染病疫情期間，除了期望醫護人員擁有自我犧牲奉獻及職業責任感外，醫療單位應成立專責傳染病防治小組，負責對醫院員工進行感染預防教育，並擔任醫院與政府機關公共衛生的聯繫窗口，政策宣導須即時且多元[5,7,8]。另外，應有儲備醫療物資計畫，包括手套、口罩、隔離衣等個人防護用具、篩檢試劑等，確保醫療設備的品質，並依不同單位的醫療需求、使用量穩定提供[5,7,8]。

在個人支持方面，醫療人員休息期間應為其提供食物及其他日常用品，醫院應為擔心感染家人的員工提供住宿、設置工作休息區、提供適當的休閒活動或課程，例如瑜珈、激勵

課程等，並讓員工與家人保持聯繫以減輕壓力[5,7,8]。社會方面需關注媒體對醫護人員的描述，提供正面有意義的形象及正確的疾病觀念和資訊，盡量減少汙名化和歧視的詞語出現[7,13]。

醫院主管機關需要與醫護人員有一個暢通的溝通管道、提供有關傳染病的培訓和教育、明確的感染管制程序及動線[7,13,17]，可以確保護理人員安全並減輕他們對被感染的恐懼。另外在安排工作職責和工作時間應該考慮員工的狀況及臨床需求，重新佈署隔離病房的設備和人力資源，員工須為自願性的，並進行適當的輪班工作及定期休息，也應啟動交叉訓練及支援的機制，舒緩護理人員的壓力[7,8,13]。醫療團隊間的支持系統相對重要，醫院可建立醫療援助平台，提供醫護人員討論他們所面臨壓力的想法和機會，成立支持性團隊，依提出工作場所適應的相關建議進行修正，並積極認可員工的努力[5,7,8,17]，利用同儕間的鼓勵和支持，互相分擔並相互保護，保有團隊精神[7,9]。

新興傳染病的流行對於醫護人員產生了重大的心理影響，突顯了適當的心理支持和介入措施格外重要，以維護醫療人員的健康和安全[5,17]。醫院端可由精神科團隊定期提供全面的身心狀況評估，專業的心理支持有助於醫療人員的心理健康[5,12,18]。

表一 醫護人員面對新興傳染病的社會心理衝擊相關文獻

作者	樣本數/地點	研究方式	影響因素	心理主要結果
Shaukat 等 (2020) [5]	10 篇文章納入審查 (Cross-sectional study 6 篇、Interventional study 2 篇、Retrospective cohort study 1 篇及 Case series 1 篇)，共收案 5,140 位醫療工作者	系統性回顧	結果與 COVID-19 相關的風險因素包括高風險工作部門，如收治傳染病及肺炎等，確診的家庭成員，手部衛生不確實與患者接觸前後手部衛生欠佳、PPE 使用不當、與患者密切接觸 (≥ 12 次/天)、每日接觸時間 (≥ 15 小時)、無保護的暴露、社會中斷、感到脆弱、害怕將傳染病傳染給家人和親人。	醫護人員經歷了高度的抑鬱、焦慮、失眠和痛苦。女性醫護人員和護理師受到的影響尤為嚴重。23.04% 醫護人員有心理問題，包括 23~44% 焦慮、27.4~71% 壓力障礙、50.4% 憂鬱症、34% 失眠。
Hummel 等 (2021) [6]	樣本共 609 位 (由 189 名醫生、165 名護士和 255 名非醫護人員組成)/歐洲	橫斷式研究	醫護人員的壓力源是「不確定流行病何時會得到控制」、「擔心將 COVID-19 傳染給家人」、「擔心院內傳播」和「感染控制程序的頻繁修改」。	結果發現 65% 醫護人員有輕度的憂鬱症；63% 有輕度焦慮；59% 有輕度壓力和 27% 有重度壓力感。
Kisely 等 (2020) [7]	包括 SARS (37 篇)、MERS (7 篇)、伊波拉病毒感染 (3 篇)、COVID-19 (8 篇)、H1N1 新型流感 (3 篇) 及 H7N9 新型流感 (1 篇)	統合分析	心理困擾的危險因素包括年齡較小、有撫養子女的父母或有家庭成員為確診個案。更長的隔離期、缺乏實際支持和污名也是原因之一。	與確診個案接觸的醫療人員在急性或創傷後壓力風險 (odds ratio 1.71；95% 信賴區間 1.28 to 2.29) 和心理困擾 (1.74, 1.50 to 2.03) 均上升。
Pappa 等 (2020) [8]	13 篇研究/33,062 位健康照護工作者	系統性回顧	女性、護理人員、同事感染、家庭成員感染、防護措施、醫療暴力	結果發現 12 篇研究發現焦慮 (Anxiety) 盛行率約 23.21%，10 篇研究指出憂鬱 (Depression) 盛行率約 22.8%，5 篇研究發現失眠 (Insomnia) 盛行率約 34.32%

Spoorthy 等 (2020) [12]	2020 年 1 月至 2020 年 4 月共有 23 篇相關文獻，評讀 6 篇	系統性回顧	女性並擁有中級職稱、年齡較小、擔心感染家人、擔心自我安全、病人的死亡率、工作時間過長、缺乏個人防護裝備、同事的安全性、COVID-19 治療缺乏	性別、職業、年齡、工作地點、工作部門和心理變量等，如社會支持、自我效能感與醫護人員的壓力、焦慮、抑鬱症狀、失眠增加有關。越來越多的證據表明 COVID-19 可能是造成 HCW 壓力的危險因素。
張 等 (2021) [13]	2020 年 1 月 23 日至 6 月 23 日，共訪談 8 位照顧過 COVID-19 確診之護理人員/臺灣	質性訪談	1. 害怕疾病的未知及多變性。2. 擔心自身防護經驗不足。3. 擔心接觸時間長致增加感染風險。4. 擔心傳染給家人。5. 在照護遇到困難時，無法立即支援之無助感。6. 被汙名化。	
Sanghera 等 (2020) [15]	對 69,499 名受試者進行分析/納入 15 個國家 44 篇研究	系統性回顧	造成醫護人員沮喪的相關因素包括：疑似/確診 SARS-CoV-2、個人防護措施不足、年齡較小 (例如 < 35 歲) 和工作经验較少；造成焦慮的相關因素包括：個人防護措施不足、中低等職位、缺乏社會支持、對於 SARS 的知識不足等。直接接觸 SARS-CoV-2 患者是除職業倦怠外所有心理健康結果的最常見風險因素	憂鬱症 13.5~44.7%；焦慮 12.3~35.6%；急性壓力症 (ASD) 5.2~32.9%；創傷後壓力症候群 (PTSD) 7.4~37.4%；失眠 33.8~36.1%；職業倦怠 3.1~3.0%。
D U 等 (2020) [11]	醫護人員共 310 人/武漢	橫斷式研究	心理準備不足、缺乏自我效能、缺乏家人支持、睡眠質量差、缺乏 COVID-19 相關知識、家人或朋友感染 COVID-19、害怕自己和同事被感染	結果發現有 12.7% 和 20.1% 的醫護人員至少有輕度憂鬱症和焦慮症狀。超過一半的人 (59%) 有中度至重度的壓力。
Kang 等 (2020) [19]	994 位醫護人員/武漢	橫斷式研究	感染風險高、防護不足、過度勞累、沮喪、歧視、孤立、病人的負面情緒、與家人缺乏聯繫、精疲力竭	36.9% 有亞閾值心理健康障礙，34.4% 有輕度障礙，22.4% 有中度障礙，6.2% 有嚴重障礙

結語

新興傳染病對人們的威脅尚未解除，也影響醫療人員的職業態度及家庭生活，甚至導致許多醫療人員離開或計畫離開職場，故心理健康將是危機管理的一大重點。在面對新興傳染病，政府應提供正確完整的訊息及國家政策，醫療機關配合國家政策讓醫護人員清楚疾病的相關資訊及政策條例、有明確的溝通管道澄清疑慮、足夠的個人防護裝備、完善心理支持及獲得社會大眾的支持，讓醫護人員能安心於職場工作，協助病人早日康復。

參考文獻

- Morse SS: Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1995;1:7-15.
- World Health Organization (2022, March 12). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available <https://covid19.who.int/>
- 衛生福利部疾病管制署 (2022, 3 月 12 日)。新聞稿。臺灣衛生網路。摘自 <https://www.cdc.gov.tw/>。
- International Council of Nurses (2022, March 11). ICN Policy Brief_Nurse Shortage and Retention. 2021 The International Year of the Health and Care Worker and the COVID-19 Pandemic. Available <https://indd.adobe.com/view/ac3a9cbc-7413-4730-899d-4d823af23695>
- Shaukat N, Ali DM, Razzak J: Physical and mental health impacts of COVID-19 on healthcare workers: a scoping review. *Int J Emerg Med* 2020;13:40.
- Hummel S, Oetjen N, Du J, et al: Mental health among medical professionals during the COVID-19 pandemic in eight European countries: Cross-sectional Survey Study. *J Med Intern Res* 2021;23:e24983.
- Kisely S, Warren N, McMahon L, et al: Occurrence, prevention, and management of the psychological effects of emerging virus outbreaks on healthcare workers: rapid review and meta-analysis. *BMJ* 2020;369:m1642.
- Pappa S, Ntella V, Giannakas T, et al: Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2020;88:901-7.
- Fernandez R, Lord H, Halcomb E, et al: Implications for COVID-19: A systematic review of nurses' experiences of working in acute care hospital settings during a respiratory pandemic. *Int J Nurs Stud* 2020;111:103637.
- Sanghera J, Pattani N, Hashmi Y, et al: The impact of SARS-CoV-2 on the mental health of healthcare workers in a hospital setting-A Systematic Review. *J Occup Health* 2020;62:e12175.
- Du J, Dong L, Wang T, et al: Psychological symptoms among frontline healthcare workers during COVID-19 outbreak in Wuhan. *Gen Hosp Psychiatry* 2020;67:144-5.
- Spoorthy MS, Pratapa SK, Mahant S: Mental health problems faced by healthcare workers due to the COVID-19 pandemic-A review. *Asian J Psychiatr* 2020;51:102-19.
- 張佩茹，吳娟，李妙紋：負壓隔離病房護理人員照護 Covid-19 病人之壓力探討與因應措施。醫療品質雜誌 2021;15:76-80。
- Jalili M, Niroomand M, Hadavand F, et al: Burnout among healthcare professionals during COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. *Int Arch Occup Environ Health* 2021;94:1345-52.
- Sanghera J, Pattani N, Hashmi Y, et al: The impact of SARS-CoV-2 on the mental health of healthcare workers in a hospital setting-A Systematic Review. *J Occup Health* 2020;62:e12175.
- Zhang X, Jiang Z, Yuan X, et al: COVID-19 epidemic: a cross-sectional survey. *Int J Nurs Stud*. 2019;2020:103635.
- Arnetz JE, Goetz CM, Arnetz BB, et al: Nurse reports of stressful situations during the COVID-19 pandemic: qualitative analysis of survey responses. *Int J Environ Res Pub Health* 2020;17:8126.

18. Pan R, Zhang L, Pan J: The anxiety status of Chinese medical workers during the epidemic of COVID-19: A Meta-Analysis. *Psychiatry Investig* 2020;17:475-80.
19. Kang L, Li Y, Hu S, et al: The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry* 2020;7:e14.

Psychosocial Shock, Stress, and Coping Strategies among Healthcare Workers Managing Emerging Infectious Disease Cases

Chi-Yun Chang, Hui-Mei Huang

Department of Nursing, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan

Emerging infectious diseases (EID) first arose with sudden acute respiratory syndrome in 2003 and attracted public attention again in 2019 with the emergence of coronavirus disease 2019. Many comprehensive studies have confirmed that caring for patients with EID may have negative effects on healthcare workers, including depression, anxiety, insomnia, and emotional disorders, when proper support is not provided. Therefore, the early monitoring of the psychological status and provision of preventive care measures for healthcare workers are important. To avoid psychological pressure on healthcare workers providing medical care, medical units should provide open and transparent disease-related information, implement formal communication channels, provide sufficient personal protective equipment, and ensure complete psychological support. Moreover, less stigma and more support and care from the general public can reduce healthcare workers' psychological pressure.

Key words: Emerging infectious diseases, psychosocial shock, coping strategies

反向基因技術在腸病毒研究與疫苗之發展

劉家齊

財團法人國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所

前 言

許多微生物對人類會造成疾病，嚴重時導致死亡。綜觀人類的歷史上，相對比其他醫療的措施，疫苗接種有助於挽救更多生命。疫苗以非致病性的方式觸發人體的免疫反應，以減輕當病毒或細菌等病原體感染人體後所造成的影響[1]。在所有病原體中，其中以 RNA 病毒在複製繁殖過程中易產生許多變異株，因此容易出現突破性感染。如流感病毒 (influenza)、新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 等的大流行，RNA 病毒持續產生變異株，而每次以不同的變異株持續造成大眾的感染產生疾病，如此大大地增加醫療負荷與社會防疫的成本。造成疾病的病毒株可以用來發展診斷工具、開發和評估抗病毒藥物和疫苗，並建立適當的攻毒動物模型，但在新興疫情爆發的早期階段，衛生

機關和科學界是無法迅速獲得致病之病毒株。因此為研究新興 RNA 病毒與儘快發展抗病毒藥物與疫苗，研究人員藉由生物資訊資料庫與反向基因技術，從化學合成的 DNA 中去產生 RNA 病毒，便可展開相關研究，並進一步進行基因修飾和探討相關機制。以近期新型冠狀病毒的發展為例，其他國家研究人員在取得武漢株序列後，便利用反向基因技術在短時間內合成出新冠病毒株，迅速展開抗病毒藥物與疫苗之研發工作[2]。

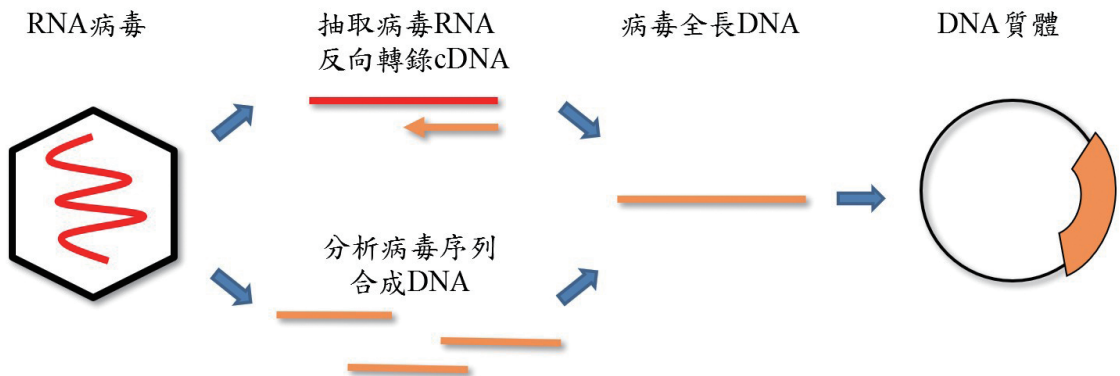
反向基因技術之原理

反向基因技術 (Reverse genetics technology) 是一種重要的分子生物學研究技術，研究人員能夠以基因工程編輯與操作特定核酸序列後送入細胞或生物體，使其造成的表型變化研究基因功能[2-9]。RNA 複製不像 DNA

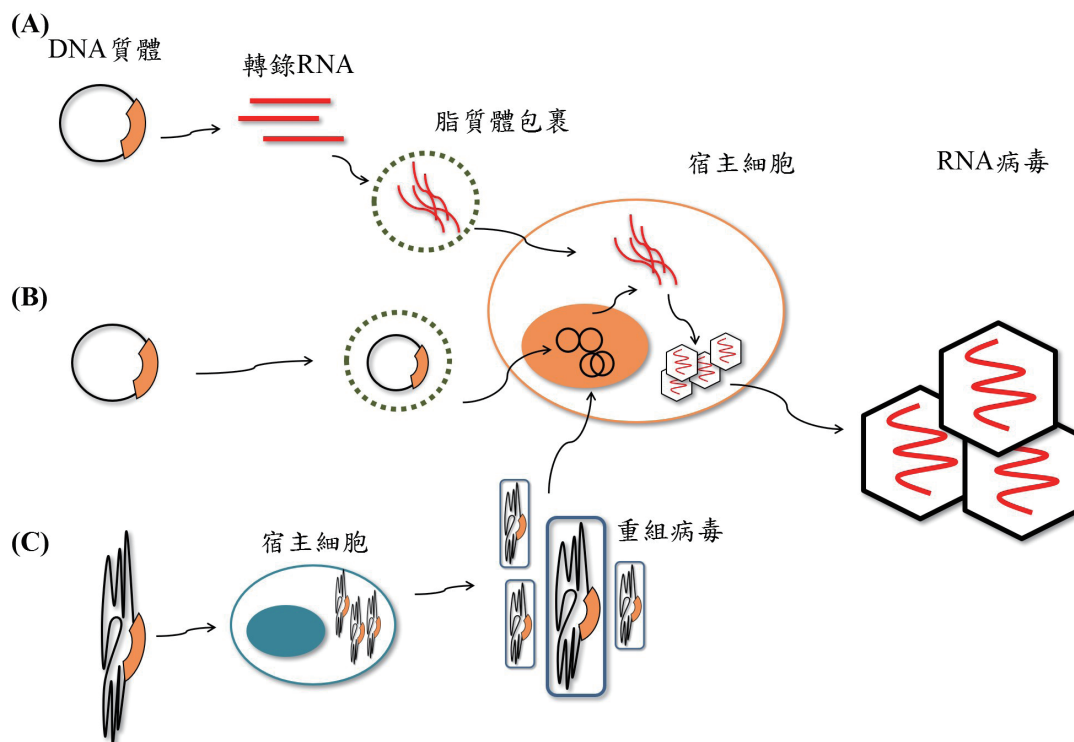
複製那樣具有校正能力，所以在複製過程中所產生的任何突變，只要對 RNA 病毒的生存沒有影響，便會被保留下來產生變異株。反轉基因技術在研究具感染威脅性之 RNA 病毒上，是將具傳染性 RNA 病毒的全長基因序列，先以反轉錄酶合成 cDNA 或是化學合成 DNA 組合後，構築在可複製的 DNA 質體上 (圖一)。研究人員在 DNA 質體上便可編輯操作病毒基因。當需要重組病毒時，再藉由 DNA 轉錄出 RNA 後或由 DNA 質體利用脂質體 (liposome) 包裹後再次送入細胞以重新產生病毒 (圖二)。大多數的研究都是先將 DNA 轉錄成 RNA，RNA 再經純化後送入宿主細胞重新生成病毒 (圖二A)。在這個方法中，全長病毒 DNA 位於噬菌體 T7 或 SP6 啟動子的下游，藉由 T7 或 SP6 RNA 聚合酶的轉錄，合成整個病毒 RNA 後送入宿主細胞。因此 RNA 聚合酶的酶活性轉錄效率、RNA 的穩定性與脂質體轉染效率是影響病毒

生成的可能因素。少數的研究則設計直接將 DNA 質體送入細胞重新生成病毒，減少中間的處理 RNA 步驟與風險 (圖二B)。在這個方法中，全長病毒 DNA 位於巨細胞病毒 (CMV) 或人類 RNA 聚合酶 I (human RNA polymerase I) 啟動子的下游，由宿主細胞自行轉錄病毒 RNA 後產生病毒。脂質體轉染效率將會是影響病毒生成的可能因素。最近已有研究人員利用昆蟲桿狀病毒載體，裝入欲研究的病毒全長重組桿狀病毒。先以昆蟲細胞製作出重組桿狀病毒，再去感染哺乳動物細胞，再重新生成欲研究的目標病毒 (圖二C)。在這個方法中，利用桿狀病毒載體產出重組桿狀病毒作為遞送系統，不使用脂質體包裹而是由重組桿狀病毒將目標病毒 DNA 送入細胞。這比前述其他方法，多出了製作重組桿狀病毒的過程。

至目前為止，已有許多對人類影響重大的病毒都已藉反向基因技術構築起可合成出病毒的 DNA 質體，



圖一 RNA 病毒的全長基因序列以反轉錄酶合成 cDNA 或分析病毒序列合成 DNA 構築 DNA 質體以利基因工程操作



圖二 具病毒的全長基因序列的 DNA 質體，藉由 (A) 從 DNA 轉錄出 RNA 後；或 (B) 由 DNA 質體利用脂質體包裹後；或 (C) 產生重組桿狀病毒再次送入細胞以重新產生病毒。

如：小兒麻痺病毒、登革熱病毒、麻疹、輪狀病毒、流感病毒、冠狀病毒等[2-9]。這些使用反向基因技術所合成之重組病毒，促進病毒研究與疫苗之發展。

反向基因技術產生重組腸病毒之研究

腸病毒屬於小 RNA 病毒科 (Picornaviridae) 為一群病毒的總稱，如：小兒麻痺病毒 (Poliovirus)、克

沙奇病毒 (Coxsackievirus) 含 A 型與 B 型、伊科病毒 (Echovirus) 及腸病毒 (Enterovirus) (68 型~) 等[10]。近年來依據基因序列重新歸類，分為人類腸病毒 A、B、C、D (Enterovirus A、B、C、D) 型。腸病毒屬病毒之遺傳物質為一條單鏈正股核糖核酸 (RNA)，基因大小約為 7,500 個鹼基對。由 VP1 至 VP4 四種病毒蛋白組成的外殼 (Capsid) 包覆遺傳物質，病毒型態以正二十面體組成[10]。當病毒進入細胞後，病毒的 RNA 被轉譯

出一條多蛋白分子，而 RNA 之前後未被轉譯的區域稱為 5'端與 3'端非轉譯區 (5'-UTR and 3'-UTR)。病毒多蛋白分子經特定病毒蛋白切割後，形成組成外殼的結構蛋白 VP0、VP1、VP3，以及非結構蛋白 2A、2B、2C、3A、3B、3C、3D。非結構蛋白對病毒複製過程中，進行多蛋白分子切割與遺傳物質複製…等重要功能。當包裹新合成的病毒遺傳物質形成病毒後，結構蛋白 VP0 將進一步被切割成 VP2 與 VP4。由於 RNA 病毒具高突變特性，每種腸病毒都有多種基因亞型[10,11]。

在小兒麻痺病毒經疫苗大量施打後接近根除的現代，近年來最讓人耳熟能詳的腸病毒是腸病毒 A71 型 (EV-A71)，幼童被感染後會出現手足口症的症狀，嚴重時造成重症或導致死亡[11]。自從台灣 1998 年的大流行造成重大傷害後，針對 EV-A71 的抗病毒藥物與疫苗便積極發展，而反向基因技術則對研究 EV-A71 有著重要的幫助。多年來以反向基因技術產生許多重組 EV-A71，使得 EV-A71 每個基因組片段的功能逐漸被揭露出來，其研究方向整理於表一。這些研究對於改進病毒生長、抗病毒藥物之篩選、建構載體技術與發展疫苗提供重要的資訊[9]。大部分實驗室先將 DNA 轉錄成 RNA 後送入細胞去生成病毒，少數實驗室則設計直接將 DNA 送入細胞去生成病毒，最新是設計昆蟲桿狀病毒載體送入細胞去生

成病毒。

現有的 EV-A71 疫苗株的發展，是從許多患者檢體中採集病毒，經動物試驗測試而篩選出來。實驗室以反轉基因技術將 EV-A71 疫苗株建構成 DNA 質體，未來可以不用再從患者檢體中採集病毒，而從 DNA 質體去生成腸病毒疫苗株之種源以避免外源性的污染[27]。也可從已公布之基因序列以合成的方式製造出病毒株，未來可因應新亞型病毒的流行而製備所需的疫苗株，以因應不可預期的疫情，保障民眾的健康與減輕醫療負荷。此外，此項技術已在建構其他血清型之腸病毒，未來可對這些病毒進行研究與解析其基因資訊後，將能加快其疫苗開發[9]。

未來展望

反向基因技術具有從已知的病毒基因組序列重新合成 DNA 並快速生成 RNA 病毒的優勢，避免了從臨床檢體取得分離株的困難。此外，構築病毒單一的 DNA 基因序列去生成 RNA 病毒，避免了 RNA 病毒的持續產生變異的類種 (quasispecies) 效應。此項技術對於研究突變點位影響病毒複製、毒力改變、病毒結構、耐藥性篩選、基因特性、疫苗生產、中和表位探討、免疫原性生成和攻毒動物模型建立上，提供許多重要的資訊。目前仍然有許多具威脅性的腸病毒亟待開發疫苗，對這些病毒進行研

表一 利用反向基因技術合成重組腸病毒 A71 型之相關研究

原型病毒株	啟動子	研究方向	參考文獻
BrCr-TR	T7	研究對溫度敏感性的突變株與活性減毒病毒株之研究。	[12]
HEV71-26M	T7	在小鼠模式中的毒力研究。	[13]
4643	T7	於 3D 蛋白 I251T 突變，增加病毒對溫度敏感性。	[14]
MP4			
EV71-6F	T7	探討在細胞培養中，重組病毒株之生長速度差異。	[15]
EV71-26M			
4643	CMV	於 5 端非轉譯區之研究，影響病毒轉譯和毒力。	[16]
237			
26M/AUS/4/99	T7	建構在 3D 蛋白之突變株，用於抗病毒藥物研究。	[17]
HeN09	T7	嵌入 GFP 構築重組病毒用於藥物篩選。	[18]
SHZH98	T7	建構 C4 基因亞型疫苗候選株	[19]
6F/AUS/6/99	T7	開發重疊和長距離 PCR 技術以構築病毒。	[20]
SDLY107	T7	探討鑑定 5 端非轉譯區影響了病毒的複製、致病性和毒力。	[21,22]
G082	T7	鑑定 VP1 中的數個胺基酸影響了病毒的產生。	[23]
5865/SIN/000009	CMV	開發了雙啟動子以增加病毒產量。	[24]
	T7		
G082	T7	建構在 3D 蛋白之突變株，用於抗病毒藥物研究。	[25]
306B	T7	腸病毒 A71 型與克沙奇 A16 型嵌合型二價疫苗之重組病毒	[26]
E59	CMV	建構 B4 基因亞型疫苗株	[27]
UH1	T7	研究在急性感染中，VP1 與 IgM 的交互作用。	[28]
695F C+1	T7	建構非馴化突變株發展乳鼠感染模式	[29]
BrCr	AcMNPV	發展重組桿狀病毒作為遞送系統	[30]
GFP-BrCr	T7		

(Modified from Fang & Liu. Expert Opin Drug Discov. 2022;17(1):27-39.)

究與解析其基因信息後，利用反向基因技術能加快疫苗開發。在疫苗的設計與製造上，也進入全球分工合作的模式，分別在不同國家進行測試、生

產、驗證與智慧學習的循環，以因應不可預期的全球疫情大流行，保障民眾的健康與減輕醫療負荷。

參考文獻

- Flemming A, Sadanand S, Barranco C, et al (2020): Nature Milestones in Vaccine. Nature portfolio. Available <https://www.nature.com/collections/hcajdajjj>
- Cockrell AS, Beall A, Yount B, et al: Efficient Reverse Genetic Systems for Rapid Genetic Manipulation of Emergent and Preemergent Infectious Coronaviruses. *Methods Mol Biol* 2017;1602:59-81.
- Thi Nhu Thao T, Labroussaa F, Ebert N, et al: Thiel V. Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform. *Nature* 2020;582:561-65.
- Racaniello VR, Baltimore D: Cloned poliovirus complementary DNA is infectious in mammalian cells. *Science* 1981;214:916-9.
- Pekosz A, He B, Lamb RA: Reverse genetics of negative-strand RNA viruses: closing the circle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:8804-6.
- Pugachev KV, Guirakhoo F, Trent DW, et al: Traditional and novel approaches to flavivirus vaccines. *Int J Parasitol* 2003;33:567-82.
- Webby RJ, Perez DR, Coleman JS, et al: Responsiveness to a pandemic alert: use of reverse genetics for rapid development of influenza vaccines. *Lancet* 2004;363:1099-103.
- Papa G, Burrone OR: Rotavirus reverse genetics: A tool for understanding virus biology. *Virus Res* 2021;305:198576.
- Fang CY, Liu CC: Novel strategies for the development of hand, foot, and mouth disease vaccines and antiviral therapies. *Expert Opin Drug Discov* 2022;17:27-39.
- Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, et al: Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. *Lancet Infect Dis* 2010;10:778-90.
- Fang CY, Liu CC: Recent development of enterovirus A vaccine candidates for the prevention of hand, foot, and mouth disease. *Expert Rev Vaccines* 2018;17:819-31.
- Arita M, Shimizu H, Nagata N, et al: Temperature-sensitive mutants of enterovirus 71 show attenuation in cynomolgus monkeys. *J Gen Virol* 2005;86:1391-401.
- Chua BH, Phuoktes P, Sanders SA, et al: The molecular basis of mouse adaptation by human enterovirus 71. *J Gen Virol* 2008;89:1622-32.
- Kung YH, Huang SW, Kuo PH, et al: Introduction of a strong temperature-sensitive phenotype into enterovirus 71 by altering an amino acid of virus 3D polymerase. *Virology* 2010;396:1-9.
- Phuoktes P, Chua BH, Sanders S, et al: Mapping genetic determinants of the cell-culture growth phenotype of enterovirus 71. *J Gen Virol* 2011;92:1380-90.
- Yeh MT, Wang SW, Yu CK, et al: A single nucleotide in stem loop II of 5'-untranslated region contributes to virulence of enterovirus 71 in mice. *PLoS One* 2011;6:e27082.
- Sadeghipour S, Bek EJ, McMinn PC: Ribavirin-resistant mutants of human enterovirus 71 express a high replication fidelity phenotype during growth in cell culture. *J Virol* 2013;87:1759-69.
- Shang B, Deng C, Ye H, et al: Development and characterization of a stable eGFP enterovirus 71 for antiviral screening. *Antiviral Res* 2013;97:198-205.
- Zhang YX, Wei T, Li XY, et al: Construction and characterization of an infectious cDNA clone of enterovirus type 71 subgenotype C4. *Virus Genes* 2013;47:235-43.
- Lazouskaya NV, Palombo EA, Poh CL, et al: Construction of an infectious cDNA clone of Enterovirus 71: insights into the factors ensuring experimental success. *J Virol Methods* 2014;197:67-76.
- Ma YW, Hao SB, Sun LL, et al: Construction and characterization of infectious cDNA clones of enterovirus 71 (EV71). *Virol Sin* 2015;30:305-8.
- Dong Z, Liu ZW, Chen R, et al: The untranslated regions of EV-A71 contribute to its pathogenicity and virulence. *Virus Res* 2019;263:55-63.
- Yuan S, Li G, Wang Y, et al: Identification of Positively Charged Residues in Enterovirus 71 Capsid Protein VP1 Essential for Production of Infectious Particles. *J Virol* 2015;90:741-52.
- Tan CW, Tee HK, Lee MH, et al: Enterovirus A71 DNA-Launched Infectious Clone as a Robust Reverse Genetic Tool. *PLoS One* 2016;11:e0162771.
- Wang Y, Li G, Yuan S, et al: In Vitro Assessment

- of Combinations of Enterovirus Inhibitors against Enterovirus 71. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:5357-67.
26. Yang L, Liu Y, Li S, et al: A novel inactivated enterovirus 71 vaccine can elicit cross-protective immunity against coxsackievirus A16 in mice. *Vaccine* 2016;34:5938-45.
27. Yang YT, Chow YH, Hsiao KN, et al: Development of a full-length cDNA-derived enterovirus A71 vaccine candidate using reverse genetics technology. *Antiviral Res* 2016;132:225-32.
28. NikNadia N, Tan CW, Ong KC, et al: Identification and characterization of neutralization epitopes at VP2 and VP1 of enterovirus A71. *J Med Virol* 2018;90:1164-67.
29. Zhang H, Song Z, Zou J, et al: An infectious clone of enterovirus 71 (EV71) that is capable of infecting neonatal immune competent mice without adaptive mutations. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:427-38.
30. Lu B, Tang Q, Wang Q, et al: Recovery Infectious Enterovirus 71 by Bac-to-Bac Expression System in vitro and in vivo. *Front Microbiol* 2022;13:825111.

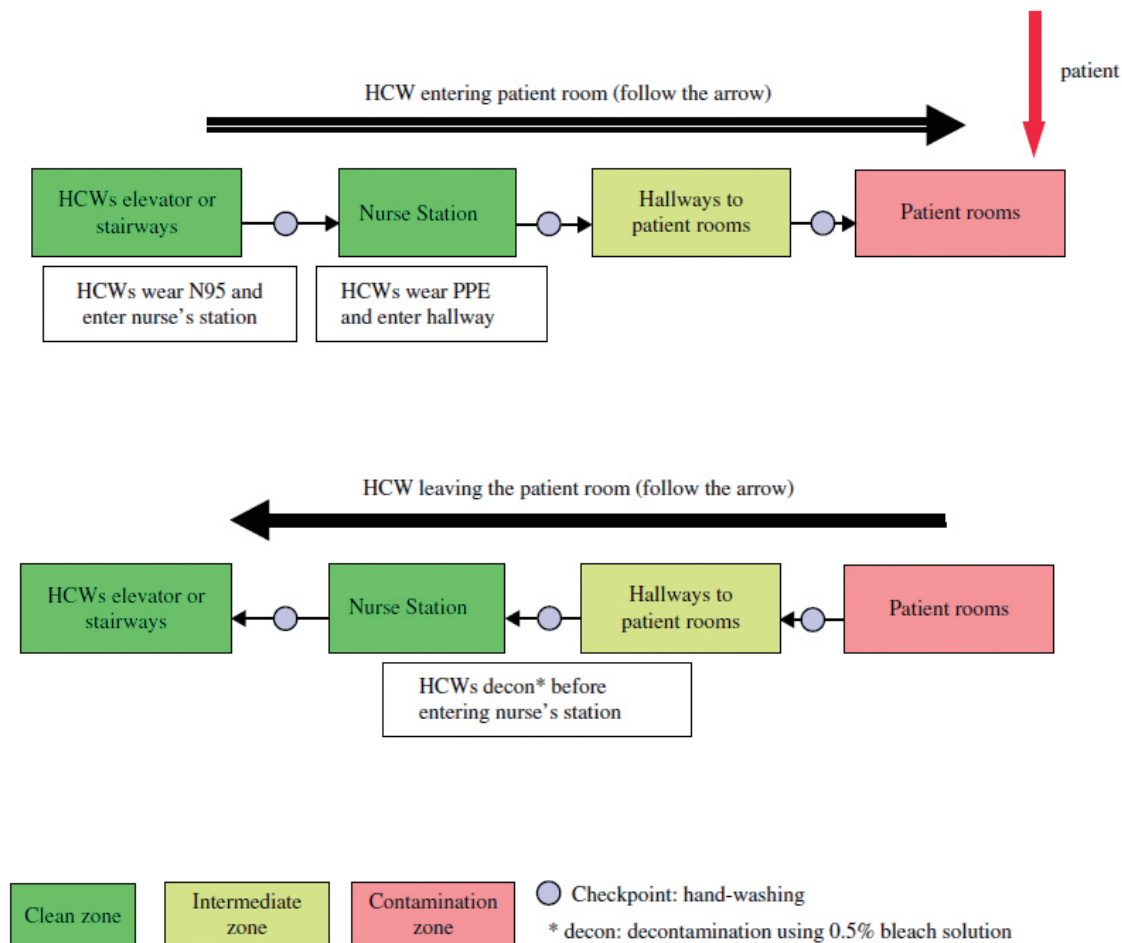
動線管制在防治 COVID-19 疫情之重要性

【臺中榮民總醫院 陳澄淳/黃惠美/施智源 摘評】

近年來陸續發生新興傳染病，包括嚴重急性呼吸道症候群 (severe acute respiratory syndrome, SARS)、A 型 H5N1 流感 (Influenza A, H5N1)、中東呼吸症候群冠狀病毒感染症 (Middle East Respiratory Syndrome, MERS)、伊波拉病毒感染 (Ebola)，乃致在 2019 年出現 Coronavirus disease (COVID-19)，因此防治政策的擬定、演練，以防範病人或工作人員發生醫療照護相關感染，是醫療院所必須面對的課題。在眾多的 COVID-19 疫情防治措施，首重決戰境外移入，醫療院所也應建立篩檢機制，將疑似個案阻絕於院外，以避免院內感染的發生。

Yen 等人在 2010 年提出的動線管制組合措施，包括設置急診戶外及各入口體溫篩檢站、將 SARS 病人分流、病人和工作人員各有入口和通道、在不同風險區間的查檢點設置手部衛生設備 (圖一) [1]。在 2020 年，Yen 及 Schwartz 等人鑒於曾發生的

中東呼吸症候群冠狀病毒感染症、H1N1、伊波拉病毒及冠狀病毒群聚感染，不僅會在接觸過程中經由飛沫、接觸散播，也可能經由媒介物，例如病床圍簾、公共廁所設備或在擁擠的候診空間造成醫療機構及社區內感染，加上 COVID-19 會無症狀感染、對 ACE2 接受器高親和力導致高傳染力、偽陰性及潛伏期超過 22 天的特性，另提出加強版的動線管制組合，所做的修正包括：(1) 依據檢驗、症狀和旅遊史的風險設置不同的戶外篩檢站。(2) 設置明確的隔離病房，在清潔區 (護理站) 和污染區 (隔離病室) 之間設置緩衝區，在緩衝區設置檢疫病房，安置在戶外篩檢到的非典型症狀或未確診的病人，觀察到潛伏期結束，各區的工作人員不交叉。(3) 在各查檢點和公共區域如電梯口設置乾洗手設備，進入醫院前，所有訪客和工作人員要戴口罩和消毒手部，輔以加強環境清潔、消毒，以阻斷社區到醫院的傳播[2,3]。當工作

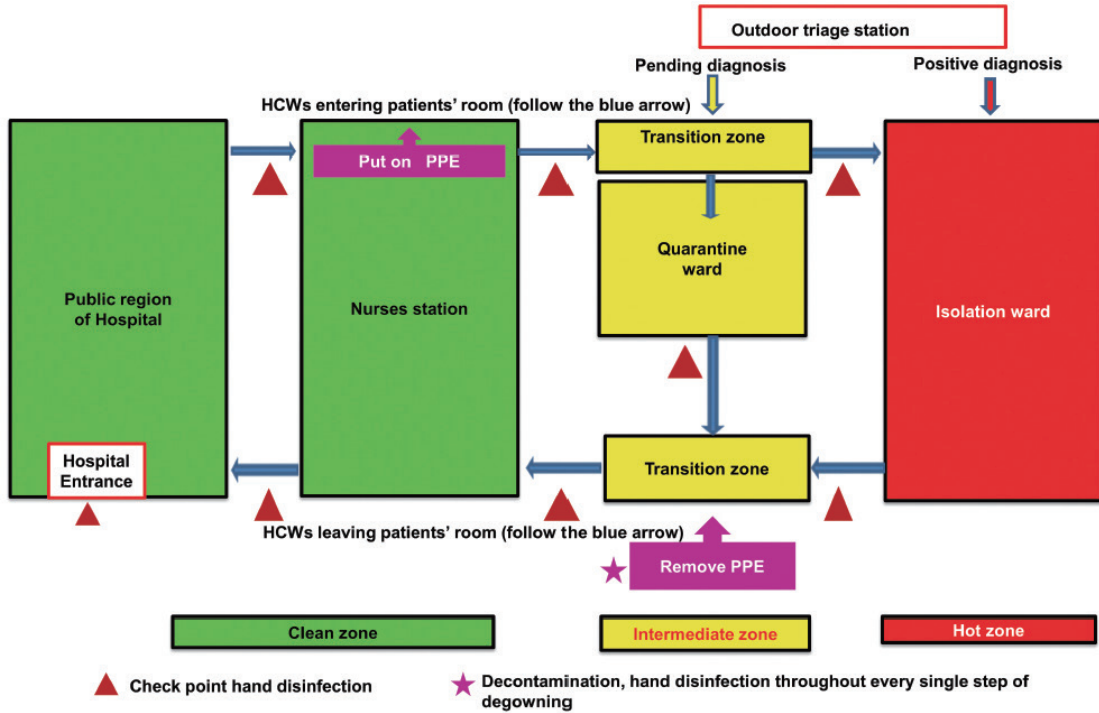


圖一 動線管制組合[1]

人員從污染區移動到清潔區前，應在緩衝區去污及脫除防護裝備，並在各風險區之間進行手部消毒。當工作人員從清潔區到檢疫病房前，必須穿戴防護裝備，從檢疫病房到隔離病房前，必須在緩衝區脫除防護裝備、進行手部消毒後，再回到清潔區穿戴清潔的防護裝備後，再經緩衝區到隔離病房。每一區門板要標示，利用紅黃綠地線標示清潔區、緩衝區和污染

區。每一區以明顯的海報說明此區要遵從的步驟。輔以每天清潔消毒清潔區、緩衝區，污染區僅在有肉眼明顯體液汙染時，再進行環境清潔消毒(圖二)[2,4]。

在 2020 年 3 月，臺灣應用加強版動線管制組合證實可以阻斷經飛沫、接觸和媒介物傳播途徑、社區-醫院-社區、長照機構內 COVID-19 的傳播循環。加強版動線管制組合也



圖二 加強版動線管制組合[4]

被成功的應用在美國、英國的醫院，即便照顧 COVID-19 重症病人，也可以達到工作人員零感染的發生。長照機構在應用上，甚至可以依照需求彈性劃分風險區的設置。英國老年醫學協會、照護品質委員會、國家安養機構的政策均採用加強版動線管制組合或將其納入指引。世界衛生組織歐洲區域也參考 Fewster 等人的加強版動線管制組合模式，強調限制訪客、入安養機構前篩檢、設置不同的照護路線、劃定清楚的風險區、環境清潔及空調工程控制[3]。

除了醫療機構的動線管制外，

社區也可以採行動線管制來控制疫情，中國湖北省武漢市在 2019 年發現嚴重特殊傳染性肺炎，之後逐漸散播到多個城市，Lin 等應用計量經濟學的公式評估變項間的因果關係，以探討動線管制和社交距離在預防 COVID-19 的效果。動線管制包括管制城市間乘客的交流和大眾運輸；社交距離包括關閉公共場所、封閉社區、從湖北省返回後及接觸確診個案後要檢疫或隔離 14 天。研究資料包含自 2020 年 1 月 1 日至 2 月 10 日期間中國 279 個縣市的資料，結果顯示無論有無考量人口密度、醫療床位數

和距離，動線管制和社交距離都可以顯著降低累計個案成長率，且動線管制的預防效果較社交距離好，動線管制和社交距離二者併用可以更有效的預防疾病的傳播。另外，根據疫情的嚴重度，將中國的城市分為高度、中度和低度風險區域，確診個案數低於某特定日期確診個案數的 30% 定義為低風險區域；30~60% 為中度風險區域；高於 60% 是高風險區域，分別估計防治措施的效果，結果顯示動線管制施行於高風險區域有最好的效果，接著是中度風險區域，然而在低度風險區域沒有效果[4,5]。

藉由文獻回顧，Girum 等探討社交距離、居家不外出、旅遊限制和封城的實證，以瞭解最佳的行動，在篩檢出的 25 篇研究，結果顯示在管制動線相關的旅遊限制和封城措施，可以避免 70.5% 確診個案、病例倍增的天數從 2 天拉長到 4 天、降低 80% 的接觸、降低 R0 值及降低 91.14% 的確診個案[6]。

【譯者評】擔心感染風險是急診工作人員發生憂鬱和焦慮的因素[7]，文獻指出比起在 SARS 一般病房照顧病人，在設計良好的結構化 SARS 重症加護單位照顧嚴重度較高的病人，護理人員的適應力一樣好或甚至表現更好[8]。動線管制應用物理性屏障，隔離污染源，並引導工作人員在不同的風險區正確執行防護用具穿脫、手部衛生，避免交叉污染。

以 COVID-19 而言，除了要隔離確診病人外，尚有返台居家檢疫及密切接觸者也需要居家隔離，或是處於潛伏期，或具症狀但檢驗偽陰性之疑似病人，都需要和一般病人分流，加強版的動線管制設置緩衝區，可以安置上述有感染風險的病人，也能夠提升醫療照護的效率和安全性。動線管制也可以應用於社區、城市、甚至國境之間，有效預防院內感染及疫情熱區確診個案的發生。硬體的環境設計在眾多疫情的防治措施中，佔有非常重要的地位，臺灣在 SARS 疫情後，動線管制即列為醫院評鑑查核的評量項目，歷經多次新興傳染病疫情的歷練，期待未來的動線規畫日益成熟、精進。

參考文獻

1. Yen MY, Lin YE, Lee CH, et al: Interrupting COVID-19 transmission by implementing enhanced traffic control bundling: Implications for global prevention and control efforts. *J Microbiol Immun Infect* 2020;53:377-80.
2. Yen MY, Schwartz J, Chen SY, et al: Taiwan's traffic control bundle and the elimination of nosocomial severe acute respiratory syndrome among healthcare workers. *J Hosp Infect* 2011;77:332-7.
3. Yen MY, Schwartz J, Shih CL: Seventeen years after first implementation of traffic control bundling. *J Microbiol Immun Infect* 2021;54:1-3.
4. Schwartz J, King CC, Yen MY: Protecting healthcare workers during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak: lessons from Taiwan's severe acute respiratory syndrome response. *Clin Infect Dis*. 2020;71:858-60.
5. Lin S, Lin R, Yan N, et al: Traffic control and social distancing evidence from COVID-19 in

- China. PLoS ONE 2021;16:e0252300. Available <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252300>
6. Girum T, Lentiro K, Geremew M, et al: Optimal strategies for COVID-19 prevention from global evidence achieved through social distancing, stay at home, travel restriction and lockdown: a systematic review. Archives of Public Health 2021;79:150. Available <https://doi.org/10.1186/s13690-021-00663-8>
 7. Th'ng F, Rao KA, Ge L, et al: A one-year longitudinal study: changes in depression and anxiety in frontline emergency department healthcare workers in the COVID-19 pandemic. Int. J. Environ Res Public Health 2021;18:11228. <https://doi.org/10.3390/ijerph182111228>
 8. Su TP, Lien TC, Yang CY, et al: Prevalence of psychiatric morbidity and psychological adaptation of the nurses in a structured SARS caring unit during outbreak: A prospective and periodic assessment study in Taiwan. J Psychiatric Res 2007;41:119-30.

不容忽視的黴菌病— 台灣與美國黴菌疾病之數據分析

【國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所台灣黴菌實驗中心
鍾佩蓉/曾國鑒/陳盈之/羅秀容 摘評】

至今，黴菌病原體對人類健康、糧食生物安全和生態系統構成了嚴重威脅，但卻很少有人意識到已超過 3 億人受黴菌相關疾病所苦，且每年有 160 萬人因黴菌而死亡。從相對輕微的皮膚和粘膜疾病到影響多個器官的嚴重、危及生命的感染，若延誤治療診斷黃金期可能導致患者預後不佳，繼而造成醫療保健系統相當大的經濟負擔[1]。以下內容結合台灣健康保險研究數據庫及美國大型保險索賠資料庫的數據說明黴菌疾病在不同國家/地區帶來的影響。

由於台灣的國民健康保險於 1995 年推出，幾乎涵蓋所有人口 (99.6%)，並與台灣 90% 以上的醫院和診所的醫療保健者簽訂合約。研究團隊從 2013 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日在 NHIRD (健康保險研究數據庫) 登記的總人口 (住院和門診設置) 中以三分之一的抽樣比例隨機選擇作為患者組成。經使用 NHIRD

全面估計國家層面各種黴菌疾病在全國人口以及不同患者群體中的負擔。作者在 2013 年數據中發現超過 80,000 起事件病例，其中大多數是由念珠菌引起的表皮感染，其中包括 45,291 例外陰陰道念珠菌病 (477 例/10 萬成年女性) 和 21,066 例口腔念珠菌病或鵝口瘡 (90 例/10 萬人)。此外，也發現可能威脅生命的黴菌疾病是肺囊蟲肺炎 (1,251 例，5.35 例/10 萬人)、全身性或播散性念珠菌血症 (861 例，3.68 例/10 萬人)、麴菌症 (567 例，2.43 例/10 萬人) 和隱球菌腦膜炎 (1.04 例/10 萬人)。在 2013 年的 22,270 名 HIV 感染者中，最常引起的致病黴菌疾病是肺囊蟲肺炎 (28.3 例/1,000 HIV 感染者)，口腔念珠菌病或鵝口瘡 (17.6 例/1,000 例)，食道念珠菌病 (6.06 例/1,000 例)、隱球菌腦膜炎 (2.29 例/1,000 例)、全身性念珠菌病 (1.1 例/1,000 例) 和麴菌症 (0.4 例/1,000 例)。在 HIV 患者

中，這些黴菌疾病的發病率遠高於全體發病率。

在各種黴菌疾病中，最常見的是念珠菌病，45,291 例外陰陰道念珠菌病中，有 9,363 例復發了 4 次或以上 (98 例/10 萬成年女性)，861 例系統性念珠菌病患者中，42.9% 為癌症患者、39.4% 為 ICU 患者；在 1,251 例肺囊蟲肺炎 (PCP) 患者中，50.4% 為 HIV 感染患者、24.9% 為 ICU 出院患者，在 378 名癌症患者中，有 273 例為住院期間接受過免疫抑制治療的患者，未接受免疫抑制治療者有 105 人。567 例過敏性支氣管肺麴菌症以外的麴菌症中，癌症患者佔 38.6%、慢性肺病患者佔 23.8%，且有 18% 發生在 ICU 患者上；567 例麴菌症中，228 例被診斷為肺麴菌症，其中 44.7% 發生在癌症患者、32.9% 發生在慢性肺部疾病者，其中 60 名 (26.3%) 患者先前診斷為結核病。隱球菌腦膜炎有 243 例，21% 為 HIV 感染者、22.2% 為癌症患者 (表一)，22.2% 在 ICU 患者中，值得注意的是，19.8% 的人沒有任何潛在的合併

症；其他黴菌包含 66 例毛黴菌病病例 (0.28/10 萬人) 和 57 例組織胞漿菌病病例 (0.24/10 萬人) 以及少量的色素芽生菌病、孢子絲菌病和足菌腫病例 [2]。

為了深入了解美國黴菌疾病的負擔，作者利用大型保險索賠資料庫的數據及國家級出院數據和門診就診數據，估算與黴菌疾病相關的美國年度醫療費用總額 (表二)。作者發現美國在 2014 年發生了 75,055 次與黴菌疾病相關的住院治療和 8,993,230 次門診，導致總醫療費用超過 72 億美元。估算黴菌病住院總費用為 46 億美元，其中超過 18 億美元用於補充性醫療保險，16 億美元用於私人保險，5.91 億美元用於醫療補助人口。念珠菌感染 (26,735 人住院，總費用 14 億美元) 和麴菌感染 (14,820 人住院，總費用 12 億美元) 佔所有疾病住院人數最多且總費用最高。整體而言，念珠菌感染佔總費用的 84% 和住院的 48% 與侵襲性念珠菌病有關。每次住院的平均費用因支付來源而異，但毛黴菌病通

表一 2013 年台灣真菌病的估計年發病病例數、發生率和易感族群的發生率

	病例數	發生率 (每 10 萬人)	易感族群發生率 (%)				
			癌症	ICU	ICU 出院	HIV	慢性肺病
陰道念珠菌病	45,291	477	-	-	-	-	-
口腔念珠菌病	21,066	90	-	-	-	-	-
肺囊蟲肺炎	1,251	5.35	-	-	24.9%	50.4%	-
全身性念珠菌血症	861	3.68	42.9%	39.4%	-	-	-
麴菌症	567	2.43	38.6%	18%	-	-	23.8%
隱球菌腦膜炎	243	1.04	22.2%	-	-	21%	-

表二 美國估算的真菌病住院和門診總費用 (美元)

疾病	住院	門診	費用百分比
麴菌感染	1,221,559,161	33,274,501*	17%
芽生黴菌病	20,383,558	3,008,440*	0%
念珠菌感染	1,431,098,112	1,575,757,507	41%
球孢子菌病	186,323,486	12,132,656*	3%
隱球菌病	247,998,103	9,737,911*	4%
皮膚癬菌感染	19,060,529	802,373,326	11%
組織胞漿菌病	176,360,051	39,772,029	3%
肺孢子囊蟲肺炎	470,937,600	4,457,302*	7%
毛黴菌病	124,631,863	718,510*	2%
罕見和伺機性真菌	549,388,295	16,438,98	8%
其他和未指明的真菌	123,636,346	182,427,002*	4%
總和	4,571,377,104	2,680,098,168	100%

*費用計算基於 < 30 次 NAMCS/NHAMCS 就診或相對標準誤差 > 30%。

NAMCS: National Ambulatory Medical Care Survey

NHAMCS: National Hospital Ambulatory Medical Care Survey

常最高 (\$106,655~\$112,849)，其次為侵襲性念珠菌病 (\$64,723~\$153,090) 以及罕見的伺機性黴菌病 (\$49,463~\$131,823)。黴菌病門診費用估計為 27 億美元，其中 17 億美元用於補充性醫療保險 5.38 億美元用於私人保險，2.95 億美元用於醫療補助人口。超過一半的門診就診是皮膚癬菌感染 (4,981,444 次就診)，花費 8.21 億美元。3,639,037 次非侵入性念珠菌病門診就診，總費用近 21 億美元。其中，1,354,331 次 (37%) 就診為陰道念珠菌病 (總費用 3.68 億美元)，782,522 次 (22%) 為口腔念珠菌病 (總費用為 3.35 億美元)，792,057 次 (22%) 為未指明部位的念珠菌病。

其他和未指明的黴菌病 (n = 204,780 次) 就診的總門診費用為 1.82 億美元。對於所有支付來源，最高的平均就診費用是毛黴菌病 (\$1,382~4,437) 和食道念珠菌病 (\$708~1,812)，而皮膚癬菌感染的平均就診費用最低 (\$123~217)，陰道念珠菌病的費用也相對較低 (\$186~287) [3]。

這些研究結果證實，黴菌病的高發病率和死亡率對經濟和公共衛生造成了負擔。根據 2001 年台灣大學醫院院內感染監測顯示，由白色念珠菌引起的院內感染的額外費用高於金黃色葡萄球菌與大腸桿菌，額外費用分別為新台幣 144,154、75,785 與 51,002 [4]。近年的資料顯示念珠

菌引起的伺機性感染仍然是主要的健康和經濟負擔，例如 2013 年在 2,340 萬台灣人中診斷出超過 80,000 次黴菌病[2]，2014 年美國與黴菌疾病相關的醫療費用超過 70 億美元。此結果甚至低估了黴菌疾病相關的真实成本，因為並未包含確認黴菌診斷之前的非必要檢測、醫療程序和不當治療相關的成本，由此可知提高公眾、醫療保健意識與精準診斷治療可大幅降低醫療成本。例如早期預防高危患者的特定黴菌病，現有的策略包括半乳甘露聚糖檢測麴菌症和 β -D-葡聚糖和 T2 念珠菌檢測侵襲性念珠菌病與標準經驗策略相比，此類診斷策略將成本降低了 32%，並將經驗性抗黴菌藥物的使用降低了 11~14%。同樣地，隱球菌抗原血症（隱球菌感染的早期指標）的篩檢在美國並非常規進行，但針對 CD4 T 細胞數量低的 HIV 患者們能有效預防死亡並具有成本效益[3]。另外，ICD-11-CM，於 2018 年對黴菌病分類進行了廣泛的修訂，提供了更詳細的訊息有助於改進未來對黴菌疾病的管理分析[2]。

最後，黴菌耐藥性的威脅與日俱增成為了不容忽視的嚴重警訊，尤其針對麴菌和念珠菌的感染，其治療藥物的選擇逐漸限縮，我們需要更明智地使用抗黴菌藥物。此外，監測黴菌病發病率和抗黴菌藥物耐藥性的監測系統不足，也是一項重要課題。例如，世界衛生組織 (WHO) 關於抗菌素耐藥性監測 (Antimicrobial

Resistance Surveillance) 的全球報告，其黴菌的篇幅不到 10%，且用於監測和減少抗黴菌藥物耐藥性的資源有限，再者目前世界衛生組織沒有專門針對黴菌疾病的資助項目，全球少於 10 個國家有國家監測黴菌感染計畫；僅有不到 20 個國家有黴菌參考診斷實驗室。這些監測系統通常依賴於非營利性組織，例如全球黴菌感染行動基 (GAFFI)，讓新出現的黴菌威脅廣泛的讓研究界、資助者、媒體組織和公眾關注變得尤為重要，也迫切的需要資金來推進對黴菌發病機制和耐藥性的了解，開發新的診斷方法和抗黴菌策略，並改進監測感染和抗黴菌耐藥性的方法，期待有助於促進這一重要且被忽視的病原體群體的支持和進展[1]。

【譯者評】 相比於病毒與細菌，黴菌常常被認為是容易解決或治療的疾病，因而輕忽治療的重要性[1]。根據台灣院內感染監視資訊系統 (TNIS) 顯示，黴菌感染在院內感染的比例中逐年增加，特別是白色念珠菌感染，其在 ICU 感染的菌種中居高不下，由於抗黴菌藥物昂貴，住院時程長，故黴菌感染造成了醫療花費成本沉重的負擔。依據 2002~2018 年台灣酵母菌耐藥性監測計畫 (TSARYs) 白色念珠菌為最主要的分離菌種。雖然，白色念珠菌為最常見菌種，然而熱帶念珠菌對氟康唑卻有較高的抗藥性，我們發現 2014

年和 2018 年共有 9.2% 的熱帶念珠菌對氟康唑有抗藥性，唑類 (Azole) 藥物的濫用使得抗藥性黴菌的數量逐年增加，持續監測黴菌感染菌種的分布及如何快速且有效、正確的鑑定其病原菌種尤為重要[5]。近年來，有更多的研究學者投入了利用分子技術進行病原菌的分型及抗藥性機制的探討，盼能對於國內黴菌的流行病學的現況有更近一步的瞭解，也期待有助於解決抗藥性的問題。

參考文獻

1. Stop neglecting fungi. *Nat Microbiol* 2017;2:17120.
2. Huang YS, Denning DW, Shih SM, et al: Fungal Diseases in Taiwan-National Insurance Data and Estimation. *J Fungi (Basel)* 2019;5:78. doi: 10.3390/jof5030078.
3. Benedict K, Jackson BR, Chiller T, et al: Estimation of Direct Healthcare Costs of Fungal Diseases in the United States. *Clin Infect Dis* 2019;68:1791-7.
4. Sheng WH, Chie WC, Chen YC, et al: Impact of nosocomial infections on medical costs, hospital stay, and outcome in hospitalized patients. *J Formos Med Assoc* 2005;104:318-26.
5. Tseng KY, Liao YC, Chen FC, et al: A predominant genotype of azole-resistant *Candida tropicalis* clinical strains. *Lancet Microbe* 2022;3:e646.

感染控制雜誌投稿須知

- 一、本雜誌接受有關感染控制之稿件或投書，但以未曾刊登於其他學術雜誌為限。
- 二、本雜誌刊登之內容，分為特稿、原著、綜論、專欄、國內外新知、讀者園地、問與答等，特稿及專欄係由本雜誌編輯委員會(以下簡稱本會)邀約撰寫，對於投稿之稿件，本會有修改及取捨之權。
- 三、刊登之著作，其版權屬於本會，除商得本會之同意外，不得轉載於其他書刊或雜誌。
- 四、投稿時以中文為主，中文原著需附英文摘要，英文原著需附中文摘要；投稿本雜誌之稿件，建議以五千字內之文字簡明扼要撰寫。
- 五、原著應按摘要、前言、材料與方法、結果、討論、參考文獻之順序撰寫，其他文稿不需按此格式撰寫，但必須列出參考文獻。
- 六、原著應按下列順序分頁書寫：
 - 第一頁：包括題目、作者、研究單位、簡題(running title)、負責聯絡之著者姓名、地址及電話號碼。
 - 第二頁：摘要(中文以500字為限)，以一至五個加註中英對照之關鍵詞(key words)。第三頁之後：本文、誌謝、文獻、圖表及英文摘要(300字)。
- 七、中文稿應採用方格稿紙正楷從左到右橫寫：英文部份，一律用A4大小之紙以打字機繕打(或電腦打字)，行間距離為兩空格(double space)。中文稿之英文名及括弧內之英文對照，除專有名詞之第一字母及每句第一字母應大寫外，其餘一律小寫。
- 八、英文名詞如細菌名及藥物名稱等，於文中第一次出現時應用全名，並用括弧附註縮寫簡稱或學名，後文中再出現同一名稱時，應用縮寫簡稱。
- 九、除標題及圖號碼外，凡數字皆應以阿拉伯數字書寫。度量衡單位應使用國際單位系統符號，如cm、mm、 μm 、L、dL、mL、 μL 、kg、g、mg、 μg 、ng、kcal、 $^{\circ}\text{C}$ 、%等。
- 十、小數點之標示，除統計數值p值以小數點下三位表示，其他數值均以小數點下一位來呈現。
- 十一、表格(Tables)及插圖(illustrations)：
 - (1) 如有資料源自其他作者，須列出參考文獻。
 - (2) 每一圖表均在文中以鉛筆註記適當排印位置。
 - (3) 插圖說明：每一插圖須有完整的標題及說明。
- 十二、參考文獻按照引用之先後順序排列，在本文引用時，以阿拉伯數字括弧表示於引用處之後，如[5]。原著之參考文獻以二十五篇以內為原則，其餘稿件之參考文獻則以十篇以內為原則。
- 十三、參考文獻之書寫方式：作者為三名或三名以內全部列出，四名或四名以上時只列出前三名，其後加「等」或「et al」，英文姓名僅last name需全字母呈現，姓名其他部份用第一字母縮寫，且不加點不空格；起迄頁數重複部份不重寫；如105至108頁寫成「105-8」。
 - (1) 期刊——作者：篇名。期刊名稱出版年代；卷數：起迄頁數。(英文篇名僅首字第一個字母大寫)
 - (2) 書籍——作者：篇名。In：編者姓名，eds. 書名。版次ed. 出版地：出版商。出版年代：起迄頁數。(英文書名除介係詞外，每一字的第一個字母大寫)
 - (3) 網路——作者、(西元年、月、日)、主要題目、網站名稱、摘自網址。
- 範例：
 1. 王登鶴，王震宇，陳淑近等：疥瘡。感控雜誌2016;26:13-20。
(註：院內感染控制通訊1~3卷，請特別註明期數。例如1993;3(3):1-5)
 2. 行政院衛生署：臺灣地區流行性感冒病毒之簡介。疫情報導1995;11:240-5。
 3. 盧光舜：消毒學(第二版)。台北：南山堂出版社。1985:76-82。
 4. 行政院衛生署(1999, 9月29日)。心理衛生問題的災後處置策略：急性階段。台灣衛生網路。
摘自<http://www.doh.gov.tw/focus/921/88092906/html>。
 5. Rhoades ER, Ringrose R, Mohr JA, et al: Contamination of ultrasonic nebulization equipment with Gram-negative bacteria. Arch Intern Med 1971;127:228-32.
 6. Benenson AS: Control of Communicable Disease in Man. 5th ed. Washington, DC: American Public Health Association. 1990:235-8.
 7. Barry AL, Thornsberry C: Susceptibility tests: diffusion test procedures. In: Lennette EH, Balows A, Hausler WJ Jr, Shadomy HJ, eds. Manual of Clinical Microbiology. 4th.ed. Washington, DC: American Society for Microbiology. 1985: 978-87.
 8. Yang K P, Simms LM, & Yin J C (1999, August 3). Factors influencing nursingsensitive outcomes in Taiwanese nursing homes. Online Journal of Issues in Nursing. Available http://www.nursingworld.org/ojin/tpc7/tpc7_5.htm
- 十四、國內外新知內容包括國外論文概述及譯者評兩部份。論文概述主要以所引用之第一篇(至多到第二篇)文獻為主，內容無須標註參考文獻；譯者評則必須按順序列出參考文獻。
- 十五、投稿請寄：
 1. 請先行備妥投稿文章之電子檔(限WORD檔格式)並投稿聲明書及著作權讓與書(均必須含全部作者之簽名；限PDF格式)。
 2. 進入學會首頁，以會員身份登入後，點選頁面左側「感控雜誌投稿」進行線上投稿。
 3. 若投稿之共同作者中有非會員，須先加入會員或感控之友後方能參與投稿。
- 十六、社團法人台灣感染管制學會網址：www.nics.org.tw。

編者的話

臺灣新冠病毒變異株造成的疫情方興未艾，然而醫院其他感染症的治療及多重抗藥性菌種所造成的感染，仍是醫療機構必須面對的嚴峻挑戰。血流感染在疾管署 2022 年第 1 季區域級以上醫院加護病房醫療照護相關感染部位佔第一名，而屎腸球菌萬古黴素抗藥性逐年攀升，因此本期以疫情防治為主軸，另涵蓋降階治療應用於菌血症的成效探討及萬古黴素抗藥性屎腸菌群聚感染的處置。因應新冠病毒的疫情，也陸續探討通風程度、動線管制於疫情管制的應用及針對感染新冠病毒後常見侵襲性肺麴菌病的介紹，還包括在感控雜誌罕見有關醫療人員面對新興傳染病之社會心理衝擊、壓力及因應策略。另外，還介紹反向基因技術在腸病毒研究與疫苗之發展及台灣與美國黴菌疾病之數據分析，內容精彩可期。

本期內容全本共收錄原著兩篇、綜論三篇、國內、外新知二篇、專欄一篇，內容相當豐富。

兩篇原著中，原著主題一「中臺灣某區域教學醫院菌血症抗生素降階治療的成效分析」內容主要在於分析菌血症之病人，使用廣效性抗生素治療整個療程或者在檢驗報告出來對較窄效的抗生素有效時，降階抗生素，分析降階與未降階病人的存活率是否有差異，可作為菌血症治療之參考。

原著主題二「南台灣某教學醫院外科加護病房萬古黴素抗藥性屎腸菌群突發調查」主要分享某教學醫院加護病房醫護人員主動通報疑似 VRE 群突發，感染管制中心實地訪查，進行主動篩檢監測並同步加強相關感染管制措施處置，成功降低該單位 VRE 醫療照護相關感染感染密度的管制過程，可作為

多重抗藥性細菌群聚感染管制之參考。

三篇綜論，主題分別為「通風程度與 SARS-CoV-2 傳播之關聯」、「新冠病毒感染後侵襲性肺麴菌病」、「醫療人員面對新興傳染病之社會心理衝擊、壓力及因應策略」，此三篇內容分別陳述：整理現有文獻對於二氧化碳濃度與氣膠粒傳染途徑的關聯性分析，進而討論改善室內二氧化碳濃度作為指標監測以減少 SARS-CoV-2 的氣膠粒傳染；次篇為介紹新冠病毒感染後侵襲性肺麴菌病的流行病學、致病機轉、診斷及治療；最後一篇為綜整疫情對醫療人員心理影響之相關文獻、分享醫療人員面對新興傳染病的爆發其社會心理衝擊及因應策略。

二篇新知，主題分別為「動線管制在防治 COVID-19 疫情之重要性」、「不容忽視的黴菌病—台灣與美國黴菌疾病之數據分析」。首篇提供讀者有關動線管制的沿革及控制疫情的成效；次篇依據臺灣健康保險研究數據庫及美國大型保險索賠資料庫，分析黴菌疾病好發部位、高風險族群及其所造成的費用負擔。

一篇專欄主題為「反向基因技術在腸病毒研究與疫苗之發展」，為介紹研究人員藉由生物資訊資料庫與反向基因技術，從化學合成的 DNA 中去產生 RNA 病毒，進一步進行基因修飾和探討相關機制，以便在短時間內合成出新的病毒株，迅速展開抗病毒藥物與疫苗之研發工作。

感染控制雜誌 Infection Control Journal

雙月刊

編者：衛生福利部疾病管制署、社團法人台灣感染管制學會

編輯顧問：周志浩、莊人祥、羅一鈞、石崇良、藍忠孚、許清曉、張上淳、
衛生福利部傳染病防治諮詢會「感染控制組」

總編輯：盛望徽

副總編輯：黃高彬、黃玉成

編輯委員：王復德、王梨容、李聰明、李桂珠、李南瑤、林明儒、
邱連昭、洪靖慈、柯金美、胡伯賢、施智源、姜秀子、
孫淑美、許松等、張育菁、梁惠雲、陳巧慧、陳志榮、
陳昶華、陳彥旭、陳滢淳、湯宏仁、楊雅頌、詹明錦、
葉竹君、劉建衛、蔡宏津、鄭舒倬、賴惠雯、顏慕庸
(依姓氏筆畫排列)

本期編輯醫院：台中榮民總醫院

本期執行編輯：施智源、陳滢淳

助理編輯：張欣薇

出版機關：衛生福利部疾病管制署、社團法人台灣感染管制學會

地址：臺北市中正區林森南路6號、臺北市忠孝東路二段100號10樓-4

電話：02-23959825、02-23224683

網址：www.cdc.gov.tw、www.nics.gov.tw

出版年月：2022年10月

創刊年月：1990年12月

請尊重智慧財產權，欲利用內容者，須徵求本署同意書面授權



防疫視同作戰·團結專精實幹

ISSN : 1727-3269



9 771727 326001
GPN: 2009200952