ISSN：1727-3269
DOI：10.6526/ICJ

感染控制雜誌

雙月刊 第32卷 第3期 中華民國111年6月

Infection Control Journal Vol.32 No.3, June, 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

ISSN:1727-3269

本期內容

原著

台灣北部某醫學中心呼吸照護病房 COVID-19 群聚事件調查及處置經驗：利用 RT-PCR 檢測和集中安置感染控制進行嚴密監測 ····· 陳泰宏等 ···· 141

奈米技術防疫護膜應用於某醫院電梯環境之潔淨確效研究 ····· 張蕙蘭等 ···· 154

綜論

防治多重抗藥性細菌的後抗生素時代—單株抗體治療策略 ····· 江明憲等 ···· 169

愛滋病毒感染者使用抗病毒藥物抑制失敗後治療藥物之選擇 ····· 林德宇等 ···· 179

鮑氏不動桿菌的生存之道 ····· 陳星宇等 ···· 190

國內外新知

在 COVID-19 疫情之下：探討具碳青黴烯抗藥性克雷伯氏肺炎菌與 COVID-19 病程之間的關聯性 ····· 199

分析碳青黴烯抗藥性腸桿菌傳遞至醫療照護工作者手套與隔離衣之危險因子 ····· 203

長照機構 COVID-19 感染者入院時即合併高比率 MDRO 菌血症 ····· 206

探討運用 UV-C 在消毒抗藥性菌株汙染後環境之成效 ····· 209

首例在治療病患過程中分離出對 amphotericin B 具高抗藥性之耳念珠菌並發現其作用機制 ····· 212

編者的話 ····· 215

版權頁 ····· 封底

台灣北部某醫學中心呼吸照護病房 COVID-19 群聚事件調查及處置經驗：利用 RT-PCR 檢測和集中安置感染控制進行嚴密監測

陳泰宏[1,6] 鄭立廷[2] 黃坤崙[2] 潘玉玲[3] 李怡濃[3] 卓紫媃[4]
楊雅頌[1,4] 林雅萱[3] 商弘昇[5] 張峰義[1,7] 彭忠衍[2] 林永崇[1,7]

三軍總醫院 [1]感染科 [2]胸腔科 [3]護理部 [4]感染管制中心 [5]病理部檢驗科
國軍臺中總醫院 [6]內科部感染科
國防醫學中心 [7]微生物及免疫學研究所

2021 年 5 月北部某醫學中心呼吸照護病房發生包含病人及醫療相關工作人員的新型冠狀病毒感染 (COVID-19) 群聚事件，亦是台灣首次呼吸照護病房發生 COVID-19 的群聚事件。自 5 月 23 日至 6 月 15 日，確診病例 12 人 (病人 1 名、7 名陪病者、4 名照服員)。臨床表現除了發燒及上呼吸道感染症狀外，33% (4/12) 為無症狀確診者，增加控制疫情擴散的困難度。藉由即時鑑別出指標個案、全面篩檢與嚴密監測、及早的集中安置照護 (Cohorting care) 與隔離措施、落實手部衛生和個人防護裝備配戴與相關教育訓練、加強環境清消，使疫情於不關閉病房的情況下獲得控制。希望藉由此事件的經驗，作為長照機構或相關醫療單位日後因應 COVID-19 群聚事件發生時之參考。（**感控雜誌 2022:32:141-153**）

關鍵詞： COVID-19、群聚、呼吸照護病房、集中安置照護

民國 111 年 2 月 25 日受理
民國 111 年 3 月 21 日修正
民國 111 年 4 月 21 日接受刊載

通訊作者：林永崇
通訊地址：臺北市內湖區成功路二段325號
連絡電話：(02)87927257

DOI: 10.6526/ICJ.202206_32(3).0001

中華民國 111 年 6 月第三十二卷三期

前　言

2019 年 12 月在中國武漢報導首例感染新型冠狀病毒嚴重急性呼吸道症候群 (SARS-CoV-2) 的案例。它引起冠狀病毒-19 (COVID-19)，造成目前全球緊急的公共衛生情況[1-2]。世界衛生組織於 2020 年 3 月 11 日宣布 COVID-19 為大流行病[3]，影響幾乎世界所有的地區和國家，截至 2022 年 3 月為止，在全球造成超過 4.6 億的感染確診和 600 萬人死亡[4]，使得醫療保健系統不堪負荷。此病在美國專業護理設施和長期照護機構，都造成嚴重的擴散與群聚感染。根據美國疾病控制和預防中心 (Centers for Disease Control and Prevention) 的統計數據，截至 2022 年 2 月 10 日為止在美國的養老院及長照機構中大約有 942,792 個確診病例，進而導致 148,612 人死亡 (死亡率 15%) [5-8]。

2020 年，台灣透過政府適當的公共衛生政策、嚴格的邊境管制、詳細和完整的接觸者追蹤，以及強制隔離措施，快速地因應此 COVID-19 大流行。也因此確診病例和死亡人數相對較少。在 2021 年 5 月中旬，雙北地區 (臺北市、新北市) 陸續發生感染來源不明的病例及群聚事件，政府提升疫情警戒至第三級，加嚴、加大限制措施，以因應疫情擴大及防範大規模社區傳播的發生[9]。

台灣北部某醫學中心，於流行疫情期間負責 COVID-19 病人的治療，各單位設施包含呼吸照護病房 (Respiratory care ward, RCW)，都實施了一些預防感染的策略。首先，醫療人員每日檢查並評估所有病人及住民的健康狀況 (包含一般活動情況、食慾、體溫和相關的呼吸道及腸胃道症狀) [10]。第二，嚴格執行醫療人員及工作人員的手部衛生和監控外科口罩佩戴遵守的情況。第三，禁止一切不必要的探視，且所有病床病人都被間隔適當距離，工作人員每天進行 2 次嚴格的環境清理，並由感染管制人員定期監測，視情況調整或加強環境清消。最後，所有醫療及工作人員都被要求每天記錄並回報旅遊史、接觸史和是否有群聚情況[10]。

在醫療或健康照護相關單位產生的 COVID-19 群聚，往往會導致受影響的病房或甚至整個醫院關閉。在前述 COVID-19 傳播的預防策略下，2020年期間並無相關院內傳播或群聚感染的情況發生。第一例呼吸照護病房 (RCW) COVID-19 群聚事件發生在台灣北部某醫院之呼吸照護病房，而當時台灣的社區傳播情況亦正在加劇中。在此，我們藉由分析此一事件，在沒有關閉病房的情況下，提升嚴格的感染管制措施及醫療照護的質量，並成功防止疫情的擴散與進展。

材料與方法

一、背景介紹與研究設定

研究單位為北部 1,900 床之醫學

中心，包含 RCW 床數 40 床，為附近社區提供亞急性醫療、呼吸機依賴呼吸照護，以及長期照護的護理之家服務。大多數 RCW 病人都有潛在性復雜性的疾病，例如因慢性呼吸衰竭或阻塞性肺病，需要持續使用呼吸機氧氣支持的病人；他們通常行動不便或臥床，或患有末期腎臟疾病需透析治療、心血管疾病，並且有其他醫療需求，例如需靜脈注射藥物或抗生素治療。病人主要從重症加護中心和呼吸照護中心轉入。單位工作人員由 2 名呼吸治療師、1 名專科護理師、4 名清潔工、19 名陪病者、3 名服務人員、8 名照服員、2 名醫師和 20 名護理師組成。在這個 COVID-19 群聚感染的研究中，總共納入 39 名 RCW 的病人，且前瞻性地分析 SARS-CoV-2 RT-PCR 的檢測結果與個體的接觸史和呼吸道症狀的關係。此外，我們還探討此群聚事件和病房環境的關聯，包括樓層和房間位置。在這項研究中，與 COVID-19 確診病人在同一個房間被定義為「密切接觸」。

二、RCW 中首位 COVID-19 確診指標個案

第一個確診 COVID-19 的指標個案是一名 71 歲的照服員，她於 5 月 15 日至 21 日在 RCW 中服務和移轉病人。此期間與這位照服員同住並於某醫學中心擔任護理師的女兒因發燒於 5 月 21 日被疾病管制署證實為 COVID-19 確診者，而該名照服員則被列為居家隔離對象。2021 年 5 月 23 日該照服員出現咳嗽和肌肉痠痛到急診室就診，而即時的 RT-PCR 檢測也在當天證實確診。在確認感染後，感染管制中心立即介入，提供 RCW 採取相對應的感染管制措施，對病房內有接觸史、發燒或呼吸道症狀的病人密切監控，旨在評估和防止相關群聚的擴散。

由感染管制專家蒐集所有醫療病歷記錄數據，針對 RCW 中 COVID-19 群聚事件進行集中安置照護 (Cohorting care)，評估及比較病史、症狀和其他醫療層面。

三、檢體樣本蒐集和檢測

對 RCW 中的所有人員實施鼻咽拭子的 RT-PCR 檢驗。SARS-CoV-2 RT-PCR 檢測為針對套膜 (Envelope) 和 RNA 依賴性 RNA 聚合酶 (RNA-dependent RNA polymerase) 病毒基因進行。單一步驟即時反轉錄酶聚合酶連鎖反應 (One-step real-time RT-PCR) 使用先前設計的引物和探針序列，實驗程序和結果解釋已在先前描述[11]。簡言之，單一步驟即時反轉錄酶聚合酶連鎖反應在 Rotor-Gene Q real-time PCR 機器 (Qiagen, Hilden, Germany) 上進行，熱循環條件如下：在 50℃環境設定下進行反轉錄 10 分鐘後於 95℃設定下進行 2 分鐘，然後再經 95℃下 5 秒及 58℃下 30 秒進行 50 個循環[11]。

結　果

一、COVID-19 感染群聚調查

感染管制中心通報呼吸照護病房 COVID-19 確診病例後，立即對病人和工作人員進行接觸者追蹤、監測和篩檢。從 2021 年 5 月 24 日開始，前瞻性地評估和分析 RCW 中人員的 SARS-CoV-2 RT-PCR 檢測、接觸史和呼吸道症狀的結果。當日對 97 人進行首次廣泛性的 COVID-19 普篩，包含呼吸治療師、病人、專科護理師、清潔人員、陪病者、服務人員、照服員、醫生和護理師，在 5 月 24 日及 26日分別有 1 名陪病者確診。在 5 月 27 日對 88 人進行普篩後第一次採檢，結果發現 1 名病人、1 名陪病者和 1 名照服員檢測呈現陽性反應確診。該名需呼吸機氧氣供應支持的病人，後續移轉至醫院負壓隔離加護中心做治療。照服員和陪病者則移轉至 COVID-19 專責病房進行隔離與治療。在 5 月 29 日因 1 名照服員有發燒的症狀，進而對 12 名密切接觸者實施評估，並進行第二次採檢而篩檢出 1 名照服員確診，便立即將其移轉至專責病房隔離治療。5 月 30 日對 75 人進行第三次採檢，4 名陪病者和 1 名照服員陽性確診，立即安排至專責病房隔離治療。此外，我們觀察到陪病者的感染率較高 (7/12，58.3%)，因此，決定對其他 12 名未感染的陪病者實施在家隔離措施。病房病人的照護職責則轉由護理師代為執行。緊接著分別在 6 月 1 日、2 日針對 88 人實施採檢，顯示並無確診個案。後續於 6 月 4 日、5 日、8 日、10 日和 15 日進行的檢測結果亦均為陰性。感染個案監測結果統計表 (表一) 所示。

表一　感染個案監測結果統計表

	病房普篩		第一次採檢		第二次採檢		第三次採檢		第四次採檢		第五次採檢		第六次採檢		第七次採檢 (解隔前採檢)	
採檢日期	5/24 - 5/26 N=97		5/27 N=88		5/29 N=13		5/30 N=75		6/01 N=20		6/02 N=68		6/04 N=21		6/05 N=55		6/08 N=19		6/10 N=64		6/15 N=74	
	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性
呼吸治療師	2										2		2				2				2	
病人	39		38	1	2		36				36				36				35		35	
專科護理師	1		1		1		1		1		1		1				1		1		1	
清潔人員	4		3				3				4				1				1		1	
陪病者	17	2	15	1			10	4														
勤務人員	3		2				2				2		2		1		1		2		3	
照服員	7		5	1	3	1	8	1	4		6		3		8				10		10	
醫師	2		2				2				2				2				2		2	
護理師	20		19		6		8		15		15		13		7		15		13		20	
總計	95	2	85	3	12	1	70	5	20		68		21		55		19		64		74	

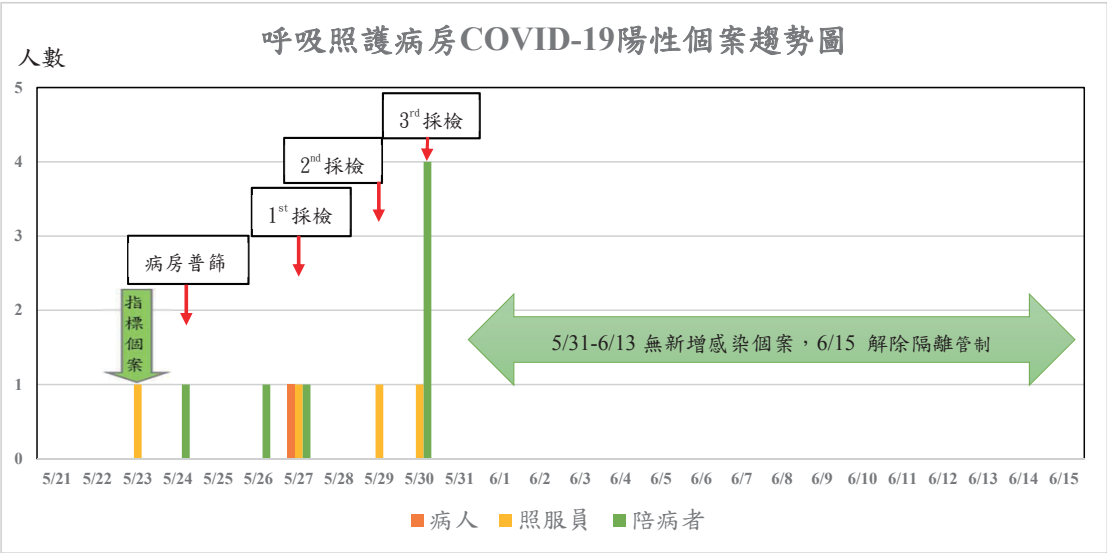
備註: 5月25日環境採檢32點，報告皆為陰性；5月31日環境採檢36點，報告皆為陰性

二、相關疫情調查與處置

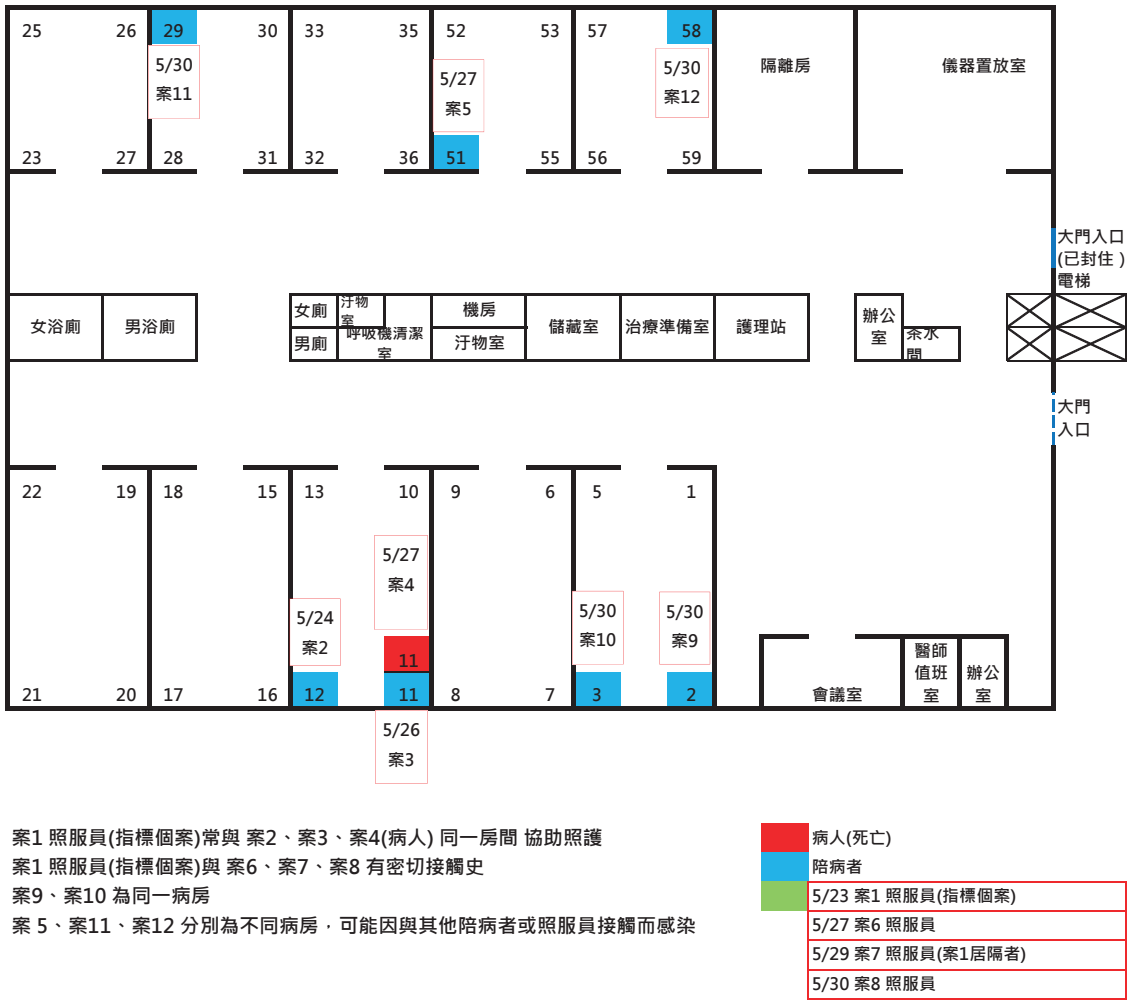
當照服員確認為首例 COVID-19 陽性病例後，RCW 的所有人員都進行 SARS-CoV-2 RT-PCR 的檢測。普篩及第一次採檢調查中，與指標個案 (案1) 常在同一房間的兩名陪病者 (案2、案3) 和一名病人 (案4) 皆檢測陽性確診；一名發燒的陪病者 (案5) 則住在不同房間。隨著此 5 例個案確診，定調 RCW 的群聚事件。群聚情況延續到 5 月 27 日至 30 日期間，3 名照服員 (案6-8) 曾與指標個案有密切接觸，但沒有出現呼吸道症狀。另有 4 名陪病者接受 PCR 檢測呈現陽性，其中有兩人住在同一房間 (案9，案10)、另兩人 (案11，案12) 則住在不同房間，這些陪病者皆出現呼吸道症狀。COVID-19 病例個案趨勢圖 (圖一)，而陽性病例及指標個案的病房位置 (圖二)。

病房採取嚴格的感管措施來控制病毒的傳播，對沒有直接接觸過確診 COVID-19 患者的病人，也沒有出現任何症狀的住院病人被納入集中安置照護。同時，與確診的 COVID-19 病人有直接接觸的住院病人被隔離至單人病室。在 5 月 23 日至 6 月 15 其間進行多次全面性的篩檢，以防止病毒的進一步擴散並阻斷無症狀傳播的可能性。指標個案確認後，針對呼吸治療師、病人、專科護理師、清潔工、陪病者、服務人員、照服員、醫師和護理師進行採檢，提供 594 個呼吸道檢體樣本，檢測 SARS-CoV-2 RT-PCR。在此 98 人中，12 人 (1 名住院病人、4 名照服員和 7 名陪病者) 檢測結果呈陽性反應。在全面的普查中，COVID-19 的總體陽性率為 12.3% (12/97)。

此外，針對病房管制措施，我們



圖一　呼吸照護病房 COVID-19 陽性個案趨勢圖



案1 照服員(指標個案)常與 案2、案3、案4(病人) 同一房間 協助照護
案1 照服員(指標個案)與 案6、案7、案8 有密切接觸史
案9、案10 為同一病房
案 5、案11、案12 分別為不同病房，可能因與其他陪病者或照服員接觸而感染

病人(死亡)
陪病者
5/23 案1 照服員(指標個案)
5/27 案6 照服員
5/29 案7 照服員(案1居隔者)
5/30 案8 照服員

圖二　感染確診個案床位配置圖

取消所有會客，將床位重新安排並間隔適當的距離，區分出可能汙染區與未遭受汙染區域。確診病人被轉移到總院的專責隔離病房接受進一步照護和治療。停止收治新病人入院，採取只出不進的管制措施，並避免病房病人轉換床位。必要時，針對疑似感染者執行單人病室隔離照護，及早阻絕病毒傳播可能性。

飲食方面，採取固定勤務送發個人餐點給病人及陪病者的作法，避免共食情況；且落實間隔適當的用餐距離，並於餐畢盡速戴上口罩。而醫療相關人員則採取分時段分別用餐，並保持適當距離避免互相接觸。衛浴方面，病人及陪病者皆固定使用所處病

房的浴廁，並備妥稀釋後的漂白水或酒精，落實每次使用後清消。

除上述之處置、即時介入監測及多次採檢，以及病房相關管制措施外，其他管制措施包含如：加強稽核手部衛生和個人防護裝備配戴落實情況、增設洗手點及確保消毒液充足、COVID-19 相關感染管制及臨床知識教育訓練，以及加強環境清消頻率由每日一次增為兩次等，並在採取集中安置照護 (Cohorting care) 而不關閉病房的情況下，成功遏止疫情擴散。

三、確診病人、照服員及陪病者症狀及預後情況

一名需呼吸機依賴之確診病例 (案4) 與指標個案有密切接觸。胸部 X 光影像學檢查顯示雙側肺部多發性毛玻璃樣病灶，雖然病人並無任何症狀，其仍被移轉到專責負壓隔離加護中心接受治療，但 14 天後死亡。所有其他呼吸機依賴的病人仍持續接受集中安置照護 (Cohorting care)，在未關閉病房的前提下，採取每 2~3 天對人員實施 RT-PCR 檢測進行密切監測。倘若關閉病房，所有呼吸機依賴的病人將被轉移到加護中心，這將對加護中心的照護構成沉重的負擔。指標個案和其他十個確診病例於專責病房治療並隔離 2 週。在此期間，病人沒有任何後遺症或併發症。確診病例的臨床資料 (表二) 所示。台灣 RCW 發生 COVID-19傳播所致群聚感染事件此乃是第一次被報導，病房採取嚴格的感管措施來控制病毒的傳播。住院病人與確診的指標個案接觸者需至少在原病房隔離三週。於 5月 23 日到 6 月 15 日進行病房全面的病毒監測，通過嚴密的管理來防止病毒進一步傳播。在各項感管措施介入下，後續對所有病人、醫療人員和陪病者等工作人員採檢皆為陰性。

表二　感染確診個案一覽表

個案號	採檢日期	症狀	Ct 值	性別	年齡	類別
個案1	5 月 23 日	咳嗽	15	女	71 歲	照服員
個案2	5 月 24 日	喉嚨沙啞、喉嚨搔癢	18	女	49 歲	陪病者
個案3	5 月 26 日	發燒、喉嚨痛	18	女	25 歲	陪病者
個案4	5 月 27 日	無	16	女	88 歲	病人
個案5	5 月 27 日	發燒	15	女	63 歲	陪病者
個案6	5 月 27 日	無	19	男	65 歲	照服員
個案7	5 月 29 日	無	17	女	34 歲	照服員
個案8	5 月 30 日	無	15	女	49 歲	照服員
個案9	5 月 30 日	發燒	21	女	32 歲	陪病者
個案10	5 月 30 日	發燒、頭暈	18	女	40 歲	陪病者
個案11	5 月 30 日	發燒、頭痛	17	女	33 歲	陪病者
個案12	5 月 30 日	發燒	29	女	37 歲	陪病者

四、與 COVID-19 指標個案接觸後感染率

自 2021 年 5 月 23 日起，總共造成 12 人確診 (1 名病人、7 名陪病者和 4 名照服員)。主要在病房協助工作的照服員為最常見的感染族群 (4/8，50.0%)；第二常見感染族群為陪病者 (7/19，36.8%)，可能與個人防護裝備配戴不周全有關。病人較低的感染率 (1/39，2.5%) 可能是由於呼吸機的過濾材料裝置保護所致。

五、環境清消執行情形

接觸傳播是 COVID-19 的一個傳播途徑。病毒可以在被汙染的表面生存，並維持其毒性。接觸被汙染表面的醫護人員可能會將具有感染力的病毒轉移到身體的黏膜上，如眼睛、鼻子和嘴巴而致病。曾有過可能因 SARS-CoV-2 汙染醫院設施和其他區域環境而導致 COVID-19 感染的案例報導[12-13]。因此，我們律定一名清潔人員接受完整教育訓練並專門執行 RCW 環境消毒工作。除增加消毒的頻率，由每日一次增加為早、晚各一次，並特別針對公共區域和工作護理站，使用酒精和 1,000 ppm 的漂白水對病床、窗簾、床邊環境以及醫療器材如血壓 /氧氣監測儀、心電圖監測儀、靜脈注射幫浦、電腦鍵盤、滑鼠和其他物品進行表面消毒。消毒前後恪遵標準化清潔作業流程，並依循標準防護措施，包含執行工作前後落實手部衛生與正確使用個人防護裝備。於 5 月 25 日執行環境採檢 32 點及 5 月 31 日環境採檢 36 點，報告結果顯示皆為陰性，而後續亦無確診病例發生。

討　論

COVID-19 的潛伏期一般約在暴露後 14 天內，而大多數病例在暴露後 4 至 5 天內發生；感染後 12 天內可出現症狀，但有一定比例的感染是無症狀的[5,14-16]。在 12 個感染病例中，4 個是無症狀的 (33%)，8 個出現發燒和上呼吸道感染症狀。由於這種情況，進行普遍的篩檢以控制 SARS-CoV-2 在呼吸照護病房的傳播是很重要的。所有病人、醫療人員和環境都經過採檢進行 RT-PCR SARS-CoV-2 的檢測，為控制疫情而實施的一項重要政策。

充分感染控制政策下的集中安置照護 (Cohorting care) 有助於防止 COVID-19 在長期照護病房的傳播，包含呼吸照護病房。集中安置照護是指依據住民原先所在的位置，評估其感染風險，在群聚爆發期間對他們施行 COVID-19 檢測並實施分組分區的照護。集中安置照護也可運用於其他工作人員共同參與病人照護工作。歸功於集中安置照護和積極的感染管控政策，我們才能夠在 3 週內阻止 COVID-19 的傳播。在發現第一個感染病例後，醫院的感染管制中心審視病人病歷並進行調查，以確定所有可

能與指標個案接觸的人。指標個案為一名照服員，當其被確立 COVID-19 診斷後，我們立即安排一系列的感染管制措施，首先即對所有病房的病人進行 SARS-CoV-2 RT-PCR 篩檢。所有陽性病例都被收治於照護 COVID-19 病人的專責隔離病房。在疾病群聚爆發進行調查時，迅速識別出感染指標個案是非常重要的。

依據疾管署公告之「醫院因應院內發生 COVID-19 群聚事件之營運管制措施建議」：醫院出現第 3 起以上之群聚事件時，依流行病學調查後，決定是否啟動「營運管制」或「清空管制」，藉此阻絕疫情持續蔓延情況，並保障病人及工作人員健康。而病房「營運管制」原則為降低營運，停止收/診治病人，「清空管制」則是清空管制區域內病房住院病人；惟「營運管制」啟動條件為：有任 3 個病房/單位出現群聚事件，而「清空管制」則需先符合營運管制之啟動條件，又出現新增確定病例始得啟動[17]。反觀我們呼吸照護病房的群聚事件，雖未符合「營運管制」啟動條件，但因當時全國疫情嚴峻，醫療量能緊繃，感染管制專家與主管機關討論後，仍決定暫停收治住院病人，採取只出不進的介入措施，降低醫療量能負荷及消彌外來感染源的可能性。在「清空管制」方面，除了因不符合啟動條件外，亦考量醫療量能情況，採取集中安置照護 (Cohorting care)，在不關閉病房且各項感染管制措施介入下，成功控制疫情擴散。

我們試圖提供強而有力的證據，證明自 COVID-19 大流行開始以來，醫療人員一直有充分個人防護裝備 (PPE) 的保護，包括 N95 口罩和防護服等[18]。倘若醫療人員確實處於感染 SARS-CoV-2 病毒的高風險之中，那麼對 COVID-19 的監測及篩檢應該能夠發現工作人員中 SARS-CoV-2 的陽性病例[19]。呼吸照護病房的監測工作由護理長主導，負責協調和監測醫療及護理人員執行的各項感染管制措施並與醫院感染控制小組合作，建立管理和感染控制程序。護理長指定一名團隊成員監測和記錄用於病人照護的個人防護裝備。在監測期間，呼吸照護病房中護理師的照護工作是固定人員而不隨意更動的，而所有護理人員都穿戴個人防護設備，並嚴格遵守呼吸照護病房中的感染控制指引。一名專門的清潔人員負責對病房區域做消毒，而一名資深護理師負責培訓其他工作人員並確保遵守所有的感染預防措施[10]。

針對所有員工教育和審核措施如下：應確實執行各項感管措施政策，包括正確的洗手，正確配戴口罩和個人防護裝備。提供足夠的防護設備，包括 N95 口罩和防護隔離衣。提供乾/濕洗手消毒液讓所有人員能隨時清潔，保持雙手衛生，然後依步驟戴上口罩、手套和防護隔離衣，而後接觸病人實施治療照護。如果有人出現 COVID-19 感染症狀，則應立即實施

篩檢作業，且在此期間停止一切醫療照護行為[18]。

在監測期間，對呼吸照護病房的所有病人和員工施行篩檢，對於 COVID-19 病人的接觸者進行列管與追蹤，包括在潛伏期時間內無論有無症狀的員工或家人，強制執行居家自我健康管理直到篩檢結果出來。有發燒或呼吸道症狀 (包括咳嗽有痰、呼吸困難和其他上呼吸道症狀) 的病人被安置在單一病室內，避免霧化治療。其他病人則被要求留在自己的病房，並減少離開自己病室的時間。由於呼吸機中的過濾材料，所有須使用呼吸機氧氣支持的病人皆相對受到保護。以上作為皆為重要的感染管制措施，可避免在感染的活躍階段產生更多的群聚事件[20]。

根據以往的傳染病群聚經驗，包括 SARS 和 COVID-19，我們知道陪病者和照服員是病房和醫院中的易受感染族群[21]。因此，密切監測他們的體溫、症狀和工作活動經歷對減少和預防相關感染非常重要。

結　語

在 COVID-19 疫情期間，藉由對確診的病例進行及早的隔離措施，對控制 SARS-CoV-2 在醫院病房內的傳播非常重要。儘管較高的病毒量 (低 Ct 值)，導致 RCW 1 名病人、4 名照服員和 7 名陪病者被傳染致病，但 COVID-19 亦可以無症狀傳播，其病毒量與有症狀的病人一樣高。因此，我們對病房裡的所有人進行篩檢，以鑑別出無症狀確診者和其他尚未被診斷出的陽性病例。由於他們皆可能接觸確診的指標個案，經過積極的監測，我們才能夠發現總共 12 例 COVID-19 確診病例。藉由實施集中安置照護和積極隔離措施，成功在不關閉病房的情況下管理和控制 RCW 的 COVID-19 疫情。

參考文獻

1. World Health Organization (2020): Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. WHO. Available: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarksat-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020
2. World Health Organization (2020): Origin of SARS-CoV-2. WHO. Available: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332197/WHO-2019-nCoV-FAQ-Viru s_origin-2020.1-eng.pdf.
3. Cucinotta D, Vanelli M: WHO declares COVID-19 a pandemic. Acta Biomed 2020;91:157-60.
4. World Health Organization (2021): Novel Coronavirus (COVID-19) Situation dashboard. WHO. Available: https://covid19.who.int/.
5. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al: Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. N Engl J Med 2020;382:2081-90.
6. Centers for Medicare & Medicaid Services (2021): COVID-19 Nursing Home Data. Available: https://data.cms.gov/covid-19/covid-19-nursing-home-data
7. McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al: Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. N Engl J Med 2020;382:2005-11.
8. Perrotta F, Corbi G, Mazzeo G, et al: COVID-19

and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making. Aging Clin Exp Res 2020;32:1599-608.

9. Taiwan Centers for Disease Control (2021): COVID-19 (SARS-CoV-2 Infection): Taiwan CDC. Available: https://sites.google.com/cdc.gov.tw/2019-ncov/taiwan.
10. Huang HT, Chen TC, Liu TY, et al: How to prevent outbreak of a hospital-affiliated dementia day-care facility in the pandemic COVID-19 infection in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2020;53:394-5.
11. Jian MJ, Chung HY, Chang CK, et al: Novel automated sample-to-result SARS-CoV-2 laboratory-developed RT-PCR assay for high-throughput testing using LabTurbo AIO 48 system. Clin Chim Acta 2021;514:54-8.
12. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al: Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a symptomatic patient. JAMA 2020;323:1610-2.
13. Yamagishi T, Ohnishi M, Matsunaga N, et al: Environmental sampling for severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 during a COVID-19 outbreak on the diamond princess cruise ship. J Infect Dis 2020;222:1098-102.
14. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al: A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet 2020;395:514-23.
15. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al: The incubation period of voronavirus fisease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann Intern Med 2020;172:577-82.
16. Wang Y, Liu Y, Liu L, et al: Clinical outcomes in 55 patients with severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 who were asymptomatic at hospital admission in shenzhen, China. J Infect Dis 2020;221:1770-4.
17. 衛生福利部疾病管制署 (2020，5 月 5 日)。醫院因應院內發生 COVID-19 群聚事件之營運管制措施建議．衛生福利部疾病管制署。摘自 https://www.cdc.gov.tw/File/Get/li7_Cb5Gd8_q6iRR1reiDA
18. Abbas M, Zhu NJ, Mookerjee S, et al: Hospital-onset COVID-19 infection surveillance systems: a systematic review. J Hosp Infect 2021;115:44-50.
19. Chan MC, Cho TJ, Chang FY, et al: Surveillance for coronavirus diseases 2019 (COVID-19) among health care workers at a medical center in Taiwan, March to August 2020. J of the Formosa Med Assoc 2021;120:1025-6.
20. Jackson T, Deibert D, Wyatt G, et al: Classification of aerosol-generating procedures: a rapid systematic review. BMJ Open Respir Res 2020:7.
21. Yen MY, Chiu AW, Schwartz J, et al: From SARS in 2003 to H1N1 in 2009: lessons learned from Taiwan in preparation for the next pandemic. J Hosp Infect 2014;87:185-93.

Close surveillance of SARS-CoV-2 using RT-PCR and cohort infection control successfully contain outbreak of COVID-19 in a respiratory care ward: an experience of a medical center

Tai-Hung Chen[1,6], Li-Ting Cheng[2], Kun-Lun Huang[2], Yu-Ling Pan[3], Yi-Nung Lee[3], Tzu-Jou Cho[4], Ya-Sung Yang[1,4], Ya-Hsuan Lin[3], Hung-Sheng Shang[5], Feng-Yee Chang[1,7], Chung-Kan Peng[2], Jung-Chung Lin[1,7]

[1]Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine,
[2]Division of Pulmonary Medicine and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine,
[3]Department of Nursing, [4]Infection Control Center,
[5]Division of Clinical Pathology, Department of Pathology, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei,
[6]Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Internal Medicine, Taichung Armed Forces General Hospital, Taichung;
[7]Institute of Microbiology and Immunology, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

A COVID-19 outbreak occurred in the respiratory care ward of a medical center in Taiwan in May 2021. This was also the first COVID-19 outbreak to have occurred in a respiratory care ward in Taiwan. The outbreak included 12 cases (one patient, seven caregivers, and four nurse assistants) between May 23rd and June 15th, 2021. Although the clinical manifestations included fever and upper respiratory symptoms, a certain proportion of the infections were asymptomatic (4/12, 33%). Therefore, it is difficult to prevent the progression of an epidemic. The outbreak was controlled without closing the ward using the following measures: immediate index case identification, widespread screening and close surveillance, early cohorting care and quarantining, hand hygiene, the use of personal protective equipment (PPE), related education and training, and environmental disinfection.

This COVID-19 outbreak experience provides valuable information for long-term care and healthcare institutions.

Key words: COVID-19, outbreak, respiratory care ward (RCW), cohorting care

奈米技術防疫護膜應用於某醫院電梯環境之潔淨確效研究

張蕙蘭[1] 張譯云[1] 魏崑銘[2] 黃惠鈴[3] 黃芳裕[4] 賴惠雯[1] 李育霖[5]

彰化基督教醫院 [1]感染預防暨控制中心 [2]醫療勤務部 [3]環境衛生課 [4]工務部 [5]感染科

電梯是現今醫療院所或一般建物中，水平及垂直空間感染控制的重要樞紐。電梯環境如無法定期清消，最常接觸的按鍵區容易成為微生物孳生的溫床，而使用表面抗菌產品可能是醫療環境有效預防微生物傳播的方法。本研究將「奈米技術防疫護膜」實際運用於台灣中部某醫學中心電梯按鍵區，觀察抑制微生物之成效。防疫護膜由物理性核心技術製造而成，該技術結合奈米技術、觸媒科技以及四級銨類物質 (3-(trimethoxysilyl)-propyloctadecyldimethyl ammonium chloride)，可延長醫院電梯按鍵清潔每 2 小時清消一次的規定。

研究結果在實驗室證實，奈米技術防疫護膜在 1 小時內可消滅之醫院常見致病菌包含金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、大腸桿菌 (*Escherichia coli*)、糞腸球菌 (*Enterococcus faecalis*)、腦膜敗血伊莉莎白菌 (*Elizabethkingia meningoseptica*)、綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、克雷伯氏肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 與鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*)。另外因防疫護膜有抑菌功效，在 3 小時未清潔之電梯按鍵上持續使用，證明可維持於潔淨指標內 (< 2.5 CFU/cm^2)；並且，奈米技術防疫護膜使用 3 個月仍能維持抑制效果。

綜合上述，奈米技術防疫護膜能有效預防並持續穩定地殺滅醫院常見微生物，其效果與使用消毒液定期清消表面相當。使用奈米技術防疫護膜對於改善環衛人員清潔流程與環境潔淨的維持可能有幫助，然而還需環衛人員積極配合，並加強訓練人員之清潔衛生觀念。（**感控雜誌 2022:32:154-168**）

關鍵詞： 電梯、物理性抗菌、表面抗菌、清潔檢測

民國 110 年 11 月 10 日受理
民國 110 年 12 月 28 日修正
民國 111 年 4 月 21 日接受刊載

通訊作者： 李育霖
通訊地址：彰化市南校街135號
連絡電話：(04) 7238595轉5975

DOI: 10.6526/ICJ.202206_32(3).0002

前　言

自 20 世紀初，按鍵式電梯問世之後，電梯按鍵成了微生物生長的溫床[1-3]。醫院是高風險感染環境，汙染的環境表面是感染病原體傳播的媒介之一[4]。根據衛福部疾管署醫療機構環境清潔感染管制措施指引，對於電梯之公共區域清潔頻率無硬性規定，僅建議各醫院依既定排程清潔並視需要增加[5]。本院電梯按鍵清潔規定，每 2 小時以浸泡 500 ppm 次氯酸鈉溶液之抹布擰乾後擦拭清消。然而環衛人員人力緊繃，若環境表面能持續抗菌，將是環衛人員的福音。

近年來，病房環境表面消毒的方法及醫院環境應用抗菌材質，一直是可探討的議題[6]。本院曾採用奈米抗菌技術，對改善醫院的水、空氣等環境皆有良好成效，亦有多家醫院發表該技術之研究[7-8]。奈米技術防疫護膜是一個結合奈米觸媒科技與四級銨 (3-(trimethoxysilyl)-propyloctadecyldimethyl ammonium chloride) 類物質的物理性抑制微生物技術，抑制物質均勻鍵結於載體表面形成抑制層，一端帶陽離子基團能吸引微生物，並破壞微生物結構與細胞壁的通透性，使微生物進而死亡。此種抗菌方式較傳統靠氧化還原力或酸鹼性殺菌的化學藥劑長效又環保，也不使微生物產生抗藥性[9-10]。目前此奈米技術已廣泛應用於空氣、水、紡織品、環境表面等[11-12]。處理後的防護膜產品 (後稱奈米技術防疫護膜) 可使環境表面具備抗菌功能，讓既定環衛清消電梯的方式多一種選擇性。

環境表面之清潔度檢測需要一個標準來衡量，醫療機構環境之清潔檢測至今未有認證標準。美國疾病管制與預防中心 (CDC) 曾提及的環境清潔檢測方法中，ATP-生物冷光反應檢測法 (adenosine triphosphate bioluminescence assay) 與總菌落數法 (aerobic colony count, ACC) 可能是較為有效的。ATP 法操作上方便、快速，但是檢測結果存在廠牌差異；總菌落數法雖然費時卻較準確。另有研究認為總生菌數法的 2.5~5.0 CFU/cm^2 可視為表面潔淨的指標，並建議 2 小時清潔一次[13-16]。

本研究分成兩部分，第一部分為奈米技術防疫護膜於醫療場所常見臨床微生物進行抗菌能力試驗研究。第二部分為院內傳統清潔對策與應用奈米技術防疫護膜的表面潔淨比較。

材料與方法

一、奈米技術 (Bio-Kil) 防疫護膜抗菌效能評估

參照 ISO 22196「塑料和其他無孔表面抗菌活性的測量方法」，檢測奈米技術防疫護膜對 *Escherichia coli* ATCC 25922 與 *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 的抗菌活性之外，另外檢測實驗室保存之 5 種常見臨床微

生物：*Acinetobacter baumannii* ATCC BAA-1605, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Elizabethkingia meningoseptica* ATCC 13253, *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1705, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212。將菌種配成濃度為 2.5×10^5 ~10^6 CFU/mL 的細菌懸浮液；接種 200 μL 懸浮液於規格 5×5 平方公分的無菌樣本上，蓋上規格 4×4 平方公分的無菌塑膠蓋片後，立即沖洗 (0 小時) 或計時一段時間 (1 小時、2 小時或 3 小時) 後再沖洗。沖洗後菌液進行 10 倍連續稀釋，取 100 μL 菌液均勻塗抹至 TSA (Tryptic Soy Agar)，於 35℃培養箱隔夜培養 (20~24 小時)。各菌種試驗均進行三重複。培養完畢後計算菌落數，平均三重複之菌落數，以 ISO 22196 試驗方法中判斷抗菌成效之公式，計算抗菌活性值 R (表一)，若 R ≥ 2 即可稱該產品具抗菌功效，本試驗可觀察各時間點對於測試菌株之抑制效果。

二、電梯使用奈米技術 (Bio-Kil) 防疫護膜之清消模式評估

本實驗研究期間為 2020 年 10 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日止，本院共 30 台電梯，選定無搭乘時間管制且人群易接近使用相鄰之 2 台電梯 (圖一)，分成奈米技術組與對照組。奈米技術組使用奈米技術防疫護膜覆蓋按鍵區，搭配固定配方之奈米技術清潔液 (成分含水、奈米技術專利配方與界面活性劑)；對照組使用普通防護膜覆蓋按鍵區，搭配 500 ppm 次氯酸鈉溶液。奈米技術防疫護膜用普通防護膜以奈米技術專利技術加工製成。防護膜基礎材質皆為 PET 塑膠。奈米技術組的清消方法以奈米技術清潔液均勻噴灑奈米技術防疫護膜後，用乾抹布擦拭乾淨；對照組的清消方法是以抹布浸泡當日配製的次氯酸鈉溶液，擰乾後擦拭普通防護膜。

奈米技術組清消防疫護膜的頻率是每日共 3 次，分別為上午 9 時前、中午 11 時後，以及下午 15 時後。對

表一　奈米技術防疫護膜抑制各菌種之抗菌活性值 (R)

Time	*Staphylococcus aureus*			*Escherichia coli*			*Enterococcus facalis*			*Elizabethkingia meningoseptica*		
	Control(Ut)	Bio-Kil(At)	R*	Control(Ut)	Bio-Kil(At)	R*	Control(Ut)	Bio-Kil(At)	R*	Control(Ut)	Bio-Kil(At)	R*
0H	4.37	2.52	1.85	4.22	3.75	0.47	4.39	2.52	1.87	4.87	4.37	0.50
1H	4.61	0	4.61	3.78	0	3.78	4.31	0	4.31	4.77	0	4.77
2H	4.48	0	4.48	5.18	0	5.18	3.99	0	3.99	4.73	0	4.73
3H	4.81	0	4.81	4.67	0	4.67	4.14	0	4.14	4.75	0	4.75

Time	*Pseudomonas aeruginosa*			*Klebsiella pneumoniae*			*Acinetobacter baumannii*		
	Control(Ut)	Bio-Kil(At)	R*	Control(Ut)	Bio-Kil(At)	R*	Control(Ut)	Bio-Kil(At)	R*
0H	4.24	4.08	0.16	4.3	4.29	0.01	5.12	4.76	0.36
1H	3.87	0	3.87	4.32	0	4.32	5.06	0	5.06
2H	3.85	0	3.85	4.41	0	4.41	5.11	0	5.11
3H	3.97	0	3.97	4.68	0	4.68	5.3	0	5.30

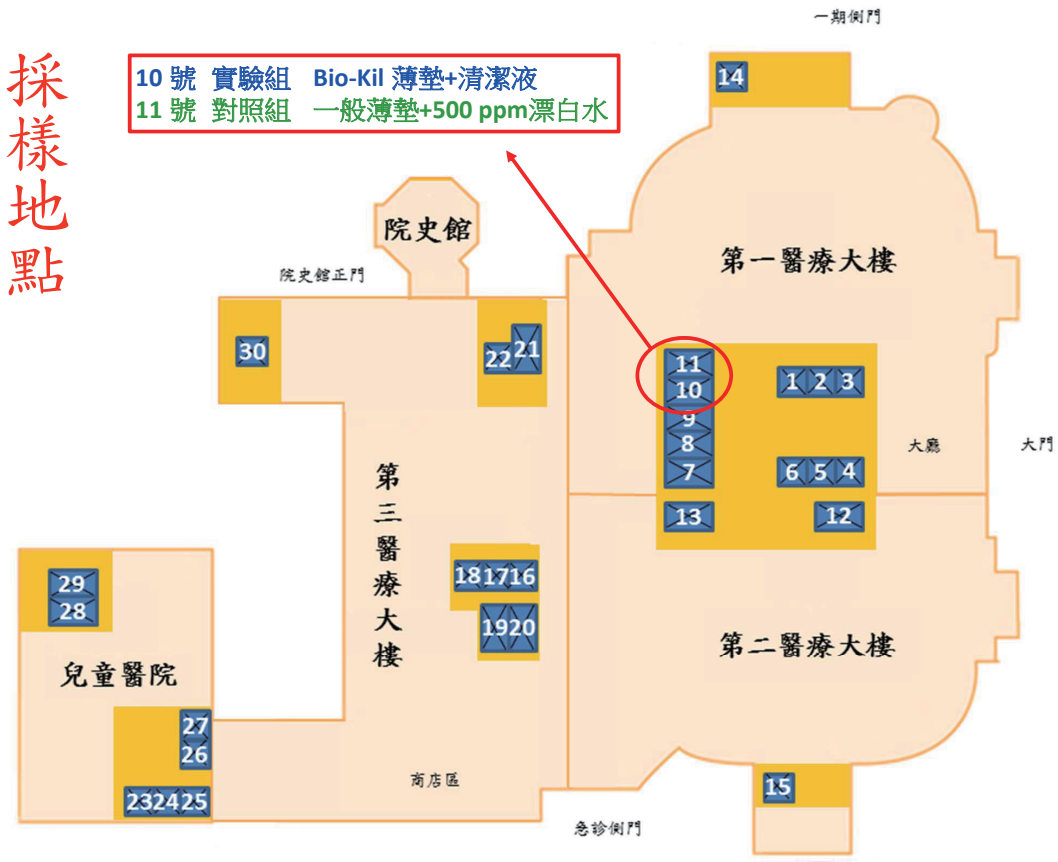
* If R ≥ 2，the antimicrobial efficacy is effective(=antimicrobial ratio > 99%

R = Ut – At

R : value of antimicrobial activity

Ut : Average of the $\log_{10}$ of the number of viable bacteria(CFU/mL) recovered from untreated test specimens after 0h, 1h, 2h, or 3h

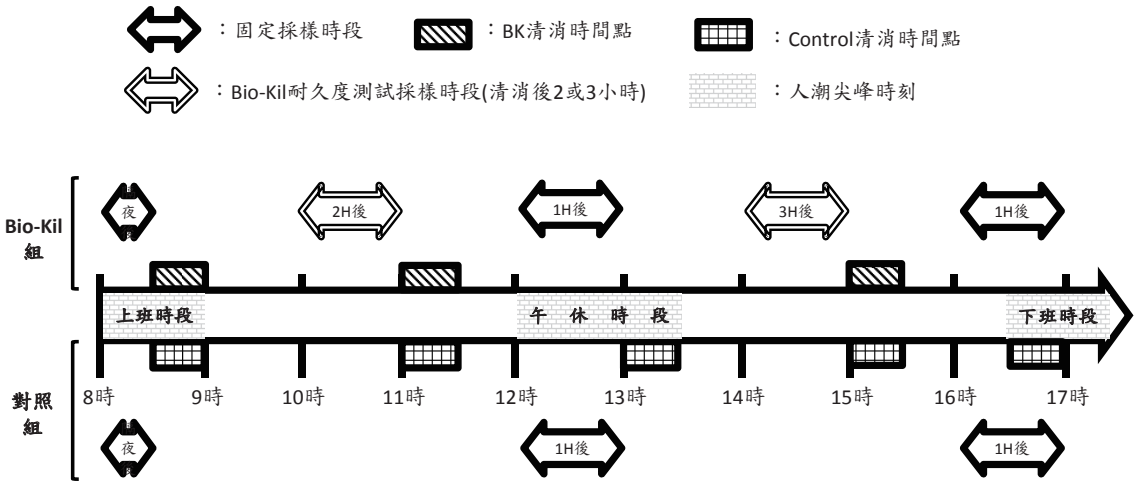
At : Average of the $\log_{10}$ of the number of viable bacteria(CFU/mL) recovered from treated test specimens after 0h, 1h, 2h, or 3h



圖一 中部某醫學中心電梯位置平面圖

照組清消普通防護膜的頻率配合醫院政策 (每 2 小時消毒 1 次)，每日共 5 次，分別為上午 9 時前、中午 11 時後、中午 13 時後，下午 15 時後，以及下午 17 時前 (圖二)。

表面採樣頻率設定為每週一至週五採樣兩天。奈米技術組每日共 5 個採樣時間點，分別為上午 8 時半 (隔夜，距上次清消約 18 小時)、上午 10 時半 (距上次清消約 2 小時)、午休 12 時半 (距上次清消約 1 小時)、下午 14 時半 (距上次清消約 3 小時)，以及下午 16 時半(距上次清消約 1 小時)。對照組每日共 3 個採樣時間點，分別為上午 8 時半 (隔夜，距上次清消約 16 小時)、午休 12 時半 (距上次清消約 1 小時)，以及下午 16 時半 (距上次清消約 1 小時) (圖二)。兩組別有共同時間點時，清消或採樣均同時進行。考量電梯使用等候之不確定性，容許清消與採樣表定時間誤差皆在半小時以內。採樣方法使用總菌



圖二　電梯清消、採樣時間示意圖

落數法檢測，以沾有無菌生理食鹽水的棉棒連續 Z 字型擦拭固定面積的表面，水平及垂直方向各一次。其中，電梯按鍵指定採樣區塊分成左右半邊，每次採樣過區塊於下一次將不重複採樣 (圖三)。採檢後的棉棒放入 2 mL 生理食鹽水中，混合震盪 30 秒後取 1 mL 均勻塗抹至 TSA，置於 35℃恆溫培養箱培養 40~48 小時後計算總菌落數，再依據採檢面積換算單位面積菌落數，單位為 CFU/cm^2。數據統整後以潔淨程度分成三種等級 (符合 < 2.5、尚可 2.5~5.0、不符合 > 5.0，單位為 CFU/cm^2) [13-16]，並依該等級之平均菌數比較實驗組和對照組的各時段差異。最後，進行數據與其他現況資訊的整合分析，如電梯等候時間長短的影響、奈米技術防疫護膜的清消模式可維持時間，並與現行的環衛清消模式比較。

圖三　電梯按鈕指定採樣區

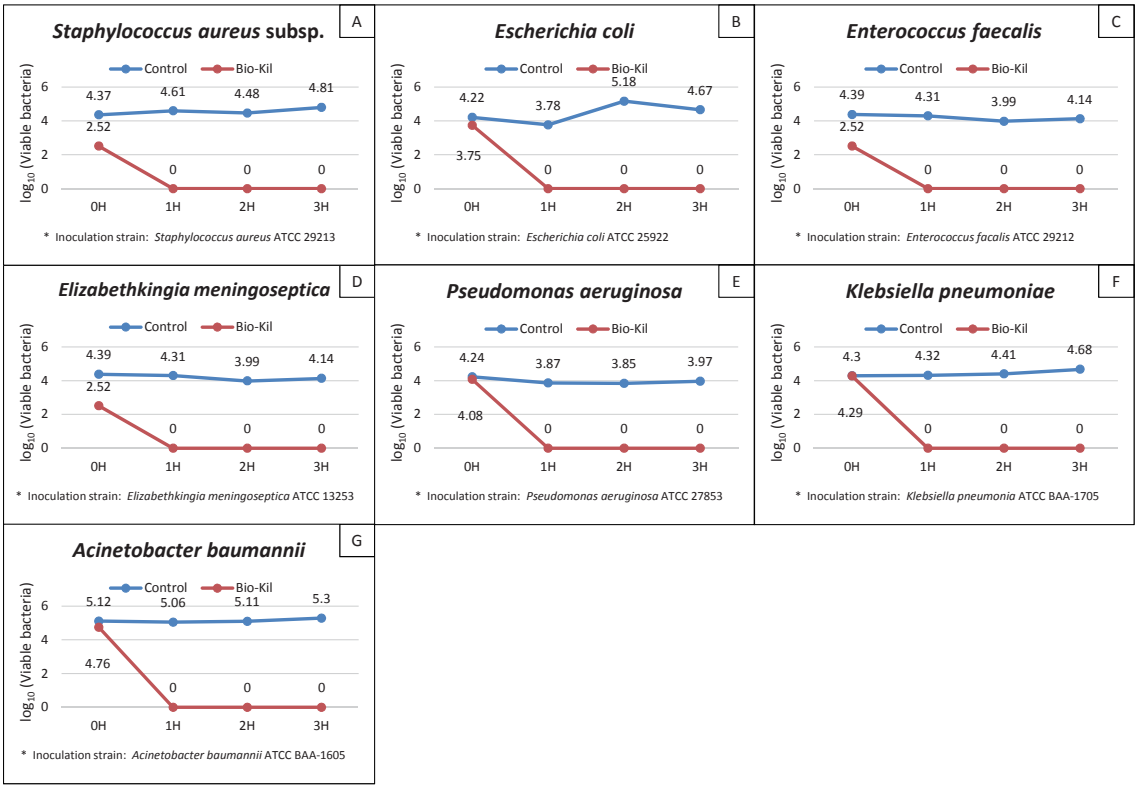
三、統計方法

採樣數據依清消時間分組，各組數據以 Z test 檢定法排除常態分佈之極端值。之後以雙尾獨立雙樣本 t 檢定法，呈現實驗組與對照組是否具顯著差異 (p-value < 0.05)。觀察整體的菌數變化情況，則使用平均值管制圖、標準差管制圖顯示整體平均菌數隨時間散佈的範圍[17]，用以分析奈米技術防疫護膜的應用在環境中隨時間變化的適用程度。

結　果

一、奈米技術防疫護膜對抗常見臨床微生物的效果

奈米技術防疫護膜分別與 *S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. meningoseptica* ATCC 13253, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *K. pneumoniae* ATCC BAA-1705 與 *A. baumannii* ATCC BAA-1605 的接觸抑菌試驗結果見圖四。各菌種之對照組



圖四　奈米技術防疫護膜對各菌種之抗菌活性

在作用 0~3 小時之間，菌落數皆維持在 log 值 3.78 (約 1.67×10^4 Cells/mL) 以上，顯示測試菌種生長狀態良好。與奈米技術防疫護膜作用 1 小時後，可完全抑制所有測試菌種生長 (菌落數 < 1 CFU/plate)，抗菌活性值 R 落在 3.7~5.3 之間 (表一)，遠大於 ISO 22196 建議的 R ≥ 2，顯示護膜對常見臨床微生物具顯著抑菌效果 (公式：R = Ut-At)。另觀察作用時間 0 小時之結果，革蘭氏陽性菌 R 值大於 1.8，革蘭氏陰性菌 R 值小於 0.5，顯示奈米技術防疫護膜對革蘭氏陽性菌瞬間殺菌效果較優於革蘭氏陰性菌 (表一)。

二、奈米技術防疫護膜現場應用之潔淨效能衡量

將本院電梯內按鍵區比較奈米技術防疫護膜組與環衛人員現行的對照組，觀察清消後隔夜與清消後 1 小時之採樣結果 (表二、表三)。清消後

表二　電梯採樣原始數據

Total counts (CFU/cm^2)								
Group	Bio-Kil® antimicrobial pad (Bio-Kil)					Hypochlorite solution (Control)		
Sampling time	08:30	10:30	12:30	14:30	16:30	08:30	12:30	16:30
109/10/05	4.94	1.68	5.26	2.10	1.96	23.76	2.06	1.36
109/10/07	5.72	2.88	0.42	0.26	2.10	4.20	1.08	1.50
109/10/12	4.54	0.86	7.92	1.26	1.38	4.10	0.64	2.80
109/10/14	1.46	5.70	0.24	1.64	9.92*	16.90	2.78	4.04
109/10/19	5.40	3.30	20.76*	2.28	0.80	14.86	0.40	0.94
109/10/21	8.24	2.42	0.10	1.38	2.40	1.76	3.36	1.10
109/10/26	6.22	2.20	0.36	4.54	0.32	3.34	2.08	7.06
109/10/28	2.18	0.64	1.36	1.58	0.56	104.00*	4.10	1.60
109/11/02	112.00*	7.24	0.54	1.06	11.66*	2.82	2.46	3.12
109/11/04	6.68	2.22	6.66	2.46	0.90	5.26	0.60	0.02
109/11/09	6.38	3.80	0.14	0.66	0.08	1.76	0.44	2.28
109/11/10	3.96	0.36	0.48	0.02	1.18	15.40	3.58	0.86
109/11/16	4.48	1.00	1.24	0.34	3.54	5.88	1.32	0.86
109/11/18	8.02	12.50*	4.30	1.80	2.42	5.26	0.76	5.24
109/11/23	4.00	2.04	0.38	0.88	1.70	2.98	0.56	0.26
109/11/25	1.22	4.66	0.60	0.58	0.30	5.56	0.74	0.46
109/11/30	4.42	7.82	0.12	1.22	0.46	4.68	3.88	0.40
109/12/02	3.36	0.44	3.70	0.98	4.38	3.48	0.78	0.10
109/12/07	5.30	3.40	0.48	2.44	3.44	2.88	0.80	1.08
109/12/09	0.12	2.74	1.76	1.76	0.30	15.16	2.68	3.56
109/12/14	8.26	1.22	0.40	0.58	0.82	3.12	0.42	0.32
109/12/16	1.68	1.72	1.84	0.32	0.40	1.22	0.36	0.02
109/12/21	5.60	1.68	1.60	8.58	0.20	5.24	0.82	1.18
109/12/23	2.12	4.28	0.04	0.90	0.70	9.58	3.32	2.90
109/12/28	6.46	10.14*	1.92	0.20	0.10	5.76	1.94	0.14
109/12/30	3.46	3.60	0.18	2.90	0.92	3.64	0.30	0.08
Samples counts(n)	25	24	25	26	24	25	26	26

* Exclude extreme values after calculating with Z posttest. The extreme values are not included in the number of samples.

表三　次氯酸鈉溶液 (對照組) 與奈米技術防疫護膜 (奈米技術組) 之表面潔淨應用比較

Hypochlorite solution (Control)			nano antimicrobial pad (Bio-Kil)		
Quantity	n = 25	n = 52	Quantity	n = 25	n = 49
Reaction	Overnight	1 h	Reaction	Overnight	1 h
Test period	2020/10/1~2020/12/31		Test period	2020/10/1~2020/12/31	
Average (CFU/cm^2)	6.7	1.7	Average (CFU/cm^2)	4.6	1.5
Clean levels (CFU/cm^2)	Ratio (numbers of the level /the total numbers, %)		Clean levels (CFU/cm^2)	Ratio (numbers of the level /the total numbers, %)	
< 2.5	12.0%	73.1%	< 2.5	24.0%	83.7%
2.5~5.0	40.0%	23.1%	2.5~5.0	32.0%	10.2%
> 5.0	48.0%	3.8%	> 5.0	44.0%	6.1%

隔夜的結果顯示，兩組平均菌數皆未達潔淨指標 (< 2.5 CFU/cm^2)，對照組不合格率為 88%，奈米技術組為 76%；平均菌數分別為 6.7 CFU/cm^2 與 4.6 CFU/cm^2，兩組潔淨程度統計上無顯著差異 ($p = 0.091$)。清消後 1 小時的結果，兩組平均菌數皆符合潔淨指標，對照組潔淨符合率為 73.1%，奈米技術組為 83.7%，平均菌數分別為 1.7 CFU/cm^2 與 1.5 CFU/cm^2，兩組潔淨程度統計上無顯著差異 ($p = 0.655$)。統整以上，奈米技術防疫護膜維持環境潔淨效果相當於普通防護膜表面之次氯酸鈉消毒液。

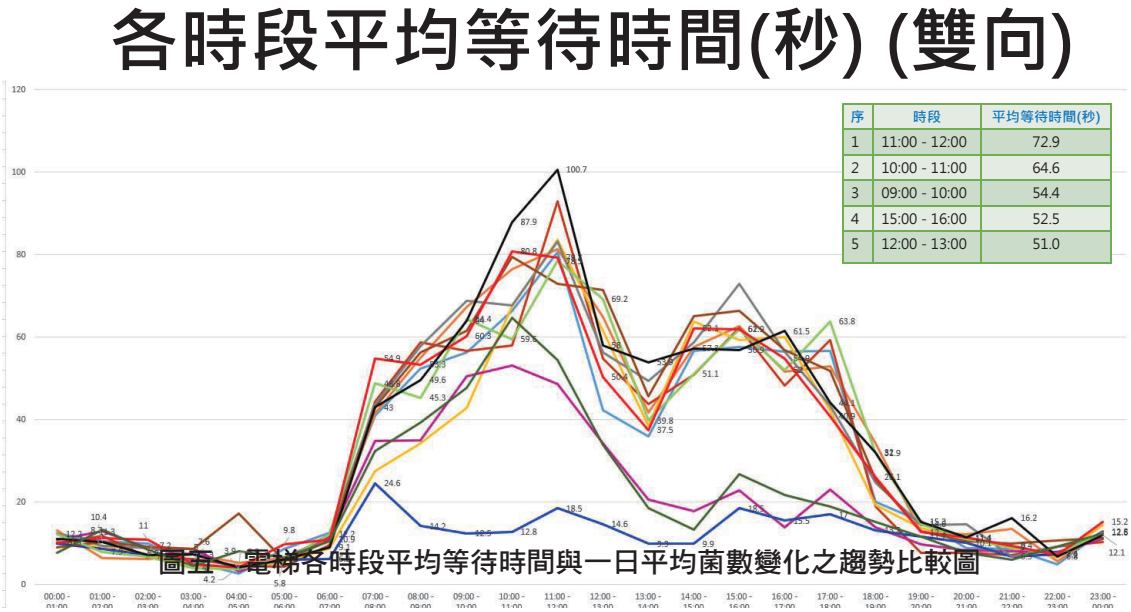
為證明奈米技術組可延長潔淨時間，奈米技術組另增加 2 個採樣時間點進行觀察 (表二、表四)。結果顯示，清消後 1 小時和清消後 3 小時的數據，每次採檢約有 8 成機率能符合潔淨指標，菌數平均值分別維持在 1.5 CFU/cm^2 和 1.6 CFU/cm^2。清消後 2 小時之平均菌數為 2.8 CFU/

表四　奈米技術防疫護膜抑菌間隔不同時長之表面潔淨比較

nano antimicrobial pad				
Quantity	n=25	n=49	n=24	n=26
Reaction	Overnight	1 h	2 h	3 h
Test period	2020/10/1~2020/12/31			
Average (CFU/cm^2)	4.6	1.5	2.8	1.6
Clean levels (CFU/cm^2)	Ratio (numbers of the level /the total numbers, %)			
< 2.5	24.0%	83.7%	54.2%	88.5%
2.5-5.0	32.0%	10.2%	33.3%	7.7%
> 5.0	44.0%	6.1%	12.5%	3.8%

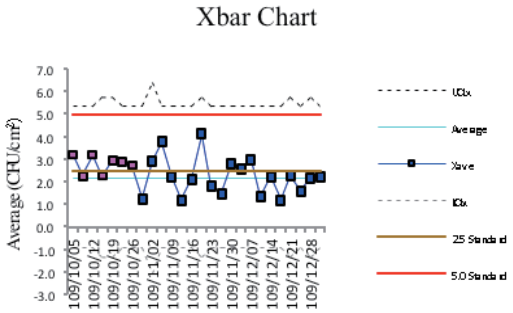
cm^2，約略超過潔淨指標；為探討相關原因，特調閱本院今年引進的電梯圖控系統，觀察電梯等候時長趨勢(圖五)。資料顯示，平日 10~11 時段之等候時間會急遽上升至高峰 (約等 80 秒)，12~13 時段、14~15 時段、16~17 時段約等 50~60 秒間，可解讀為上午時段人流量大於下午時段。結合以上資料，推測 10~11 時段人流量造成了清消後 2 小時之平均菌數較高。儘管如此，奈米技術防疫護膜在清消後 1 小時和 3 小時數據上經統計後無顯著差異 ($p = 0.734$)，電梯等候時間也雷同，說明除了人流量等特殊狀態影響外，奈米技術防疫護膜可延長環衛清消緩衝時間至 3 小時以上(表四)。

管制圖為感控流程成效的重要觀察工具之一，故本研究將奈米技術防疫護膜組別之數據整理成全日菌數平均值管制圖 (圖六A) 與標準差管制圖 (圖六B)，以觀察奈米技術組清消

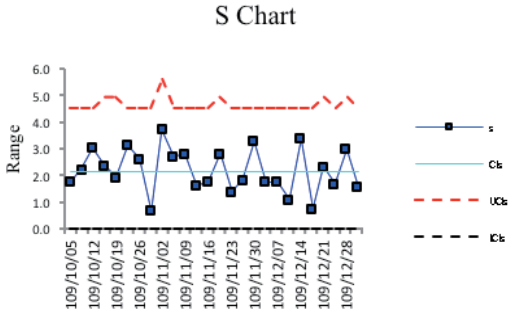


圖五　電梯各時段平均等待時間與一日平均菌數變化之趨勢比較圖

(A)



(B)



圖六　電梯內奈米技術防疫護膜採樣菌數平均值 (A) 與標準差管制圖 (B)

模式的持久穩定性。圖六B 顯示，無任何樣本數值超出標準差上限，且在中心線上下穩定跳動，表示每次抽樣之菌數變化不大。圖六A 除了初期連續七點分布於中心線同一側，違反了管制圖的規則以外，其餘樣本數值均介於中心線上下，且未超出標準差上限；以上結果表示隨著時間推移，3 個月期間之檢測菌數均穩定於平均標準差 2.2 上下，趨勢並未往上或往下偏移，顯示奈米技術防疫護膜的清消流程可維持最初的潔淨效果長達 3 個月。

本研究以統計方法 Z test 排除常態分佈之極端值 (圖二)，再作後續分析。極端值造成的原因可能是採樣或實驗操作之疏失、不同環衛人員清消之個體差異、塑膠膜片使用後造成的刮痕磨損致使累積菌數不易清潔等因素。由於產生之極端值無特定日期、時段、趨勢、連續性等規律，故分析時暫排除極端值以避免極端值造成真實環境平均菌數之偏差。

討　論

環媒傳播 (Fomite-mediated transmission) 是醫院群聚感染的重要途徑然而在日常清潔上，電梯按鍵是清消工作不易落實之區域。醫院表面環境之常見菌包含 *S. aureus*、*E. faecalis*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*、*A. baumannii*、*E. meningoseptica* [18]。在 2017 年世界衛生組織 (WHO) 公佈資料顯示，*A. baumannii*、*P. aeruginosa*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*S. aureus*、*E. faecalis* 對多種抗生素具抗藥性、導致住院病人之高度致死率。因此，本研究以表面抗微生物產品—奈米技術防疫護膜—作為提升環衛清消電梯按鍵區潔淨成效之方法，未來亦可作為應用於醫療場所之控制面板、鍵盤…等清潔頻率較低或不易清潔的區域之參考。

初步探討奈米技術防疫護膜對上述 7 種常見致病菌種的抗菌活性效果。奈米技術防疫護膜製程中，應用一種毒性和刺激性較低的弱消毒劑—四級銨類物質。探討過去文獻，*P. aeruginosa* 特別能抵抗四級銨化合物 (QACs) [19]，因此清消應用上對於使用 QACs 不具足夠信心。本研究之抗菌活性試驗結果，不論是革蘭氏陽性菌或革蘭氏陰性菌，奈米技術防疫護膜在 1 小時即可有效殺滅所有測試致病菌 (圖四)。此外，護膜對 *P. aeruginosa* 亦展現良好抑菌活性 ($R > 3.87$，表一)，抑制活菌數至少 7×10^3 Cells /mL。這項發現有助於預防細菌於乾燥表面形成生物膜，也證明四級銨的抗菌技術已逐漸進步。有潔淨程度要求的環境表面不應超過 5 CFU/cm^2；面積 25 cm^2 之奈米技術防疫護膜，革蘭氏陽性菌瞬殺能力可將近 2 萬顆菌數 ($R = 4.3$) 降低到約 3 百多顆菌數 ($R = 2.5$)，故奈米技術防疫護膜抑菌應用是備受期待的。過去研究中證實與對照組相比，奈米技術技術

處理過的加護病房環境具備良好的抑菌成效。以奈米技術技術處理後的加護病房，1 個月期間即有明顯的抑菌成效[20]。在降低環境中抗藥性菌株的策略上，奈米技術技術處理後的加護病房環境，可顯著降低環境表面的抗藥性菌株[21]。

本院原始清消模式是使用次氯酸鈉溶液，雖擦拭當下可降低細菌量，但菌量隨著時間仍會不斷累積，故須制訂 2 小時擦拭一次之頻率。本研究實際應用奈米技術防疫護膜在本院電梯按鍵區，對比現行環衛現行模式，持續觀察 3 個月。從結果可知，奈米技術組對比現行環衛，可維持相似的潔淨品質 ($p < 0.05$)，但奈米技術組的清消次數較少，清消頻率間隔時間較長。如「隔夜」採樣時間點比對照組多了 2 小時的菌量累積，但平均菌量差異卻不大 (表三)。奈米技術組清消 3 小時後的潔淨成效跟 1 小時相同 (表四)；奈米技術組在 3 個月過程中未更換過防疫護膜，顯示防疫護膜並不隨時間流逝而抑菌效能降低 (圖六)。最後，隔夜的菌落數距離上次清消已累積近 18 小時的菌量，數據明顯高於其他時間點，可推測是仰賴環衛人員上班時間固定頻率的清消才得以維持。統整上述，奈米技術防疫護膜的清消模式，是可達到現行制度之潔淨品質，並使潔淨品質更持久的改善方案。因本研究使用相關文獻中常見的總生菌數評估表面潔淨程度[15-16]，故未對樣本進行菌相分析或抗藥性細菌的相關探討。

本研究另觀察電梯與表面環境菌量的關係，當電梯人潮接近最高峰，環境菌數仍有機會超過潔淨標準，證明人流多寡確實足以影響數據結果 (圖五)。在非高峰的情況下，若遵循奈米技術組的清消模式，可將一日例行性清消頻率由 2 小時 1 次改為 3 小時 1 次。綜合所有數據結果，在本院環境如使用表面抑菌產品在電梯內，建議每日 8~17 時至少清消 3 次，其中一次必須是上午 8 時，增加人潮尖峰時刻的清消頻率。但因本院 2021 年才引進電梯圖控系統，無法回朔電梯確效研究實驗時期的數據，如能更精確考量人流量的影響，環衛清消頻率的規劃可更加完善。

然而，因奈米技術產品的抑制機制為物理性殺菌，過多髒污、油脂與灰塵將降低抑菌效能，此時若細菌繁殖速度快於抑菌速度，菌量仍會累積。另外，環衛人員之訓練也相當重要，例如本研究奈米技術防疫護膜應用初期可從管制圖上看到偏移現象，但隨後則趨向穩定 (圖六A)。因此，即使使用表面抗菌產品，環衛人員仍須進行必要的電梯表面清消，並做好定期的清消流程培訓。本研究僅供參考，使用表面抗微生物產品仍需考慮各場所之條件情況。

結　語

本研究中，證實奈米技術防疫護

膜能有效抑制醫院環境的常見致病微生物。實際應用奈米技術防疫護膜在醫院電梯按鍵上，3 小時未清消的情形下仍可維持表面潔淨，符合潔淨指標；同一片防疫護膜使用 3 個月後，抗菌效果仍維持不變。相較於使用次氯酸鈉溶液消毒，兩種方法在維持電梯按鍵表面潔淨的能力相當，但奈米技術組清消過程無刺鼻的藥水味。最重要的是，以奈米技術防疫護膜為主設計的清消模式提供醫院維持環境潔淨新的方案，有助於改善環衛人員的清消效率，使單位能彈性調整人力與時間，並加強清潔重要的區域，進而預防感染風險。

參考文獻

1. Al-Ghamdi AK, Abdelmalek SMA, Ashshi AM, et al: Bacterial contamination of computer keyboards and mice, elevator buttons and shopping carts. Afr J Micr Res 2011;5:3998-4003.
2. Kandel CE, Simor AE, Redelmeier DA: Elevator buttons as unrecognized sources of bacterial colonization in hospitals. Open Med 2014;8:e81-6.
3. Khatib SI: A preliminary study of bacterial contamination from elevators. Intern J Sci Res 2013;2:1-2.
4. Sehulster L, Chinn RY: Guidelines for environmental infection control in health-care facilities: recommendations of CDC and the healthcare infection control practices advisory committee (HICPAC). MMWR Recommendations and Reports 2003;52:1-42.
5. 行政院衛生福利部疾病管制署 (2015，11 月 2 日)。醫療機構環境清潔感染管制措施指引。台灣衛生網路。摘自 https://www.cdc.gov.tw/File/Get/We55y3OvHbRITKF4_8aewQ。
6. David JW, William AR: Self-disinfecting surfaces: review of current methodologies and future prospects. Am J Infect Control 2013;41:31-5.
7. 廖恩慈，喻慶祥，沈政瑩等：奈米技術應用於環境清潔消毒的效果。感控雜誌 2020;30:153-66。
8. 呂旭峰，白壽雄，周明淵等：某區域醫院門診環境空氣落菌數改善研究。生物醫學暨檢驗雜誌 2007;19:17-24。
9. Li L, Fu Y, Liu H: Development of effective and safe compound disinfectant for space cabins. Acta Astronautica 2019;159:480-5.
10. Ghanbar S, Kazemian MR, Liu S: New generation of N-Chloramine/QAC composite biocides: efficient antimicrobial agents to target antibiotic-resistant bacteria in the presence of organic load. ACS Omega 2018;3:9699-709.
11. 葉明陽，陳厚羽，莊穎瑩等：Bio-Kil 減少護士服之細菌分離數。安泰醫護雜誌 2011;17:29-36。
12. 呂旭峯，李慶孝，呂岱融等：評估 Bio-Kil 運用於按鍵膠片之防疫效用。檢驗及品保雜誌 2013;2:119-28。
13. 林增玉，洪靖慈，曾士誠等：醫院環境及設備消毒以預防 COVID-19 感染之探討。台灣公共衛生雜誌 2020;39:337-41。
14. Griffith CJ, Cooper RA, Gilmore J, et al: An evaluation of hospital cleaning regimes and standards. J Hosp Infect 2000;45:19-28.
15. Dancer SJ: How do we assess hospital cleaning? A proposal for microbiological standards for surface hygiene in hospitals. J Hosp Infect 2004;56:10-5.
16. Mulvey D, Redding P, Robertson C, et al: Finding a benchmark for monitoring hospital cleanliness. J Hosp Infect 2011;77:25-30.
17. Morrison LW: The use of control charts to interpret environmental monitoring data. Nat Areas J 2008;28:66-73.
18. 陳賢孟，李育霖，劉尊榮等：伊莉莎白菌對臨床的影響及相關感染管制的預防。感控雜誌 2017;27:259-66。
19. Loughlin MF, Jones MV, Lambert PA: Pseudomonas aeruginosa cells adapted to benzalkonium chloride show resistance to other membrane-active agents but not to clinically relevant antibiotics. J Antimicrob Chemother 2002;49:631-9.
20. Hsueh PR, Huang HC, Young TG, et al: Bacteria

killing nanotechnology Bio-Kil effectively reduces bacterial burden in intensive care units. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33:591-7.

21. Lee WS, Hsieh TC, Shiau JC, et al: Bio-Kil, a nano-based disinfectant, reduces environmental bacterial burden and multidrug-resistant organisms in intensive care units. J Microbiol Immunol Infect 2017;50:737-46.

Cleanliness verification of nano antibacterial pads used in hospitals

Hui-Lan Chang[1], Yi-Yun Chang[1], Kun-Ming Wei[2], Hui-Ling Huang[3], Fang-Yu Huang[4], Huei-Wen Lai[1], Yu-Lin Lee[5]

[1]Center of Infection Prevention and Control,
[2]Logistics Department,
[3]Division of Environmental Hygiene,
[4]Department of Engineering & Construction,
[5]Division of Infectious Diseases, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan

Elevators are transport hubs for infection control in both healthcare and office buildings. If not regularly cleaned or disinfected, elevators and press buttons may easily become breeding grounds for microbes and sources of infections. The use of surface antimicrobial products with long-lasting effects is expected to prevent the spread of undesirable microbes.

This research was conducted in a medical center located in central Taiwan from October 1st to December 31st, 2020, to investigate the protectiveness and sustainability of nano antimicrobial pads in laboratory and field experiments. The test article was the "nano antimicrobial pad," which was manufactured based on nanotechnology and catalyst knowledge using organic quaternary ammonium compounds. The results demonstrate the following: (1) the nano antimicrobial pad was proven to effectively eliminate common pathogens such as *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Elizabethkingia meningoseptica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Acinetobacter baumannii* under laboratory conditions; and (2) due to the sustained antimicrobial activity of the nano pads, the surface of the elevator press buttons that were pad-protected but not cleaned for three hours generated a colony count result within the acceptable cleanliness range (< 2.5 CFU/cm^2). The nano antimicrobial pad continued to exert its antimicrobial effects for three months.

These findings suggest that nano antimicrobial pads can be an effective and long-lasting method to eliminate common pathogens in the hospital environment,

and their protective effect against microbes is comparable to that of using disinfectants to clean the surface. The housekeeping personnel at the hospital may redesign the working process to incorporate nano antimicrobial pads. However, the training and compliance of housekeeping personnel must be enforced.

Key words: Elevator, physical antibacterial, self-disinfecting surfaces, cleanliness inspection

防治多重抗藥性細菌的後抗生素時代—單株抗體治療策略

江明憲[1]　莊依萍[2]　陳筱珺[2]　林德宇[3,4]　楊雅頌[3,4]

國防醫學院　[1]生物及解剖學研究所　[2]微生物及免疫學科暨研究所
國防醫學中心三軍總醫院　[3]感染管制中心　[4]感染及熱帶醫學科

多重抗藥性細菌的嚴重性並未因 COVID-19 疫情停下腳步，儘管依據 WHO 指引，除非臨床懷疑有細菌感染，否則不建議對疑似或確診 SARS-CoV-2 輕症或肺炎患者常規給予抗生素治療，近期研究卻指出 SARS-CoV-2 患者的非必要抗生素治療比例，依舊居高不下。因此，無論是否面臨疫情威脅，抗生素抗藥性的沉默流行，依舊是亙久不變的議題。身處在後抗生素時代的我們，舉凡長期推廣合理使用抗生素、優化感染控制流程、開發新的抗菌藥劑與疫苗，都應納入抗菌工具箱的重要成員。其中疫苗及單株抗體的發展，這幾年隨著生物技術的進步及抗癌領域的發展，正逐漸受到重視。儘管在研究及臨床試驗的產品上已有不錯的進展，然而要於臨床上大量應用仍有需多挑戰，本文將闡述目前抗菌單株抗體的優勢、臨床試驗發展及未來挑戰，期待未來有更多工具來抵抗抗藥性細菌的感染，讓治療策略更有彈性。（**感控雜誌 2022:32:169-178**）

關鍵詞： 抗生素、抗藥性、單株抗體、感染

前　言

COVID-19 疫情肆虐全球方興未艾，多重抗藥性細菌的沉默流行 (silent pandemic) 卻從未停歇[1]。根據最新的統合研究分析指出，約有四分之三感染 SARS-CoV-2 的病人曾被開立預防性抗生素治療，然而實際上卻僅有 8.6% 的繼發性細菌感染 (95% CI 4.7~15.2%)，持續的不適當抗生素處方，將助長抗生素抗藥性問題日益嚴重[2]。研究發現，與抗藥性相關

民國 111 年 3 月 1 日受理
民國 111 年 4 月 21 日接受刊載

通訊作者：楊雅頌
通訊地址：臺北市內湖區成功路二段325號
連絡電話：(02)87927257

DOI: 10.6526/ICJ.202206_32(3).0003

因而導致死亡的前六大細菌群分別是大腸桿菌 (*Escherichia coli*)、金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*) 及綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)。以上菌種涵蓋了所有可歸因死亡 (attributable deaths) 的 73.4% [3]。

近期在新生兒病房[4]、加護病房[5,6]及長期照護中心[7,8]常見的 *Elizabethkingia* species 伊莉莎白菌屬，更以其強勢的內源性 (intrinsic) 多重抗藥性能力，使得 β-lactams、carbapenems、β-lactam/β-lactamase inhibitor、aminoglycosides，甚至是 tigecycline 及 colistin 等後線藥物失效，凸顯後抗生素時代抗藥性細菌感染控制的重要性[9]。面對層出不窮的細菌抗藥性問題，我們已經知道各項的感染管制相關措施，如環境清消、洗手，以及避免不適當使用抗生素等，但面對當下情況，抗藥性增長的速度，已遠遠超越新藥研發的速度。長遠而言，我們除了需致力於發展新型抗生素之外，亦需發展其他的對抗多重抗藥菌的策略，例如：疫苗[10]。

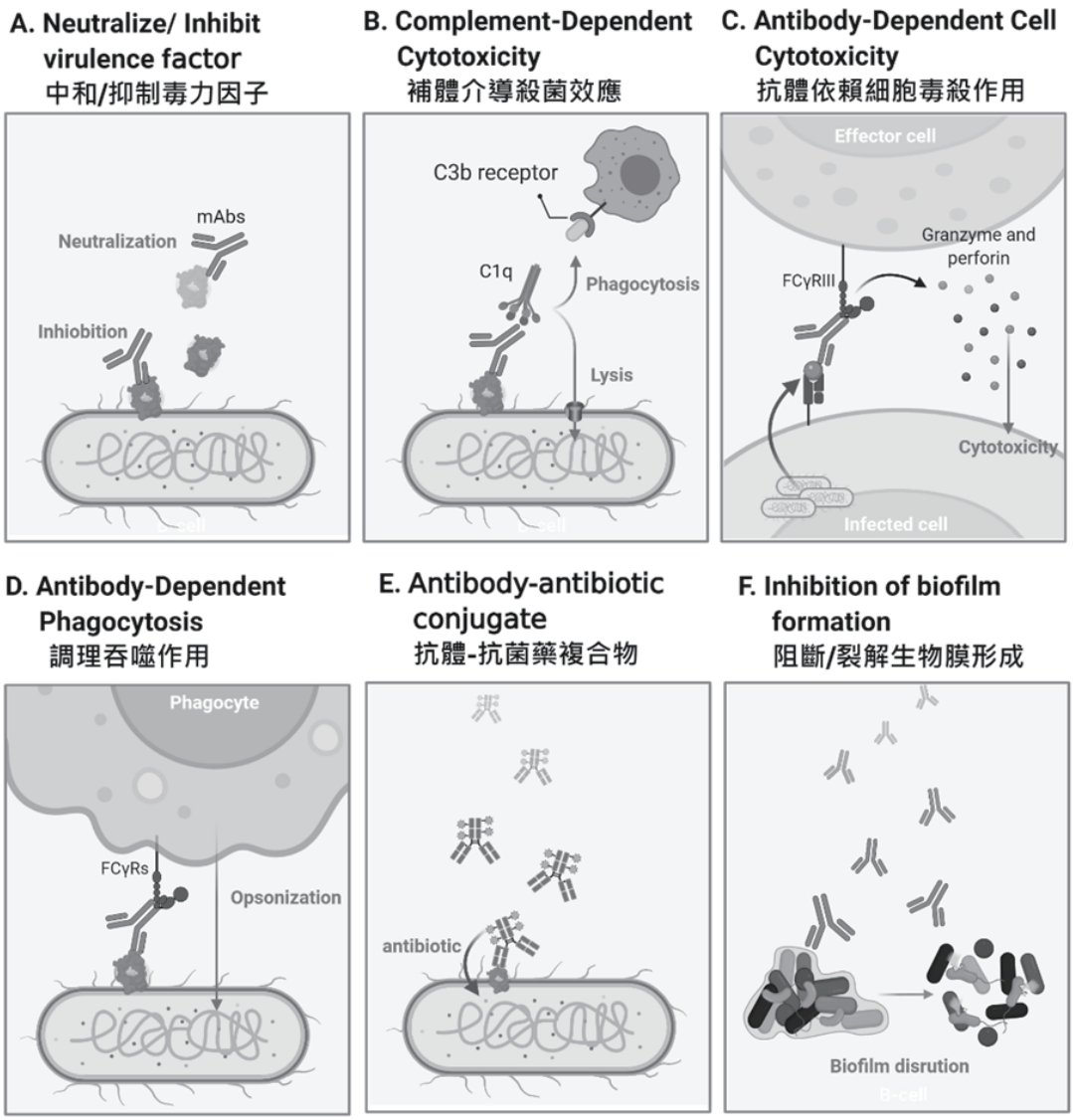
細菌疫苗研發挑戰

從人類醫學史到近期 COVID-19 的經驗，疫苗已證實是預防感染症的最具成本效益的策略之一，對付多變的多重抗藥性細菌，在抗生素已漸漸黔驢技窮的現在進行式中，開發新的治療方針更是刻不容緩，其中，疫苗的開發，不單單只是話題，亦具有臨床運用的可行性[11,12]。然而，研發多重抗藥性細菌疫苗，有三大挑戰需要克服：技術面、適用族群、經濟面[13]。

首先，在尋找適當疫苗候選次單元的技術部分，從過往以毒力因子 (virulence factor)、表面醣分子或莢膜 (capsule) 及外膜蛋白為抗原的方式，到後來以生物資訊學 (bioinformatics) 方法去篩選出具有抗原決定位潛力、暴露於細胞表面及高度保守的蛋白後，逐步去進行實驗測試[14,15]。而當中花費許多時間及精力的驗證過程中，最後成功的案例寥寥可數。

其次，疫苗主要目標族群為何？目前雖可針對高危險族群，例如：加護中心病患、具有慢性疾病、使用呼吸器、癌症及手術病人等。如果在術前或是罹患疾病的當下施打疫苗預防效果有限，在實務上高危險族群亦難以定義，使得疫苗施打的推廣可能遭遇限縮。

最後，多重抗藥性細菌的疫苗市場規模並不大，根據在美國 CDC 統計，每年大約 280 萬多重抗藥性細菌感染患者，數目雖然不少，但是相較於其他疾病的發生率較低，即便造成的死亡率較高，然而就經濟效益方面而言，生技製藥公司研發上投資成本



圖一　單株抗體主要抗菌機制
Monoclonal Antibody: Mechanisms of Action Against Bacterial Infection

巨大、使用期程短，不若癌症治療領域般有吸引力。

因此，針對目前多重抗藥性細菌的感染，除了不斷開發新型抗生素與抗藥性賽跑外，另闢蹊徑，例如：研發治療型單株抗體 (monoclonal antibody, mAbs)，或許會是較可行的做法[13,16]。

抗菌單株抗體的發展進程

以往市面上尚有許多抗生素來源，且 mAbs 治療費用相對高昂，因此相對於腫瘤與自體免疫疾病領域[17]，抗菌 mAbs 在細菌治療方面，發展較慢[18]。時至今日，隨著精準醫學與生物技術的進展，mAbs 應用於抗感染症臨床治療的需求日益擴大。相對於抗生素，mAbs 應用於抗菌治療有以下優點：(1) 專一性高，精準打擊多重抗藥細菌；(2) 安全性高，正常腸道菌叢不受傷害[19]；(3) 可合併抗生素使用 (antibody-antibiotic conjugates 抗體-抗菌藥複合物)，降低劑量及選擇性壓力 (selective pressure) [20]；(4) 透過基因工程，如 scFv (single-chain variable fragment) 單鏈變異區片段抗體及全人源抗體 (full human antibody)，可促進 mAbs 的親和力及安全性，降低人類抗嵌合體抗體反應 (human anti-chimeric antibody response, HACA) 風險[21,22]；(5) 半衰期較長，給藥後可維持數周至數月，理論上具有預防效益[23]；(6) 患者免疫功能低下，不利施打疫苗者，mAbs 仍有治療效益[24]。

表一，整理臨床試驗網站 (ClinicalTrials.gov) 紀載的「抗菌單株抗體產品臨床試驗發展」，從中不難發現，目前抗菌 mAbs 的主要標的為毒素/毒力因子 (細菌外毒素、穿孔蛋白系統)、高度保守表面醣類及外膜蛋白、生物膜及鐵離子捕獲功能因子等，藉此阻斷細菌入侵宿主細胞，降低生物膜生成，中和 (neutralize) 毒素及誘發補體、免疫細胞產生吞噬調理作用 (opsonophagocytosis) 等免疫調節功能。也因為抗菌 mAbs 並非為直接殺菌，因此選擇性壓力產生的抗藥性不易發生[18]。

目前研發抗菌 mAbs 上市的案例，除了具生物恐怖攻擊戰略意義的抗炭疽桿菌 (*Bacillus anthracis*) 毒素之 Raxibacumab 及 Obiltoxaximab 之外，臨床試驗最成功的案例，是用於治療反覆發作的困難梭狀桿菌 (*Clostridium difficile*) 感染的 Bezlotoxumab (Zinplava) [25]。2016 年美國 FDA 核准使用於 18 歲以上，正在接受抗生素治療之高風險族群 (如使用廣效型抗生素、長期使用胃酸抑制劑、及接受胃腸手術者)，Bezlotoxumab 屬於 Human IgG1 mAbs，主要的標的是結合 *C. difficile* 的 Toxin B，中和降低毒素對腸壁的損傷與減少發炎。mAbs 在治療 *C. difficile* 的成功經驗，更激勵相關抗菌 mAbs 的持續發展 (表一)。此外，近期 mAbs 的發展更朝向多價組合模式，此雞尾酒療法 (mAbs cocktails)，具有多個表位結合位點 (epitope)，從而可以更大程度的覆蓋中和抗原，就像我們的天然免疫系統一樣，同時來自多個 B 細胞譜系的抗體集合產生，因此對同一病原產生許多不同的位點的親和力。具有多個表位結合位點可以提供更多的中和選項，並減少病原

表一　抗菌單株抗體產品臨床試驗發展

Bacterial Species	Agents Agents/mAbs Target	Sponsor (s)	Phase of Trial				NCT number	Origin
			I	II	III	IV		
Staphylococcus aureus	Tefibazumab/clumping factor A	Bristol-Myers Squibb	V	V			NCT00198289	Humanized
	514G3 514G3/cell wall moiety Protein A (SpA)	XBiotech	V	V			NCT02357966	Human (isolated and cloned from a healthy human donor)
	(Suvratoxumab) MEDI4893 alpha-hemolysin	Medimmune	V	V			NCT02296320	Human (VelocImmune mice)
	ASN-100 (ASN-1 and ASN-2)/ alpha-hemolysin, gamma-hemolysin, bicomponent leucocidin (HlgAB, HlgCB, LukED, LukSF, and LukGH)	Arsansis	V	V			NCT02940626	Human
	AR-301 (Tosatoxumab)/alpha toxin	Aridis Pharmaceuticals	V	V	V		NCT03816956	Human (convalescent patient B-cell)
	DSTA-4637S/Teichoic Acid (Antibody-Antibiotic Conjugate)	Genentech and Roche	V				NCT03162250	Human
	Aurograb®/ABC transporter GrfA	NeuTec Pharma / Novartis	V	V	V		NCT00217841	scFv
Pseudomonas aeruginosa	KB001/type III secretion system, PcrV	KaloBios	V	V			NCT00638365	humanized PEGylated Fab
	PsAer-IgY/surface protein (Flagellin)	Mukoviszidose Institut gGmbH	V	V	V		NCT01455675	Chicken egg yolk
	AR-105 (Aerucin)/alginate	Aridis Pharmaceuticals	V	V			NCT03027609	Human
	KBPA-101 (Aermab) /LPS O-antigen (serotype O11)	Aridis (Kenta Biotech)	V	V			NCT00851435	Human
	MEDI3902/type III secretion system, PcrV, exopolysaccharide, Psl	Medimmune	V	V			NCT02696902	Human (bispecific phage display and VelocImmmune mouse)

Clostridium difficile	MK-3415A (actoxumab-bezlotoxumab)/ toxin A/B	Merck Sharp & Dohme	V	V	V		NCT01513239	Human
	Bezlotoxumab (Zinplava®)/toxin B	Merck Sharp & Dohme	V	V	V	V	NCT03880539	Human
	GS-CDA1/ MDX-1388/toxin A/ C-terminal toxin B fragment	MassBiologics/ Merck	V	V			NCT00350298	human
Bacillus anthracis	Raxibacumab (ABthrax®/Anthrin®)/ protective antigen (PA) component of anthrax toxin	Human Genome Sciences	V	V	V	V	NCT02177721	Human (phage display)
	Obiltoxaximab (Anthim®, ETI-204)/PA component of anthrax toxin	Elusys Therapeutics	V	V	V	V	NCT03088111	Human-mouse (hybridoma)
	MDX-1303 (Valortim®)/Uncleaved and cleaved PA	PharmAthene	V				NCT00964561	Human
	AVP-21D9 (ThravixaTM)/PA component of anthrax toxin	Emergent BioSolutions	V				NCT01202695	Human
Others	F598/Poly-N-acetylglucosamine (PNAG)	Alopexx Pharmaceuticals	V	V			NCT03222401	Human
	Pagibaximab (BSYX-A110)/lipoteichoic acid	Biosynexus	V	V	V		NCT00646399	Humanized
	c α Stx1/c α Stx2/shiga toxins	Thallion Pharmaceuticals	V	V			NCT01252199	Humanized
	NTM-1632/3/botulinum neurotoxin type B	NIAID	V				NCT02779140	Humanized
	XOMA 3ab/botulinum neurotoxin type B	XOMA/NIAID	V				NCT01357213	Humanized
	TRL1068/biofilm scaffolding proteins DNABII	Trellis Bioscience	V				NCT04763759	Human

體產生逃逸突變的機會，進而抑制或減緩多重抗藥菌的產生[26]。多價的抗菌 mAbs 具有大量抗原位點結合作用的能力，具有填補抗生素和疫苗在治療失敗後的空缺。簡而言之，單株抗體結合抗生素治療，這種多重攻擊模式，將對細菌構築演化障礙，降低治療失敗機率[23]。

抗菌單株抗體缺點及未來展望

儘管 mAbs 的免疫療法在多重抗藥性細菌治療上正處於蓬勃發展的研究浪尖，在發展上仍需克服許多挑戰。首先，儘管是人源化單株抗體，仍可能有產生 HACA 反應，導致治療風險[17]。其次，mAbs 研發的標的，通常為特定細菌的特定抗原，因此快速即時的診斷病原更顯重要。另外，有時目標抗原只表現在單一流行株、單一器官感染時或某一致病時期，可能會限制了 mAbs 的有效性。如作用在綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 第三型外泌系統 (T3SS) 蛋白 PcrV 的 KB001，可成功降低使用呼吸器病人 *P. aeruginosa* 感染導致肺炎的發生率，卻無法降低囊腫性纖維化 (cystic fibrosis) 病人感染的比率[27]。再者，高度保守外膜蛋白雖然是合適標的，惟經常被細菌表面醣類所覆蓋 (masked)，可能不易被 mAbs 觸及。其次，外醣結構有血清型 (serotype) 之差異，也可能無法被單一 mAbs 所標的[28]。2013 年哈佛團隊研究發現，一種細菌外醣結構 PNAG (β-1-6-linked poly-N-acetyl-d-glucosamine)，高度保守的表現於至少 75 種以上病原體，包含革蘭氏陽性、陰性菌、黴菌及寄生蟲等，與病原體的生存、毒性及生物膜形成有關[29]。他們藉由去乙醯化 (deacetylation) 的人工合成 PNAG 作為抗原，發展出專一性的 IgG1 mAbs (F598)，雖在動物實驗中證實可抵抗多種抗藥性細菌感染[29,30]，但仍無法通過第二期臨床試驗的驗證[17]。

最後，如同疫苗及抗生素所面臨的同樣問題，商業投資最主要還是會聚焦在疾病的市場規模，因此研發廣效型的 mAbs 需要透過政府監管機構政策的引導，降低商業障礙，使得相關領域得以開花結果，這將是未來尚待解決的問題。

綜上所述，隨著 mAbs 開發、篩選及生產和工程技術的進展，更深入地了解目標抗原在疾病發病機制中的表現和作用，病原體特異性 mAbs 已正式導入治療的候選名單。抗體通過各種機制殺死細菌或減弱細菌的病理活性，包括調理吞噬作用、補體介導的殺菌活性、阻斷生物膜生成和細菌毒素的中和。這些藥效機制不同於小分子抗菌劑，mAbs 的高特異性可以減少對正常菌群的干擾和減少交叉抗藥的選擇壓力。因此，搭配適當的感染管制措施，此類 mAbs 可讓針對抗藥性菌株的治療與策略更加靈活。儘管目前有了這些進展，但該領域仍必

須克服某些障礙，研發上重點應放在建立臨床相關的體外實驗和動物模型上，以提高臨床前和臨床研究結果的相關性。雖然截至目前只有三種用於預防或治療細菌感染的 mAbs 上市，鑑於抗菌 mAbs 相對於傳統抗菌劑的許多優勢，以及臨床研究的積極發現，廣效的抗菌 mAbs 研究進展有望在未來一日千里。

參考文獻

1. Mahoney AR, Safaee MM, Wuest WM, et al: The silent pandemic: Emergent antibiotic resistances following the global response to SARS-CoV-2. iScience 2021;24:102304.
2. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al: Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2021;27:520-31.
3. Antimicrobial Resistance C: Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022;399:629-55.
4. Reed TAN, Watson G, Kheng C, et al: Elizabethkingia anophelis infection in infants, Cambodia, 2012-2018. Emerg Infect Dis 2020;26:320-2.
5. Pokrywka M, Viazanko K, Medvick J, et al: A Flavobacterium meningosepticum outbreak among intensive care patients. Am J Infect Control 1993;21:139-45.
6. Hsu MS, Liao CH, Huang YT, et al: Clinical features, antimicrobial susceptibilities, and outcomes of Elizabethkingia meningoseptica (Chryseobacterium meningosepticum) bacteremia at a medical center in Taiwan, 1999-2006. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30:1271-8.
7. Weaver KN, Jones RC, Albright R, et al: Acute emergence of Elizabethkingia meningoseptica infection among mechanically ventilated patients in a long-term acute care facility. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:54-8.
8. Ceyhan M, Yildirim I, Tekeli A, et al: A Chryseobacterium meningosepticum outbreak observed in 3 clusters involving both neonatal and non-neonatal pediatric patients. Am J Infect Control 2008;36:453-7.
9. Raghavan S, Thomas B, Shastry BA: Elizabethkingia meningoseptica: emerging multidrug resistance in a nosocomial pathogen. BMJ Case Rep 2017.
10. Bekeredjian-Ding I: Challenges for Clinical Development of Vaccines for Prevention of Hospital-Acquired Bacterial Infections. Front Immunol 2020;11:1755.
11. Jansen KU, Knirsch C, Anderson AS: The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance. Nat Med 2018;24:10-9.
12. Buchy P, Ascioglu S, Buisson Y, et al: Impact of vaccines on antimicrobial resistance. Int J Infect Dis 2020;90:188-96.
13. López-Siles M, Corral-Lugo A, McConnell MJ: Vaccines for multidrug resistant Gram negative bacteria: lessons from the past for guiding future success. FEMS Microbiol Rev 2020;45:fuaa054.
14. Chiang MH, Sung WC, Lien SP, et al: Identification of novel vaccine candidates against Acinetobacter baumannii using reverse vaccinology. Hum Vaccin Immunother 2015;11:1065-73.
15. Michalik M, Djahanshiri B, Leo JC, et al: Reverse Vaccinology: The Pathway from Genomes and Epitope Predictions to Tailored Recombinant Vaccines. Methods Mol Biol 2016;1403:87-106.
16. McConnell MJ: Where are we with monoclonal antibodies for multidrug-resistant infections? Drug Discov Today 2019;24:1132-8.
17. Lu RM, Hwang YC, Liu IJ, et al: Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. J Biomed Sci 2020;27:1.
18. Monserrat-Martinez A, Gambin Y, Sierecki E: Thinking Outside the Bug: Molecular Targets and Strategies to Overcome Antibiotic Resistance. Int J Mol Sci 2019:20.
19. Wang-Lin SX, Balthasar JP: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations for the Use of Monoclonal Antibodies in the Treatment of Bacterial Infections. Antibodies (Basel) 2018:7.
20. Mariathasan S, Tan MW: Antibody-Antibiotic Conjugates: A Novel Therapeutic Platform

against Bacterial Infections. Trends Mol Med 2017;23:135-49.

21. Kang TH, Seong BL: Solubility, Stability, and Avidity of Recombinant Antibody Fragments Expressed in Microorganisms. Front Microbiol 2020;11:1927.
22. Hwang WY, Foote J: Immunogenicity of engineered antibodies. Methods 2005;36:3-10.
23. Zurawski DV, McLendon MK: Monoclonal Antibodies as an Antibacterial Approach Against Bacterial Pathogens. Antibiotics (Basel) 2020:9.
24. Motley MP, Banerjee K, Fries BC: Monoclonal antibody-based therapies for bacterial infections. Curr Opin Infect Dis 2019;32:210-6.
25. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al: Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. N Engl J Med 2017;376:305-17.
26. Kennedy DA, Read AF: Why does drug resistance readily evolve but vaccine resistance does not? Proc Biol Sci 2017:284.
27. Jain R, Beckett VV, Konstan MW, et al: KB001-A, a novel anti-inflammatory, found to be safe and well-tolerated in cystic fibrosis patients infected with Pseudomonas aeruginosa. J Cyst Fibros 2018;17:484-91.
28. Raj GM, Priyadarshini R, Murugesan S, et al: Monoclonal Antibodies Against Infectious Microbes: So Long and Too Little! Infect Disord Drug Targets 2021;21:4-27.
29. Cywes-Bentley C, Skurnik D, Zaidi T, et al: Antibody to a conserved antigenic target is protective against diverse prokaryotic and eukaryotic pathogens. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110:2209-18.
30. Stevenson TC, Cywes-Bentley C, Moeller TD, et al: Immunization with outer membrane vesicles displaying conserved surface polysaccharide antigen elicits broadly antimicrobial antibodies. Proc Natl Acad Sci USA 2018;115:3106-15.

Fighting multi-drug resistant bacteria in a post-antibiotic era: the promising strategy of antibacterial monoclonal antibodies

Ming-Hsien Chiang[1], Yi-Ping Chuang[2], Xiao-Chun Chen[2], Te-Yu Lin[3], Ya-Sung Yang[3]

[1]Department and Graduate Institute of Biology and Anatomy,
[2]Department and Graduate Institute of Microbiology and Immunology, National Defense Medical Center,
[3]Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Internal Medicine,
Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

The impact of COVID-19 on antimicrobial resistance has become an issue of interest because of inappropriate antibiotic use in patients infected with SARS-CoV-2 for suspected bacterial infections. Antimicrobial resistance is a silent pandemic with disastrous consequences. Under these circumstances, multi-drug resistant (MDR) bacterial nosocomial infections have induced a higher mortality rate in patients and have persistently spread in hospital environments. Therefore, infection control practices, antimicrobial stewardship, new antibiotics, or other approaches to antimicrobial agents are urgently needed. Monoclonal antibodies (mAbs) have recently been introduced as a promising therapeutic strategy for combating MDR bacteria. In this review, we present the development strategies and future perspectives for mAbs.

Key words: Antibiotic, resistance, monoclonal antibody, infection

愛滋病毒感染者使用抗病毒藥物抑制失敗後治療藥物之選擇

林德宇　王甯祺

三軍總醫院　內科部感染科

自從高效能抗愛滋病毒治療開始廣泛使用後，已將過去普遍致死的愛滋病毒感染，變成長期、可處理的慢性疾病。但是，即使長期服藥將血液中的病毒量降低到現有儀器偵測極限以下，現有的藥物治療仍然無法完全根除體內的愛滋病毒。部分感染者服藥不規則，容易導致病毒產生抗藥性，造成治療的困難。本文將帶領讀者了解愛滋病抗病毒藥物的種類、愛滋病毒產生抗藥性的機轉、實驗室測定抗藥性的方法，以及初次藥物治療失敗時新處方藥物選擇原則，希望能讓從事傳染病通報與感染管制的醫療同仁能深入了解愛滋病毒與抗藥性現況及初次藥物治療失敗時新處方選擇之規範。（**感控雜誌 2022:32:179-189**）

關鍵詞： 人類免疫缺乏病毒、愛滋病毒抗藥性機轉、抗藥性趨勢

前　言

愛滋病是人類安全中健康安全最重要議題，台灣第一例愛滋病毒感染是在 1984 年間診斷，之後逐年增加。根據疾病管制署的通報資料，本國愛滋病毒感染者截至 110 年 12 月已累積通報 42,263 例本國籍個案，其中已發展為愛滋病累積個案共有 20,345 例。男與男之間的性行為已經成為感染愛滋病毒最主要的途徑。高效能抗愛滋病毒治療 (highly active antiretroviral therapy, HAART 或 combination antiretroviral therapy, cART)，俗稱「雞尾酒療法」，1997 年開始正式在台灣使用。其組合至

民國 111 年 3 月 1 日受理
民國 111 年 4 月 21 日接受刊載

通訊作者：林德宇
通訊地址：台北市內湖區成功路二段325號
連絡電話：(02) 8792-7257

DOI: 10.6526/ICJ.202206_32(3).0004

少三種抗愛滋病毒藥物，以達到有效控制愛滋病毒感染者的血漿病毒量 (plasma HIV RNA load, PVL)、提高 CD4 淋巴球數，大幅降低病患發生愛滋病毒感染相關的伺機性感染 (opportunistic infections) 與死亡的風險，並且減少愛滋病毒的傳播。

現有用於治療 HIV 感染的藥物分為下列五大類[1]：

一、核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs)，他們作用在 DNA 鏈的 terminators，抑制病毒的 RNA genome 反轉錄成為 DNA，而這過程在病毒生活週期 (life cycle) 的早期是個極重要的步驟。

二、非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NNRTIs)，與反轉錄酶結合並抑制反轉錄酶功能；反轉錄酶會促成反轉錄 (reverse transcription) 將愛滋病毒的 RNA 轉變為 DNA，接著才能產生蛋白質與下一代的病毒 RNA。

三、蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors, PIs)，主要作用在病毒的蛋白酶 (protease)，蛋白酶功能在切割先驅蛋白質 (precursor protein) (gag 與 gag-pol)，蛋白酶抑制劑使病毒顆粒內核 (inner core) 組裝的時候無法完成。

四、嵌入酶抑制劑 (integrase strand transfer inhibitors, INSTIs)，主要作用機轉為阻斷愛滋病毒核酸嵌入酶活性，進而抑制愛滋病毒的 cDNA 嵌合至人類細胞的 DNA。

五、融合抑制劑 (fusion inhibitors)，主要作用在阻止愛滋病毒穿入目標細胞 CD4 淋巴球。

目前針對初次治療，使用疾管署規範含多種藥物的單一顆的處方組合，除非是感染多重抗藥病毒，否則只要病患定期服藥 1 到 2 個月後，血漿中病毒量會較服藥前下降百倍到千倍；服藥 6 個月後，血漿中病毒量會低於 50 copies/ml。如果在服藥 6 個月後，病毒量仍檢測得到，需要留意病人是否遵照配合飲食服用的建議、是否規則服藥，或併用營養品、治療腸胃潰瘍藥物等。此時病毒量升高，病毒可能對於服用中的藥物產生抗藥性。此時，臨床醫師須協同個案管理師和知悉病患病情的家人或朋友，一起了解病患的藥物順從性和可能影響順從性的原因。同時，要確認是否已經治療失敗。造成治療失敗的原因可分成三大部分：

一、病人服藥順從性不佳：影響順從性的合併症 (如成癮物質濫用、精神健康障礙、神經認知障礙)；忘記回診時間；住處不穩定或其他社會心理因素；中斷或間歇服用抗愛滋病毒藥物；抗病毒藥物的費用和可負擔性；藥丸顆數和給藥頻率等。

二、愛滋病毒的相關因素：由目前或過去的抗藥性測試發現被感染或產生抗藥性病毒株；之前的治療失敗；較高的治療前愛滋病毒量。

三、抗愛滋病毒藥物處方相關因素：不理想的藥物動力學 (藥物吸收或代謝)；不理想的抗病毒效果；對抗基因抗藥突變的屏障低；由於先前暴露於不理想的處 方 (如單一療法；兩個核苷酸反轉錄酶抑制劑的治療；或是在過去治療失敗更換藥物時，一次只更換一個有效藥物) 而導致藥效降低；搭配食物使用或空腹的需求 (影響吸收)；與其他藥物的相互作用與不良反應；或處方錯誤等。

由於三合一雞尾酒療法比使用單一病毒抑制劑更能有效地抑制宿主內病毒複製，新的抗病毒藥物不僅副作用較過去的藥物低，對於提高愛滋病病患的存活率與生活品質療效更好。但是，在服用藥物過程中，可能因為病毒快速產生變異、病人沒有定時服藥或藥物交互作用等因素，病毒會在患者體內衍生出抗藥性病毒株。這些抗藥性病毒株的產生，會使患者體內的病毒無法被完全地抑制，進而嚴重地影響到治療的效果。更嚴重的是這些抗藥性病毒株的產生後，會因為繼續傳播造成原生抗藥性病毒株的流行。而這些被傳播抗藥性病毒株所感染的病人，其接受藥物療法的成效，比被一般無抗藥性病毒株所感染的病人為差。更嚴重的是這些抗藥性病毒株，會因為病患不採取安全性行為，造成抗藥性病毒株的傳播與流行。

抗藥性的發生

HIV 病毒在感染者體內以極高的速度複製，估計每天產生數十億病毒顆粒[2]。複製過程中反轉錄步驟的突變發生率很高，因而造就了病毒的多樣性[3]，基因的突變造成序列的改變進而產生氨基酸的取代，改變了蛋白質的組成與結構最終改變反轉錄酶，蛋白酶或嵌合酶，也可能改變結合蛋白和包膜蛋白，而導致不同種類的藥物抗藥性。病毒抗藥性分成下列二種：

獲得性抗藥 (Acquired resistance)

當感染者服藥穩定病毒量測不到，則 HIV 病毒複製不足，無法以高頻率複製引起突變造成多樣性；反之當病人服藥不穩定，HIV 病毒會先大量複製並開始出現多樣性繼而產生突變，病毒的眾多突變中具有抗藥性的病毒株將具有適應性優勢 (fitness advantage)，成為不穩定服藥患者體內的主要病毒株 (dominate quasi-species)，病人後續因抗藥性病毒的坐大而治療失敗，這種抗藥性來自於演化的優勢稱為獲得性抗藥 (acquired resistance) [4]。

傳播性抗藥 (transmitted resistance)

另一種情況則是感染者最初所感染的 HIV 病毒即具有抗藥性，稱為傳播性抗藥 (transmitted resistance)。

抗病毒藥物抗藥性的作用機轉

一、對於核苷酸反轉錄酶抑制劑 (NRTIs) 的抗藥性

Nucleoside analogues 與 nucleotide analogues 經由反轉錄酶而阻止病毒 DNA 的合成。在 cellular kinases 磷酸化 (phosphorylation) 之後，這些複合物經由反轉錄酶混入病毒 DNA 的初期鏈結中。因為這些藥物缺乏 3' hydroxyl group，沒有額外的 nucleotides 能夠連結上它們，就會終止病毒 DNA 的合成。HIV 對這些藥物具抗藥性有兩個不同機轉：破壞此類似物 analogue 加入 DNA 過程和從早終止的 DNA 鏈結移除此 analogue [5-6]。

1. 破壞此類似物 analogue 加入 DNA 過程：

在反轉錄酶的幾個基因缺陷或是基因缺陷群，藉由選擇性破壞反轉錄酶將 analogue 帶入 DNA 的能力，能夠促成抗藥性的產生。它們基本上包括 M184V，Q151M complex、以及 K65R 的突變。M184V 突變機制是藉由加強辨別能力 (discrimination)。加強辨別能力 (discrimination) 的抗藥性突變會讓反轉錄酶優先選擇細胞中天然的脫氧核酸 (deoxynucleotides)，減少 NRTI 三磷酸酯 (NRT I - t r ipho spha te) 摻入至 DNA 複製鏈中。M184V 突變包括在反轉錄酶的位置 184 處用 valine 取代原本的 methionine，M184V 突變會引起對 lamivudine 或 emtricitabine 的高度抗藥，對 abacavir 的低度抗藥性，但是會增強對 tenofovir alafenamide (TAF), tenofovir disoproxil fumarate (TDF)，及 zidovudine 的敏感性 (hypersensitivity) [7]。而 Q151M complex 的突變群常會發生於含有 stavudine (d4T) 與 didanosine (ddI) 的藥物組合治療失敗後的病人。K65R 突變也是經由加強辨別能力產生，K65R 的基因突變，愈來愈常見於接受過 nucleoside 或是 nucleotide analogues 治療而失敗的病人身上，尤其當此處方中含有 tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 或 abacavir (ABC) 的時候；造成除了 zidovudine (AZT；ZDV) 以外大部分 analogues 的抗藥性。

2. 從 terminated DNA chain 上移除 analogue：

一群基因缺陷突變 (thymidine analogue mutations, TAMs) 藉由 ATP- 或 pyrophosphate 促成，將 nucleoside analogues 從終端 terminated DNA 鏈的 3' 端移除而產生抗藥性。ATP 與磷酸 pyrophosphate，thymidine analogue 突變後的反轉錄酶促使它們進入到接近已結合 analogue 的地方。在這個位置，ATP 或是 pyrophosphate 能夠攻擊連結 analogue 與 DNA 的 phosphodiester 鍵結，造成 analogue 的移除。TAMs 發生於選擇壓力下，例如 zidovudine (ZDV)、stavudine，並且藉由此機制賦予交叉抗藥性以

影響隨後使用的 TDF、abacavir 和 didanosine [8]。

二、對非苷核酸反轉錄酶抑制劑 (NNRTIs) 的抗藥性

NNRTIs 的藥理作用在反轉錄酶 (reverse transcriptase) 上，NNRTIs 結合反轉錄酶酶的疏水區域 (hydrophobic pocket)，結合後改變酵素的功能，藉由非競爭性抑制改變反轉錄酶功能來阻止 HIV 複製[9]，許多第一代的 NNRTI 藥物在結構忍受度上較低，所以只要 NNRTI 的目標疏水結合位產生點突變，就會對藥物效果產生很大的影響，像是降低結合率而造成抗藥性。由於抗藥性的產生只需要點突變發生，所以極易在體內發展，例如使用單劑量的 nevirapine (NVP)。在第一代 NNRTI (NVP 和 efavirenz) 的選擇壓力，最常見的突變位為 K103N (位於疏水結合位邊緣) 和 Y181C (疏水結合位內)，這些突變通過改變疏水結合位、芳香環的堆積與增加空間位阻來影響分子間的交互作用[10]。

第二代的 NNRTIs 展現出更高的遺傳屏障，可保留活性來抵抗常見的 NNTRIs 抗藥性，常見的有：rilpivirine (RPV)、etravirine，以 RPV 為例，它能在 K103N 突變點存在的情況下保留活性。增加下一代的 NNRTIs 與反轉錄酶的結合效率以及結合的靈活性，可以有效增強這個藥物類別的適應性。

三、對蛋白酶抑制劑 (PIs) 的抗藥性

蛋白酶抑製劑 (PIs) 結合後造成抑制蛋白酶，蛋白酶具有裂解 Gag 和 Gag-Pol 前體蛋白 (precursor proteins) 的功能，因此抑制蛋白酶會影響正常切割過程 (cleavage process)，導致多種酵素的生成受到影響[11]。蛋白酶抑制劑的抗藥性需要多個突變才能顯著影響藥物的病毒治療反應[12]。一般而言，蛋白酶抑制劑都歸類於至少中或高抗藥屏障 (medium or high genetic barrier) 的藥物[13]。其中 darunavir/ritonavir (cobicistat) 有最高的抗藥屏障，其次是 lopinavir-ritonavir，最後是 atazanavir。

四、對嵌入酶抑制劑 (integrase inhibitor) 的抗藥性

嵌合酶抑制劑 (INSTI) 的藥物作用是干擾 HIV DNA 插入宿主 DNA [14]。HIV 嵌合到宿主 DNA 中的複雜過程涉及多個步驟，而 INSTI 涉入其中一個關鍵步驟：阻止 HIV 的 DNA 藉由 HIV 嵌合酶轉移而嵌入宿主 DNA。HIV 嵌合酶是由 288 個胺基酸所構成的蛋白質，分為 C 端結構域、N 端結構域和催化核心結構域 (catalytic core domain) 組成的。大多數 INSTI 抗藥性突變發生在催化核心結構域嵌合酶活性位點附近[15]，INSTI 抗藥性突變可以藉由積累少量或輔助的突變，從而提高整體抗藥性程度。

第一代 INSTIs 產生抗藥性的起

始途徑不同，大多數突變發生在整合酶的活化位，使其抑制與 INSTI 結合。其抗藥性的產生主要在三個不同的位置，分別是 Q148, N155, and Y143。在此藥物長期失效時，可觀察到這三種突變會和其他的突變結合[16]，而這些突變影響病毒的適應性，且常被發現是補償性調控被抑制的整合酶活性的二次突變。

目前已被批准使用的三種 INSTI 藥物中，屬於第一代的 raltegravir (RAL) 與 elvitegravir (EVG) 展現出對抗藥性有較低的遺傳屏障，且在排除抗藥性產生後會在 RAL 及 EVG 之間切換的可能性的情況下，當突變產生時，可能會產生交互抗藥性的情形[17]。INSTI 的第二代藥物—Dolutegravir (DTG)，其具有多種模式對抗抗藥性以及更高的遺傳屏障，只要在少數的代謝路徑中有被鑑定出抗藥性。而 DTG 優於其他 INSTI 藥物的原因，可能是基於其有較高的效價強度，能夠延長和整合酶的結合時間及降低具有 DTG 抗藥性之病毒的複製能力[18]。

Bictegravir 與 dolutegravir 同為第二代的嵌合酶酶抑制劑，同樣具有較 高的高抗藥屏障[19]。體外數據顯示，bictegravir 對多種 INSTI 抗藥病毒株保持活性。具體來說，bictegravir 對於以下常見的單一個嵌合酶突變 (92Q，T97A，Y143C/R，Q148R 和 N155H) 保持良好的活性 (敏感性降低不到 2 倍)。

愛滋病藥物抗藥性的檢驗方法

一般鑑定抗藥性病毒株的方法，可分為表現型檢測 (phenotypic assay) 及基因型檢測 (genotypic assay) [20]。表現型的分析，是經由細胞培養的方法分離病毒，再以類似細菌檢測藥物感受性實驗 (drug susceptibility test) 的方式來鑑定藥物的抗藥性。但是目前抗藥性表現型之測試，在不同實驗室間仍無一套標準與共識，此外表現型分析實驗之再現性也一直為人所垢病，需在生物安全第三級實驗室操作，且操作實驗需要用活病毒，故既耗費成本又耗時。此外，病患體內原生病毒群體中若僅存在少量的抗藥性病毒，表現型分析因靈敏度不足，也難以顯示正確抗藥性的結果。目前全球最常使用檢測 HIV-1 抗藥性病毒株的方法為基因序列分析。基因序列的分析是利用病毒基因定序方法，直接與病毒抗藥性相關之病毒基因上的變化，藉由分析經治療無效的病人檢體及細胞培養產生的抗藥性病毒株，已經陸續發現許多與抗藥性相關的基因變異。

新一代的技術，如等位基因特異性 PCR (allele-specific PCR)，單基因組 (single-genome) 和超深度測序 (ultra-deep sequencing)，是用來評估目前標準檢測無法檢測到少數族群的抗藥性。這些測試目前尚無法廣泛使用，但有助於我們對 HIV 抗藥性的了解。此外，新的 HIV 基因型抗

藥性分析方法 (GenoSure Archive)，是由全血中感染細胞的 DNA 放大，然後採用次世代定序 Next Generation Sequencing (NGS) 技術分析已存入細胞的前 HIV 病毒之 DNA，用於檢測不到病毒量或病毒量極低的患者 [21]。

目前常用的資料庫有下列三項：

a. 史丹佛大學 HIV 抗藥性數據庫 (Stanford University HIV Drug Resistance Database)：免費網站提供有關 HIV 抗藥性各式各樣的資料，最重要的網站同時提供基因型抗藥演算法

b. 國家 HIV 臨床醫師諮詢中心：HIV/AIDS 處置 (National HIV Clinician Consultation Center: HIV/AIDS Management)：此網站提供免費服務可以讓臨床醫師諮詢有關 HIV 臨床照顧各個方面的專家協助，包括評估和處置病毒治療失敗以及對 HIV 基因型抗藥測試的解釋。

c. 美國國際 HIV 學會 IAS-USA：抗藥性突變數據 [International AIDS Society-USA (IAS-USA): Drug Resistance Mutation Figures]: IAS-USA 定期更新發布簡明版的 HIV 抗藥性基因突變綱要，包括每種突變對藥物的影響。HIV 抗藥性突變圖和附註釋提供了有關 HIV 抗藥性突變相關知識的圖示概覽。(https:// www.iasusa.org/resources/hiv-drugresistance-mutations/)

目前的抗藥性檢測有明顯的局限性，需要瞭解其限制有助於正確解讀結果。例如，基因型和表型抗藥性分析均分析了主要的 HIV 病毒株 (優勢病毒株)，因此可能無法檢測到少數的突變株，可能出現在以下幾種情況：

(1) 突變株剛剛開始出現，它們的數量很少

(2) 停止抗病毒治療，野生株病毒具生長優勢而掩蓋抗藥病毒株

(3) 改變治療組合處方，藥物改變導致藥物的選擇壓力改變 (drug pressure changes)，原本的抗藥病毒株不再有生長優勢而可能逐漸減少到低於抗藥性檢測閾值

(4) 在藥物壓力不存在 (停藥) 或改變的情況下，先前產生的抗藥性病毒株可能會以少量存在，一旦再度使用先前的處方，抗藥性病毒株又再次獲得生存的優勢性。因此，當病患人正穩定接受治療組合處方而同時有一定病毒量時，抗藥性檢測可最準確反映當前正在服用的藥物之抗藥性。

初次藥物治療失敗時新處方藥物選擇

1. 理想情況下，新的抗愛滋病毒治療方案應該基於病人的抗愛滋病毒藥物治療歷史，當下和以前的抗藥性測試，選用包含至少兩種、最好是三種完全有效的藥物，或者選用新的作用機轉藥物。

2. 抗藥基因檢測顯示病毒只在

反轉錄酶基因產生 M184V/I 突變，雖然該病毒已經對於 3TC 或 FTC 產生高度抗藥，但是，這種突變會增加病毒對於 zidovudine 或 tenofovir 的敏感度，因此 3TC 或 FTC 可以在慎選第三種藥物的情況下搭配 AZT、TDF 或 TAF 繼續使用。

抗藥基因檢測顯示出現 K65R 時，代表對 Tenofovir DF 和 tenofovir alafenamide 的高度抗藥性，對 abacavir，emtricitabine，lamivudine 和 stavudine 呈現中等抗藥性，而對 zidovudine 的敏感性提高。因此，可考慮以 3TC+Zidovudine 為骨幹，加上有效的第三種藥物治療。

3. 儘管存在抗藥性，某些抗愛滋病毒藥物可以保留作為救助 (salvage) 方案的一部分：包括核苷酸反轉錄酶抑制劑或蛋白酶抑制劑。其他藥物，因為繼續使用可能會導致抗藥性突變的累積，並危及同一類新藥的治療選擇，就必須停藥。這些藥物可能包括非核苷酸反轉錄酶抑制劑，特別是 efavirenz，nevirapine，和 rilpivirine；和第一代嵌合酶抑制劑：raltegravir 或 elvitegravir。

4. 使用患者以前從未使用過的「新」藥物並不能確保藥物完全有效；相同類別的藥物之間存在交叉抗藥性的可能性。

5. 抗藥檢測應在患者仍在服用失敗的治療方案時，或停藥後 4 週內，而且患者的血漿中病毒量 > 1,000 copies/mL 時進行。抗藥性是累積的，一些測定法僅檢測對核苷酸反轉錄酶抑制劑，非核苷酸反轉錄酶抑制劑或蛋白酶抑制劑的抗藥性，但在使用嵌合酶抑制劑組合而治療失敗的患者中，需要檢測嵌合酶抑制劑抗藥；對經歷融合抑製劑 (fusion inhibitor) 失敗與 CCR5 拮抗劑失敗的患者，需要進行額外的抗藥性測試。不過，目前後兩者的抗藥基因檢測並非國內抗藥檢測實驗室的常規檢測對象。

6. 停止或短暫中斷低病毒血症患者的抗愛滋病毒藥物治療，是不建議的。因為這可能導致愛滋病毒量迅速增加，減少 CD4 淋巴球數，並增加臨床惡化的風險。

7. 可選擇的有效藥物可能是現有藥物類別的新成員，例如，etravirine，darunavir，dolutegravir 和 bictegravir。

8. 越來越多資料顯示，使用併用促進劑的 (boosted) 蛋白酶抑制劑，加一種有效藥物或數種部分有效的藥物將會有效地降低大多數患者的病毒量。

9. 在存在某些抗藥基因突變的情況下，某些抗病毒藥物，如 dolutegravir 和 darunavir/ritonavir，需較高的藥物濃度，所以需要增高劑量，每天給予兩次，而不是每天一次，以抑制對藥物敏感性較低之病毒的複製。

10. 如首選處方藥物選擇 NNRTI + 2NRTIs 抑制病毒失敗，可能的抗藥機制為對 NNRTI +/- 3TC + FTC 抗

藥 (例如，NNRTI 突變 +/- M184V/I，而沒有對其他 NRTIs 抗藥)，新處方建議 Boosted PI + 2 NRTIs (至少要一種有效)；或 INSTI + 2NRTIs (如果，只有一種 NRTIs 是完全有效的，或病人的服藥順從性是重要考量，那 DTG 是優於 EVG 或 RAL)；或 Boosted PI + INSTI 的組合

11. 如首選處方藥物選擇 Boosted PI+ 2NRTIs 抑制病毒失敗，最可能是沒有抗藥性，或只對 3TC 和 FTC 抗藥 (例如，M184V/I，而沒有其他的 NRTIs 抗藥)，新處方建議繼續相同的處方；或另一種 boosted PI + 2NRTIs (至少要有一種有效)；或 INSTI + 2NRTIs (至少要有一種有效) (如果只有一種 NRTIs 是完全有效，或病人的服藥順從性是重要考量，那 DTG 是優於 EVG 或 RAL)；或 Boosted PI + INSTI

12. 如首選處方藥物選擇 INSTI + 2NRTIs 抑制病毒失敗，可能的抗藥機轉為 3TC 或 FTC (例如，只有 M184V/I，沒有對其他 NRTIs 抗藥) 或沒有 INSTI 抗藥性；新處方建議 Boosted PI + 2 NRTIs (至少要一種有效)；或 DTG + 2NRTIs (至少要一種有效)；或 Boosted PI + INSTI

結　語

HIV 的抗藥性一直是治療上的挑戰，因為個案的差異與藥物不同的特性，單憑抗藥性的報告選擇藥物是具有風險的，適當的專家諮詢討論是非常需要的。臨床醫師應採取的步驟，包括評估服藥順從性 (assessing adherence) 和藥物耐受性 (medication tolerability) 以及評估可能的藥物動力學問題 (例如，藥物-藥物交互作用或藥物-食物交互作用)，並參考患者系列的治療處方與抗藥性報告，同時必須要考慮抗藥性報告的檢測限制。基於以上考量出一種新的治療組合，治療組合處方包括至少使用 2 種有效成分，最好使用 3 種皆為有效成分。不建議在現存的失敗治療處方中添加單一的藥物，因為可能會增加更多的抗藥性突變發生，最終的目標是將患者的病毒量抑制在檢測閾值以下，增進愛滋病照護的品質。

參考文獻

1. Kilby JM, Eron JJ: Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. N Engl J Med 2003;348:2228-38.
2. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al: HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science 1996;271:1582-6.
3. O'Neil PK, Sun G, Yu H, et al: Mutational analysis of HIV-1 long terminal repeats to explore the relative contribution of reverse transcriptase and RNA polymerase II to vira l mutagenesis. The J Biol Chem 2002;277:38053-61.
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Accessed [December 18, 2019] [C15].
5. Tang MW, Shafer RW: HIV-1 antiretroviral

resistance: scientific principles and clinical applications. Drugs 2012;72:e1-25.

6. Clavel F, Hance AJ: HIV drug resistance. N Engl J Med 2004:350;10.
7. Whitcomb JM, Parkin NT, Chappey C, et al: Broad nucleoside reverse transcriptase inhibitor cross-resistance in human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates. J Infect Dis 2003;188:992-1000.
8. Marcelin AG, Delaugerre C, Wirden M, et al: Thymidine analogue reverse transcriptase inhibitors resistance mutations profiles and association to other nucleoside reverse transcriptase inhibitors resistance mutations observed in the context of virological failure. J Med Virol 2004;72:162-5.
9. Schauer G, Leuba S, Sluis-Cremer N: Biophysica Insights in to the Inhibitor Mechanism of Non-Nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. Biomolecules 2013;3:889-904.
10. Das K, Arnold E: HIV-1 reverse transcriptase and antiviral drug resistance. Curr Opin Virol 2013;3:119-28.
11. Rabi SA, Laird GM, Durand CM, et al: Multi-step inhibition explains HIV-1 protease inhibitor pharmacodynamics and resistance. J Clin Invest 2013;123:3848-60.
12. Wensing AM, Calvez V, Gunthard HF, et al: 2017 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. Top Antivir Med 2016;24:132-3.
13. Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, et al: HIV-1 drug resistance and resistance testing. Infect Genet Evol 2016;46:292-307.
14. Pommier Y, Johnson AA, Marchand C: Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. Nat Rev Drug Discov 2005;4:236-48.
15. Hurt CB, Sebastian J, Hicks CB, et al: Resistance to HIV integrase strand transfer inhibitors among clinical specimens in the United States, 2009-2012. Clin Infect Dis 2014;58:423-31.
16. Mbisa JL, Martin SA, Cane PA: Patterns of resistance development with integrase inhibitors in HIV. Infect Drug Resist 2011;4:65-76.
17. Malet I, Fourati S, Morand-Joubert L, et al: Risk factors for raltegravir resistance development in clinical practice. J Antimicrob Chemother 2012;67:2494-500.
18. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al: Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. Lancet 2013;382:700-8.
19. Smith JS, Zhao XZ, Burke TR, et al: Efficacies of Cabotegravir and Bictegravir against drug-resistant HIV-1 integrase mutants. Retrovirology 2018;15:37.
20. Hanna GJ, D'Aquila RT: Clinical use of genotypic and phenotypic drug resistance testing to monitor antiretroviral chemotherapy. Clin Infect Dis 2001;32:774-82.
21. Porter DP, Toma J, Tan Y, et al: Clinical Outcomes of Virologically Suppressed Patients with Pre-existing HIV-1 Drug Resistance Mutations Switching to Rilpivirine/ Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in the SPIRIT Study. HIV Clinical Trials 2016;17:29-37.

A new treatment choice for first-line antiretroviral treatment failure in HIV-1 infected patients

Te-Yu Lin, Ning-Chi Wang

Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Internal Medicine, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

Human immunodeficiency virus (HIV) infection could be a long-term controllable disease after the widespread use of combination antiretroviral therapy. However, the current combination antiretroviral therapy cannot eradicate HIV, and some HIV-infected patients experience treatment failure due to poor drug compliance. The antiretroviral therapy principle, antiretroviral drug resistance mechanism, laboratory detection drug-resistance technique, and a new treatment choice for first-line antiretroviral treatment failure in HIV-infected patients were reviewed in this report.

Key words: HIV, drug resistance mechanism, trends of drug resistance

鮑氏不動桿菌的生存之道

陳星宇[1]　程雲詳[2]　孫俊仁[2]

[1]臺北市立聯合醫院仁愛院區　檢驗科
[2]國防醫學院　預防醫學研究所

鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*) 是醫療照護相關感染的重要致病菌。它會造成伺機性感染，而且對碳青黴烯類、老虎黴素和多粘菌素抗生素的感受性持續下降，而使其成為全球公共衛生體系的嚴重威脅。在 2017 年世界衛生組織 (WHO) 將此菌列為優先一級病原體 (top-priority pathogens)，急需新型抗生素與替代藥物的開發需求。鮑氏不動桿菌可以在乾燥環境下長時間存活，並且對清潔劑、殺菌劑與抗生素有很強的耐受性。此菌利用菌體表面的莢膜多醣體保留水分而能在乾燥環境中存活，並且利用生物膜結構穩固附著醫療設施管路而不容易被清除。當環境毒物與抗生素進入菌體內時，鮑氏不動桿菌就會活化幫浦機制排出這些有害物質。過去十年的基因體研究逐步發現與揭示了這些調控機制，並且確認這些機制對於鮑氏不動桿菌在醫療機構環境中成長茁壯與抗生素抗藥性扮演重要角色。對鮑氏不動桿菌調控機制的近一步瞭解，將幫助我們制定新的感控防治策略，以因應這難纏的威脅。因此，在這篇綜論，我們將探討鮑曼不動桿菌在惡劣的環境中的生存之道。（**感控雜誌 2022:32:190-198**）

關鍵詞： 鮑氏不動桿菌、抗藥性、生物膜、幫浦

鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*) 是一種革蘭氏陰性細菌，廣泛分佈於土壤和水中，該菌早期被認為是存在於環境的細菌，並且可以從正常人體的皮膚和黏膜上被分離出來。然而，在 1980 年以後，醫院環

民國 111 年 3 月 1 日受理
民國 111 年 4 月 21 日接受刊載

通訊作者：孫俊仁
通訊地址：新北市三峽區大埔路172號
連絡電話：(02) 8177-7038轉19817

DOI: 10.6526/ICJ.202206_32(3).0005

境中使用侵入性設備造成鮑氏不動桿菌感染的頻率增加，才使這環境細菌被認為是伺機性感染的病原體[1]。真正讓鮑氏不動桿菌聲名遠播的關鍵其實是在 2001 年美國九一一襲擊事件之後。美國派遣部隊發動了「反恐戰爭」，即為阿富汗戰爭和伊拉克戰爭。在戰爭期間，美國發現作戰受傷的士兵在住院期間併發鮑氏不動桿菌血流感染的比例增加[2]。鮑氏不動桿菌在後續分析發現對許多抗生素具有抗藥性 (多重抗藥性 multi-drug resistance, MDR)。這些多重抗藥性鮑氏不動桿菌使得感染的士兵難以治癒，並且在醫院與部隊引起群聚感染。感管調查發現在野戰醫院的院內 20% 病患身上皆可分離到 MDR 的鮑氏不動桿菌，而且基因型別是不同的。這結果意味著此菌在這些地區長期存在，並且具有基因多樣性。MDR 的鮑氏不動桿菌於創傷後造成的感染在美國本土並不常見，但是在亞洲地區因環境與衛生條件的差異而成為創傷後感染的重要來源。美軍軍醫體系注意到了此菌的危害並擬定相關感控防治策略[3,4]。自此之後，鮑氏不動桿菌持續被重視，並且有個外號稱為伊拉克細菌 (Iraqibacter)。

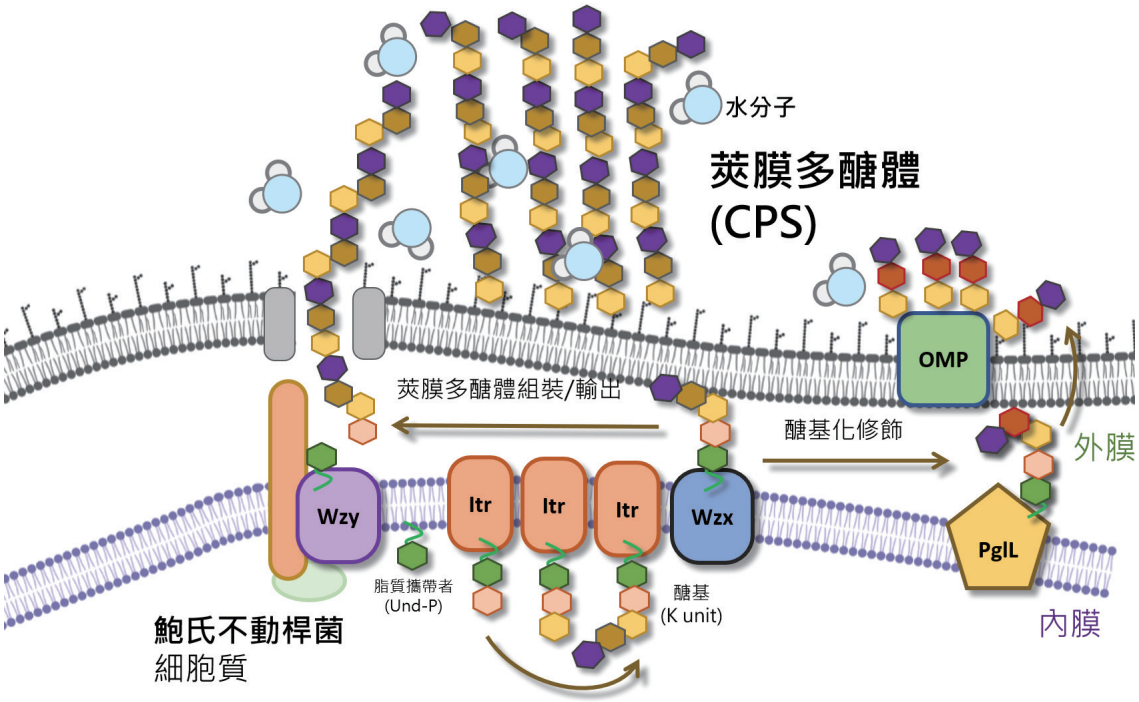
在台灣，鮑氏不動桿菌引起的醫療照顧相關感染 (healthcare–associated infections, HAIs) 的菌種排名都是名列前茅。在歐美國家，鮑氏不動桿菌造成醫療照顧相關感染的比例為 2%。然而在亞洲與中東地區約為 4% [5,6]。最近發表在「刺胳針」(The Lancet) 的大規模研究，分析了全球 204 個國家共 4.71 億人的就診記錄顯示，2019 年全球有 495 萬人因細菌的抗藥性而死亡。這數字超過了全球每年死於瘧疾或愛滋病的人數，顯示抗藥性細菌的可怕。在這個研究指出鮑氏不動桿菌造成死亡的排名是所有菌種的第五名[7]。抗藥性細菌造成的感染症會增加治療困難、延長住院時間、耗費醫療資源、造成龐大的經濟負擔。2017 年時，世界衛生組織 (WHO) 發表了對抗生素出現廣泛抗藥性的十二種抗藥性細菌名單，按危險程度分三級。其中，針對碳青黴烯 (carbapenem) 抗性鮑氏不動桿菌就被列為第一級危險，為最迫切需要開發新抗生素的致病菌[8]。

醫療照護機構內長期臥床病人與體力衰弱病人，經常使用呼吸器、導管置入與免疫功能不全等因素造成容易被鮑氏不動桿菌感染[9]。感染多為呼吸器相關肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) 及中心導管相關血流感染 (central line-associated bloodstream infection, CLABSI)。這些常發生感染的位置意味著當人體表皮屏障發生破損，讓醫療環境中的鮑氏不動桿菌有機可乘。研究學者發現此菌在乾燥物體表面可以存活數週，甚至高達 1 個月。在醫療照護機構中，許多設施與設備表面都曾經發現鮑氏不動桿菌汙染，包含抽吸痰液的相關設備、床欄、床頭

櫃、呼吸器、水槽、枕頭與床墊、包紮繃帶和手推車等[8-10]。醫療照護人員的手在病人的環境中經常碰觸到這些物品，因此，若是沒有遵守標準防護措施跟洗手的相關規範，接觸病人的手就會成為傳播的媒介。研究學者利用全基因體學分析 (whole-genome sequencing, WGS) 發現鮑氏不動桿菌是環境適應大師，可以在醫院的環境存活且不易被清除[8]。讓鮑氏不動桿菌在醫療照顧相關感染症領域具有優勢與三個特殊能力有關，分別是莢膜多醣體 (capsular polysaccharide, CPS) 的保濕功能、生物膜 (biofilm) 盤踞醫療器材表面及能排出毒物的幫浦系統 (efflux pump)，分別說明如下：

莢膜多醣體 (capsular polysaccharide) 的保濕功能

鮑氏不動桿菌可以在乾燥的環境長時間存活，靠的是菌體外一圈高分子量的 CPS [11]。CPS 可以與水分子結合，具有鎖水保濕的功能。因此，鮑氏不動桿菌表面就像持續敷著面膜，隨時保有充足的水分以適應乾旱的環境。CPS 結構是由多個寡醣亞基 (oligosaccharide subunits, K units) 緊密組成 (圖一)。CPS 結構的合成過程是像組裝積木一樣將 K 單元組裝成鍊狀結構，過程中需要一連串酵素與蛋白協助組裝與運輸。這群合成 CPS 所需的酵素或蛋白的基因稱為 K 基因簇 (K locus)，包含編碼起始轉移酶 (itr)、糖基轉移酶 (gtr)、組裝/輸出



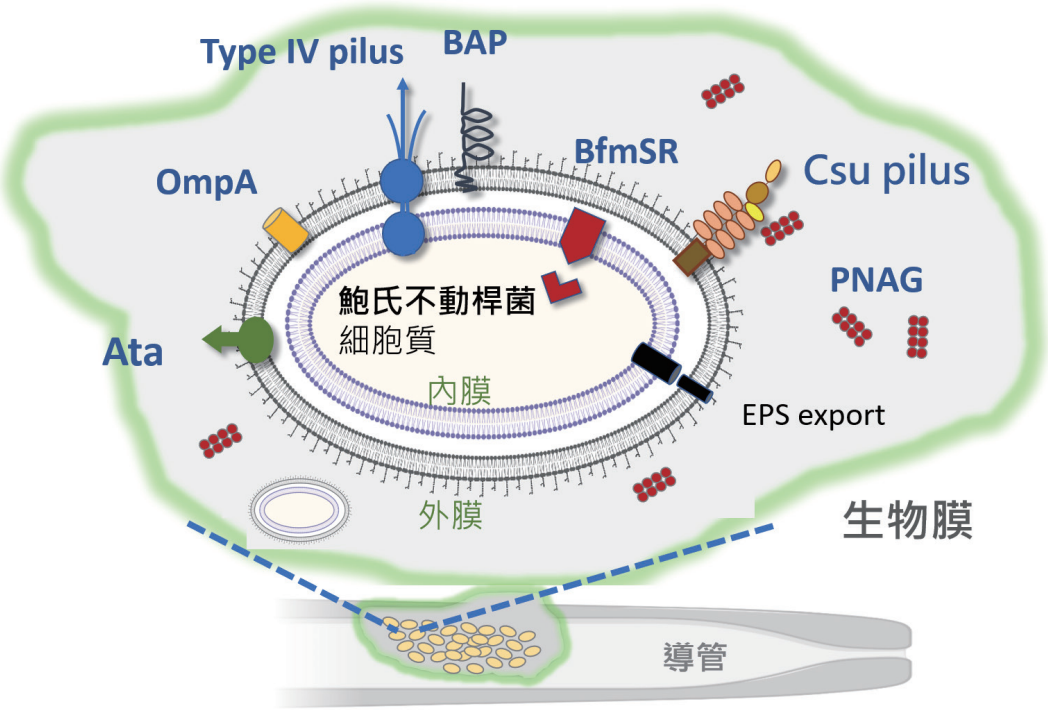
圖一　莢膜多醣體的合成與保濕能力

蛋白 (wzx/wzy) 和修飾酵素 (atr/ptr) 等，最終傳送至外膜而形成緊實的 CPS 外表。其中部分鍊狀半成品還會分流經過蛋白質醣基化修飾 (protein glycosylation)。臨床鮑氏不動桿菌的 K 基因簇具有多樣性，因此可以組裝出具有特異性的 CPS。迄今為止，科學家使用核磁共振光譜 (NMR) 驗證該菌具有超過 40 種不同的 K 單元結構[12]。CPS 除了扮演保濕鎖水的功能外，也與鮑氏不動桿菌的活性有關。研究發現 CPS 被剔除的的鮑氏不動桿菌活性會降低 2.5 倍[13]。此外，這突變株被發現對溶菌酶與清潔劑較為敏感[8]。CPS 厚度的增加也可以保護鮑氏不動桿菌對消毒劑和氨基糖苷類抗生素 (aminoglycoside) 的抗性[14,15]。然而，研究也發現低濃度的氯黴素 (chloramphenicol) 或紅黴素 (erythromycin) 會刺激莢膜多醣體的增生，並且會增加其對血清的抵抗能力[16]。

生物膜 (biofilm) 的盤踞物體表面

以往關於鮑氏不動桿菌群突發的研究報告指出除了可以感染個體的皮膚表面，在環境也可以發現鮑氏不動桿菌汙染的蹤跡[9,10]。研究發現可以在床沿、床單、枕頭、電腦鍵盤、門把及各項醫療器材與物體表面分離到鮑氏不動桿菌[17]。細菌附著於物體表面並且引起疾病與細菌的運動性有直接關係的。以綠膿桿菌為例，他的鞭毛 (flagellum) 如同螺旋槳一樣，可以旋轉推動細菌向前移動，在感染群突發過程扮演關鍵的角色。鮑氏不動桿菌雖然沒有鞭毛結構，但是具有在液體與固體表面上擴散的能力。這能力是藉由第四型菌毛 (type IV pili) 的反復伸展與收縮將細菌主體往前拉動，被稱為抽動型運動 (twitching motility) [18,19]。抽動型運動與鮑氏不動桿菌致病力無關，而是與菌體附著固定於物體表面並形成生物膜有關。臨床研究指出血液分離株比痰液分離株在物體表面的抽動型運動更強烈[20]。研究也發現人類血清刺激下，鮑氏不動桿菌會表現第四型菌毛與增加形成生物膜相關基因的表現量。

鮑氏不動桿菌形成生物膜分為三個主要階段，分別為 (1) 附著，菌體到達表面並粘附在表面上生長。(2) 成熟，細菌生長到足夠量便開始產生胞外多醣連結彼此並堆疊成多層簇狀結構。(3) 脫離，生物膜成熟後會脫落，以浮游狀態移往他處再行附著。鮑氏不動桿菌的生物膜構造組成為多醣和蛋白質的細胞外聚合物 (extracellular polymeric substance, EPS) 與聚-β-1,6-N-乙　氨基葡萄糖 (poly-β-1,6-N-acetylglucosamine, PNAG) (圖二)。細菌從附著於醫療器材管路表面到成長分化成熟需要數個重要毒力因子協助，包含 Ata 蛋白幫助侵襲和粘附。膜蛋白 A (outer membrane protein A) 及生物膜相關蛋白 (biofilm-associated protein, Bap)



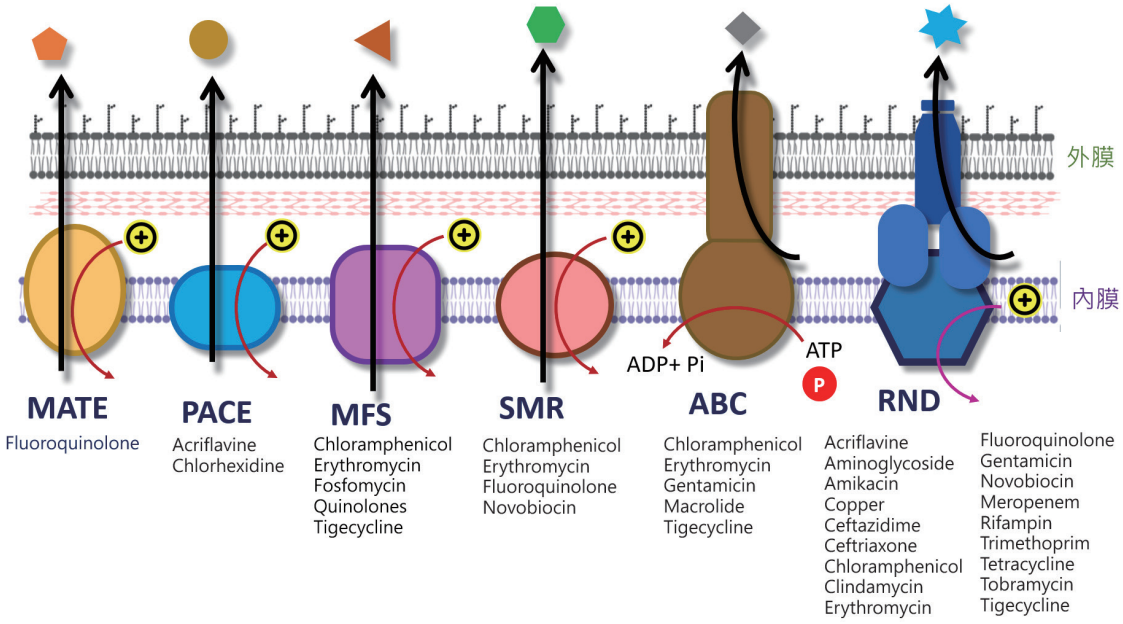
圖二　生物膜形成所需的基因調控模型

參與協助第四型菌毛幫助生物膜內的細菌間連結緊密。最後是 BfmS/R 雙分子調控系統 (Two component systems) 調控相關基因與菌毛調節結構 (chaperone-usher type pilus, Csu pilus) 幫助增加第四型菌毛的附著力量[18]。臨床鮑氏不動桿菌株在醫療器材的生物膜形成率為 70~90%，高於其他物種 (5~24%) [19,21]。而且會產生生物膜的鮑氏不動桿菌多半來自加護病房的住院患者[19]。鮑氏不動桿菌的生物膜結構猶如海綿般把細菌包裹在其中，可以抵抗宿主免疫系統、抗生素和清潔劑的侵襲。另外鮑氏不動桿菌株形成生物膜可以增加對氨基糖苷類 (aminoglycoside)、碳青黴烯類 (carbapenem) 與磺胺類 (sulphonamide) 的抗藥性，甚至比浮游狀態高出 1,000 倍[19]。

排除各種毒素的幫浦系統 (efflux pump)

醫院環境充斥著對細菌生存有害的物質，例如各式各樣的藥品殘留、清潔劑與抗生素等等。鮑氏不動桿菌為了能在這複雜的環境生存而必須產生對抗的機制[22]。這些機制可分成三大類：第一類為利用產生

的水解酵素使有毒物質或抗生素失去活性。第二類是讓毒物作用的標靶發生突變，讓毒物對標靶的親和力下降。第三類是透過內生性的幫浦機制活化以減少有毒物質在細菌體內的濃度[23]。鮑氏不動桿菌的外膜通透性並不好，這讓有毒物質的吸收速度顯著較其他細菌低。除此之外，鮑氏不動桿菌還表現了大量且多元的幫浦系統 (efflux pumps)。幫浦系統是位於細菌質膜內的抽水馬達，他的功能是能辨識進入細菌體內的有害物質，並在它們達到作用濃度之前排出體外。幫浦系統對於排出物質具有專一性，能排出一種或數種對菌體有毒的物質。幫浦系統的基因存在於臨床鮑氏不動桿菌體內，並且通常是操縱子 (operon) 的一部分，其表達在轉錄水平上受到調節。調節蛋白或啟動子的突變可能導致這些幫浦系統的過度表達。然而，越來越多的證據顯示鮑氏不動桿菌的幫浦系統不只排除抗生素，還參與細菌生理平衡的角色[24]。包含從細菌體內的營養平衡到減輕滲透壓、也能將毒素或重金屬排出細菌體外。甚至與宿主感染過程、生物膜的產生有關。迄今為止，鮑氏不動桿菌已經被發現有六種不同類別的幫浦系統與有毒物質及抗生素的排除有關 (圖三)。這六類幫浦系統分別為主要促進子超家族 (Major facilitator superfamily, MFS)、小型多重抗藥家族 (small multidrug resistance family, SMR)、ATP 轉運蛋白家族 (ATP-binding cassette family, ABC)、多重藥物和有毒化合物排出家族 (multidrug and toxic compound extrusion family, MATE)、蛋白質抗菌複合物流出



圖三　鮑氏不動桿菌的幫浦系統

家族 (proteobacterial antimicrobial compound efflux family, PACE)、抗藥結節分化家族 (Resistance-nodulation-division family, RND)。幫浦系統的運作可以區分使用兩種不同的能源類型，分別為 ATP 的水解和質子 (proton) 形成的化學梯度。ATP 轉運蛋白家族是藉由 ATP 作為能量驅動幫浦排除藥物。其餘則是藉由質子化學梯度有關。目前研究發現臨床鮑氏不動桿菌平均有 61 種不同的 MFS 轉運蛋白、4 個 SMR 外排泵、94 個不同 ABC 轉運蛋白、3 個 MATE 家族外排泵與 14 個 RND 幫浦家族。然而，這些幫浦系統的功能在目前仍有許多未知功能需要持續探索發現，這也為未來的治療模式開發提供了不一樣的思維。

鮑氏不動桿菌在 10 年來是台灣醫療照護相關感染的前十名。它為了生存，除了產生多重抗藥性外，對環境的強悍適應性更是造成相關感染症的關鍵。因此，鮑氏不動桿菌適應環境的各種機制的研究對於開發針對這種病原體的治療策略極為重要。此外，增進對這些機制的了解和實施完善的感染管制措施則是有效成功控制鮑氏不動桿菌傳播與群突發不可或缺的一環。

參考文獻

1. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, et al: Acinetobacter baumannii: an emerging opportunistic pathogen. Virulence 2012;3:243-50.
2. Scott P, Deye G, Srinivasan A, et al: An outbreak of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. Clin Infect Dis 2007;44:1577-84.
3. Davis KA, Moran KA, McAllister CK, et al: Multidrug-resistant Acinetobacter extremity infections in soldiers. Emerg Infect Dis 2005;11:1218-24.
4. Zapor MJ, Moran KA: Infectious diseases during wartime. Curr Opin Infect Dis 2005;18:395-9.
5. Lob SH, Hoban DJ, Sahm DF, et al: Regional differences and trends in antimicrobial susceptibility of Acinetobacter baumannii. Int J Antimicrob Agents 2016;47:317-23.
6. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al: Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. N Engl J Med 2014;370:1198-208.
7. Antimicrobial Resistance C: Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022;399:629-55.
8. Geisinger E, Huo W, Hernandez-Bird J, et al: Acinetobacter baumannii: envelope determinants that control drug resistance, virulence, and surface variability. Annu Rev Microbiol 2019;73:481-506.
9. Rivera F, Reeme A, Graham MB, et al: Surveillance cultures following a regional outbreak of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. Infect Control Hosp Epidemiol 2021;162:1-7.
10. Wang SH, Sheng WH, Chang YY, et al: Healthcare-associated outbreak due to pan-drug resistant Acinetobacter baumannii in a surgical intensive care unit. J Hosp Infect 2003;53:97-102.
11. Singh JK, Adams FG, Brown MH: Diversity and function of capsular polysaccharide in Acinetobacter baumannii. Front Microbiol 2018;9:3301.
12. Shashkov AS, Liu B, Kenyon JJ, et al: Structures of the K35 and K15 capsular polysaccharides of Acinetobacter baumannii LUH5535 and LUH5554 containing amino and diamino uronic acids. Carbohydr Res 2017;448:28-34.
13. Tipton KA, Chin CY, Farokhyfar M, et al: Role

of capsule in resistance to disinfectants, host antimicrobials, and desiccation in Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother 2018:62.

14. Chin CY, Tipton KA, Farokhyfar M, et al: A high-frequency phenotypic switch links bacterial virulence and environmental survival in Acinetobacter baumannii. Nat Microbiol 2018;3:563-9.
15. Tipton KA, Dimitrova D, Rather PN: Phase-variable control of multiple phenotypes in Acinetobacter baumannii Strain AB5075. J Bacteriol 2015;197:2593-9.
16. Geisinger E, Isberg RR: Antibiotic modulation of capsular exopolysaccharide and virulence in Acinetobacter baumannii. PLoS Pathog 2015;11:e1004691.
17. Shamsizadeh Z, Nikaeen M, Nasr Esfahani B, et al: Detection of antibiotic resistant Acinetobacter baumannii in various hospital environments: potential sources for transmission of Acinetobacter infections. Environ Health Prev Med 2017;22:44.
18. Pompilio A, Scribano D, Sarshar M, et al: Gram-negative bacteria holding together in a biofilm: the Acinetobacter baumannii Way. Microorganisms 2021:9.
19. Asaad AM, Ansari S, Ajlan SE, et al: Epidemiology of biofilm producing Acinetobacter baumannii nosocomial isolates from a tertiary care hospital in Egypt: a cross-sectional study. Infect Drug Resist 2021;14:709-17.
20. Boone RL, Whitehead B, Avery TM, et al: Analysis of virulence phenotypes and antibiotic resistance in clinical strains of Acinetobacter baumannii isolated in Nashville, Tennessee. BMC Microbiol 2021;21:21.
21. Zeighami H, Valadkhani F, Shapouri R, et al: Virulence characteristics of multidrug resistant biofilm forming Acinetobacter baumannii isolated from intensive care unit patients. BMC Infect Dis 2019;19:629.
22. Fernandez L, Hancock RE: Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance. Clin Microbiol Rev 2012;25:661-81.
23. Colclough AL, Alav I, Whittle EE, et al: RND efflux pumps in Gram-negative bacteria; regulation, structure and role in antibiotic resistance. Future Microbiol 2020;15:143-57.
24. Sharma A, Gupta VK, Pathania R: Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: from bench to bedside, Indian. J Med Res 2019;149:129-45.

Fitness of *Acinetobacter baumannii*

Hsing-Yu Chen[1], Yun-Hsiang Cheng[2], Jun-Ren Sun[2]

[1]Department of Medical Techniques, Taipei City Hospital Ren-Ai Branch,
[2]Institute of Preventive Medicine, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

Acinetobacter baumannii is a major cause of healthcare-associated infections. It causes opportunistic infections with reduced susceptibility to carbapenems, tigecyclines, and polymyxins. In 2017, the World Health Organization (WHO) listed *A. baumannii* as a key pathogen and stated the urgent need to develop new antibiotics and alternative medicines accordingly. *A. baumannii* can survive on dry environmental surfaces for a long time and is highly resistant to cleaning agents and antibiotics. Capsular polysaccharides on their surface can retain water and help it survive in dry environments. The biofilm structure firmly attaches bacteria to surfaces in medical facilities. When environmental toxins and antibiotics enter this bacteria, the efflux pump activates and expels harmful substances. Within the past decade, many genomic studies have confirmed that these regulatory mechanisms play important roles in the survival of *A. baumannii* in healthcare settings. An in-depth understanding of the molecular mechanisms of this pathogen will aid in developing new infection control strategies to combat this intractable threat. Therefore, in this review article, we explore how *A. baumannii* survives in harsh environments.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, resistance, biofilm, efflux pump

國內外新知

在 COVID-19 疫情之下：探討具碳青黴烯抗藥性克雷伯氏肺炎菌與 COVID-19 病程之間的關聯性

【三軍總醫院 許永欣/楊雅頌/林德宇 摘評】

一直以來病毒感染繼發細菌感染是主要的病因，嚴重的話甚至會造成病人死亡。過往的研究發現病人感染病毒後繼發細菌感染的狀況在醫院中並不少見。在過去流行性感冒盛行時期，有 30% 的病人會出現繼發性細菌感染，尤其在加護病房 (Intensive Care Units, ICU) 中感染的狀況更為明顯。而在流感病人中最常導致繼發感染的細菌有：*Streptococcus pneumoniae*、*Staphylococcus aureus* 和 *Streptococcus pyogenes*。在 Langford 等人於 2020 年的研究顯示 3,338 名因 COVID-19 而住院的病人中，有 6.9% 的病人出現繼發性細菌感染，且在急重症病人中更為常見 (13.8%)。而這些繼發性細菌感染中最常見的病原體是：*Mycoplasma pneumoniae*、具廣效性乙內醯胺酶 (Extended-spectrum β-lactamases, ESBL) 的克雷伯氏肺炎菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 和 *Pseudomonas aeruginosa*、具碳青黴烯抗藥性 *K. pneumoniae* (Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP) 和高抗藥性的 *Acinetobacter baumannii*。

有一些革蘭氏陰性菌，例如：*K. pneumoniae* 雖然是人類腸胃道的正常菌叢，但也有可能會造成人類伺機性感染。在醫療機構中細菌間抗藥性基因的交換與傳播也扮演相當重要的角色，像是碳青黴烯酶 (Carbapenemase) 基因中常見的有 bla_{KPC} 和 $bla_{OXA\text{-}48}$。其中 bla_{KPC} 基因位於跳躍基因 (Transposon) 上更是增加細菌間抗藥性基因傳遞的風險。其次，具有多種共病症 (如：惡性腫瘤、充血性心衰竭、慢性肺病、慢性腎臟病和糖尿病)、長期抗生素治療、急重症、侵入性裝置 (如：呼吸器、導尿管、中心血管通路裝置、血液透析和內視鏡)、輸血甚至是曝觸其他移生病人都是增加移生和感染的危險因子。這些無法及早發現

移生 CRKP 的病人會慢慢成為醫院中細菌傳播的儲存窩 (Reservoirs)，甚至可能會使醫院內爆發群突發 (Outbreak)。

在本篇研究中，ICU 有 9 位 COVID-19 患者感染 CRKP (36%)，其中 1 位從痰液分離的 CRKP 帶有 $bla_{\text{OXA-48}}$ 基因 (11.1%)，4 位從痰液、尿液、血液分離出的 CRKP 帶有 bla_{KPC} 基因 (44.4%)，而剩下 4 位從痰液分離的 CRKP 均帶有 bla_{KPC} 基因和 $bla_{\text{OXA-48}}$ 基因 (44.4%)。這 9 位病人年齡範圍從 47 歲到 75 歲間，且這些病人本身患有多種共病症，其中最常見的危險因子如：高血壓、甲狀腺功能低下、氣喘、肥胖，入住 ICU (天數從 4 天到 46 天不等)。在 COVID-19 臨床表現上，其中 5 位為嚴重 COVID-19 患者，4 位屬於病況危急。呼吸衰竭接受插管的有 1 位，其餘 8 位病人則使用非侵入性的持續性氣道正壓呼吸器 (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP)。而在藥物使用上，所有的病人均有給予 dexamethasone，而對於急重症病人也至少給予 1 劑的 tocilizumab，若有嚴重發炎症狀則給予 anakinra。

這些病人採集檢體後做細菌培養，若是有分離出帶有 bla_{KPC} 基因和 $bla_{\text{OXA-48}}$ 基因的 CRKP，則會給予 ceftazidime-avibactam 進行治療，但對於那些較晚診斷出且病況危及的病人就得不到較好的結果。在該研究中顯示，9 位入住 ICUs 的病人中有 5 位最後死亡，年齡大都落在 70 歲以上，在這些死亡的患者中有 4 位曾給予過 1 劑的 tocilizumab。

自從 COVID-19 盛行，許多研究報告指出 COVID-19 和 CRKP 之間的關聯性並強調這些細菌感染可能會使 COVID-19 的病程變的嚴重複雜化。在 Montrucchio 等人發表的研究中指出會共同感染 CRKP 的情況和病人本身患有上述的共病症及接受皮質類固醇、tocilizumab 和廣效性抗生素治療息息相關。在某些研究中更顯示即便沒有明確細菌感染的跡象或證據，許多感染 COVID-19 的病人仍廣泛地接受抗生素治療。

相較於非 COVID-19 流行時期，COVID-19 流行期間在 ICU 中 CRKP 的盛行率有明顯增加。繼發細菌感染的狀況可能會對 COVID-19 患者有不好的預後，尤其是對年長的病人。使用免疫抑制藥物治療對於那些 COVID-19 和多重抗藥性 (Multidrug-resistant, MDR) 菌共同感染的病人，更會使其病程往不利的方向進展。

種種結果顯示我們必須注意 CRKP 在 COVID-19 患者間的傳播與感染。這些 COVID-19 患者本身就為易感宿主，比起其他一般的住院患者更容易受到細菌的感染，這可能和病人使用免疫抑制藥物治療或是延長在 ICU 的住院時間上有某種程度的相關。因此在 ICU 建立嚴格的抗生素管理計畫和遵守防護措施以阻絕細菌在病房內的傳播是必要的。尤其在像

COVID-19 這種病毒性呼吸道感染的病人若又繼發細菌感染，很有可能會使患者的死亡率上升。不只是會在醫護人員與病人間或是病人之間傳播，醫院的環境中也有可能存在這些抗藥性細菌，例如本篇研究所提到的，在 ICU 排出的汙水中也存在著 CRKP，表示這種菌能夠在水生環境中生存，對於個人或醫院乃至於醫院外整體公共衛生的狀況造成極大的威脅。

未來，COVID-19 疫情對於醫院仍會是一個挑戰，而抗生素的不當使用也會增加細菌的抗藥性，所以有必要採取一些措施，積極地監控這些抗藥性細菌，實施適當的策略去限制其傳播，並在 COVID-19 患者入住的高風險區域執行嚴格的抗生素管理計畫。未來也可以考慮使用像是抗微生物胜肽 (Antimicrobial Peptides) 或噬菌體 (Phages) 來當作替代抗生素的治療方法。

【譯者評】近幾年來醫院抗藥性菌株比例逐年增加，菌株產生抗藥性的問題日益嚴重，尤其是 carbapenem 類抗生素的抗藥性趨勢越來越受國內外學者的重視。而在 CRKP 所攜帶的抗藥性基因中，以 KPC 最為常見且重要，此段抗藥基因由於位於細菌的質體 (Plasmid) 上，所以可以在不同種乃至不同屬的跨菌種來進行基因水平轉移 (Horizontal gene transfer, HGT)，使抗藥性基因廣泛傳播，容易造成醫院內甚至是不同醫院間抗藥性細菌產生及傳播。

根據過往文獻指出 KPC-producing *K. pneumoniae* 的危險因子包含：老年人、重症病人、先前使用過抗生素治療、器官或幹細胞移植、使用呼吸器、長期住院。儘管目前的研究對於使用 carbapenem 類抗生素使是否會促進帶有 KPC 的菌株盛行還沒有一定的結論，但是文獻另外指出使用 fluoroquinolone 和 Extended-spectrum cephalosporin 兩者對於移生 (Colonization) 或感染 KPC 菌株是獨立的危險因子[2]。

文獻中顯示在 COVID-19 疫情期間，即使感染 COVID-19 的病人在缺乏細菌共同感染的證據下，也有將近 70% 的 COVID-19 患者曾使用過廣效性抗生素。由於抗生素耗用量的增加會導致醫院內多重抗藥性細菌的比率攀升，尤其是 MDR-*Klebsiella* spp. 在醫院內的傳播狀況更是日益嚴重。就像某些研究所報告的，在醫院中 COVID-19 患者感染 CRKP 的比例上升進而導致病患的高死亡率 (30-70%) [3,4]。

此篇文章中可以發現這些感染 COVID-19 的病人中，以年齡超過 70 歲以上的病人預後較差。雖然文章中顯示這些 COVID-19 患者中僅有 1 位需要插管，但其他位病人也有給予非侵入性的持續性氣道正壓呼吸器的。也就是說病人周遭就存在這種潮濕的環境，因此相當容易孳生革蘭氏陰性

菌，再加上如果病人有接受一些免疫抑制藥物，使病人免疫力下降，更是大大提升細菌移生或是感染的機會。

COVID-19 感染，普遍以老年人居多，比起年輕的患者，他們更容易演變成重症，另外需要使用呼吸器治療的狀況也會增加。若是對於這樣的病人又廣泛的、預防性的使用抗生素，反而會使病人增加繼發細菌感染的風險，尤其前述所提到的因素都是感染 KPC-producing *K. pneumoniae* 的危險因子。研究中也指出，相較於平常時候，ICU 在 COVID-19 疫情期間 CRKP 的盛行率有明顯增加。種種跡象顯示 COVID-19 患者若繼發細菌感染，尤其是抗藥性細菌如 CRKP，對於病人的病程或是預後都會造成不利的進展。

對於 COVID-19 感染的病人如何慎選抗生素治療，不要過於依賴抗生素，並嚴格遵守感染管制相關措施。而感管相關人員也需要定期檢視醫院內各個病房的狀況，若有異常，應及早制定策略，如加強醫護人員洗手、醫院環境清消、建立完善的抗生素管理計畫以減少濫用，阻斷抗藥性細菌在醫院內的傳播，以減少病人遭感染的風險。正如前人所說，病人的安全是醫院的基石，而感染管制是病人安全的基石，推動感染管制工作仰賴醫院內每位工作人員間的相互合作，如何達到院內感染零容忍，對於醫院相關醫療人員一直都是重要的課題。

參考文獻

1. Dumitru IM, Dumitrascu1 M, Vlad ND, et al: Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae associated with COVID-19. Antibiotics 2021;10:561.
2. Arnold RS, Thom KA, Sharma S, et al: Emergence of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria. South Med J 2011;104:40-5.
3. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al: Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: Importance of combination therapy. Clin Infect Dis 2012;55:943-50.
4. Arteaga-Livias K, Pinzas-Acosta K, Perez-Abad L, et al: A multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae outbreak in a Peruvian hospital: Another threat from the COVID-19 pandemic. Infect Control Hosp Epidemiol 2022;43:267-8.

國內外新知

分析碳青黴烯抗藥性腸桿菌傳遞至醫療照護工作者手套與隔離衣之危險因子

【三軍總醫院 許松等/楊雅頌/林德宇 摘評】

正值 COVID-19 疫情肆虐之際，全球各國對 SARS-CoV-2 的快速傳播進行防疫，造成許多地區包含手套和隔離衣在內的個人防護設備供不應求，然抗藥性菌株感染風險並未停下腳步，同步於醫療環境中傳播著。有鑑於個人防護裝備缺乏，目前應重新審視具高致病率與致死率的抗藥性菌株之主要傳播途徑與風險因子，如：碳青黴烯抗藥性腸桿菌 (Carbapenem-resistant *Enterobacterales*, CRE)，將個人防護裝備優先配給照護此類菌株移生病人病房單位，以降低 CRE 感染風險。

美國一篇探討 CRE 於醫療照護工作者手套與隔離衣傳遞危險因子研究中，認定醫院為主要 CRE 移生或感染場所，並假設 CRE 主要是透過醫療人員雙手及衣服於病人間傳播。本篇屬前瞻式研究，目的在確認哪種醫療人員類別接觸病人或環境後，其手套及隔離衣上會檢驗出 CRE 菌株。作者將坐落美國四個州內的五家醫院納入研究，其中兩家在馬里蘭州的巴爾的摩 (Baltimore)，其餘分別在賓夕法尼亞州的匹茲堡 (Pittsburgh)、加州的托倫斯 (Torrance)、及紐約 (New York)。研究期間為 2017 年 5 月起至 2018 年 8 月止，此期間入院 7 天內被篩檢出 CRE 移生的病人納入本研究對象。研究人員針對醫療照護工作者於接觸病人後，立即進行工作人員手套及隔離衣採檢，採檢後醫療照護工作者直接卸除拋棄手套與隔離衣。研究每位病人與醫療照護工作者互動 10 次，主要觀察醫療照護工作者接觸病人及接觸病人周遭環境兩大層面。同時亦對每位病人進行糞便、肛門周圍、手臂皮膚及胸前皮膚身體四部位進行採檢培養作為對照依據。

研究結果共納入 313 位 CRE 移生病人，其中 223 位病人至少採集到一套 CRE 檢體。同時也觀察到共 3,070 次醫療照護工作者與病人接觸紀錄，平均每位病人約接觸 9.77

次。研究病人以馬里蘭州 A 醫院 147 人最多，其次為紐約州 56 人，以加州醫院 19 人最少。CRE 菌株分佈以 *Klebsiella pneumoniae* 最多、其次依序為 *Enterobacter cloacae*、*Enterobacter aerogenes*、*Escherichia coli*。病房型態部分，以加護中心較多，佔總數 57%。研究結果在醫療照護工作者與病人接觸後，菌株傳遞至手套有 242 次 (7.9%)；傳遞至隔離衣有 132 次 (4.3%)；傳遞至手套或隔離衣上計有 308 次 (10.0%)。醫療人員類別以呼吸治療師的手套或隔離衣被 CRE 染污最高，佔 15.3%，汙染風險為其他職類 3.79 倍，其次為 2.82 倍的職能、物理治療師，環境清潔人員則為 2.68 倍。相較未接觸病人條件下，凡單接觸病人後或同時再接觸其環境後，CRE 汙染手套或隔離衣約上升 52%，風險為 1.52 倍。相較於未接觸病人特定部位條件下，結果也指出接觸病人直腸管路後，手套或隔離衣有 2.84 倍汙染率，傷口照護後則為 2.76 倍；接觸氣管內管後為 2.50 倍。另外相較未接觸病人周遭環境層面上，接觸圍簾後達 1.61 倍汙染率，其次接觸垃圾後有 1.40 倍汙染率。

在醫院內，病人與病人間會透過醫療照護工作人員雙手及衣服傳遞抗藥性菌株，因此醫療照護工作人員需藉由接觸防護措施降低抗藥性菌株傳遞。本篇研究發現某些工作類別因有特殊接觸而有較高汙染率，如：物理治療師、職能治療師及呼吸治療師之手套或隔離衣汙染率相對醫師及護理師高。作者先前曾對抗甲氧西林金黃色葡萄球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 作過類似研究，即便金黃色葡萄球菌與腸桿菌生物特性不同，在人員類別汙染率，兩者研究結果相同。兩份研究分別依據菌株在人體特定移生部位，接觸該部位次數與手套、隔離衣汙染率成正比。如接觸皮膚、糞便、肛門周圍及鼻子，手套及隔離衣易被 MRSA 汙染；相對接觸皮膚、糞便則易被 CRE 汙染。至於為何本篇研究結果顯示呼吸治療師會有較高汙染率，作者推估可能是因醫療照顧目的與方式需頻繁接觸病人及暴觸病人體液分泌物，加上多為單獨個人操作照護，進而增加汙染風險。另一種則可能是呼吸治療師、物理或職能治療師沒有接受相對醫師、護理師足夠感染管制教育訓練所致。另外在病房類別上，研究也同時顯示在加護中心之醫療照護工作人員手套及隔離衣，接觸病人比接觸非加護中心病人有較高汙染率。

由於 COVID-19 疫情大流行，個人防護裝備主要用於防疫上，造成許多醫療院所無法完整提供手套、隔離衣等個人防護裝備給抗藥性菌株病人單位。本篇研究可做為各醫院在重新分配個人防護參考依據，執行防疫作為同時兼具降低抗藥性菌株傳遞風險。本篇研究數據可做為個人防護裝備不夠時，醫院可將有限物資集中在

加護中心使用。同時也建議將手套、隔離衣應優先提供照護 MRSA、CRE 移生病人的單位。

【譯者評】本篇提供確切實驗數值佐證 CRE 會存留在接觸移生該菌株病人後之醫療照護工作人員手套或隔離衣上。此研究雖然缺乏後續研究染污手套是否會進一步傳給下一位病人，然殘留在手套或隔離衣上，就有傳遞給下一位病人的風險，也顯示單次使用手套及隔離衣的重要性。因此人員接觸 CRE 移生病人前，除落實接觸傳染防護措施，戴手套及穿隔離衣外，正確適當脫除手套及隔離衣亦是避免傳遞抗藥性菌株之環節，而相關卸除手套與隔離衣流程應簡潔，才不容易造成汙染而演變成 CRE 傳播[2]。另有研究指出，多重抗藥性菌株會透過五種傳播模式傳遞，其中一種為環境傳遞給病人[3]，意即病人環境清潔消毒亦是重要一環，尤其是病人出院或轉出病房後之終期消毒。疾管署目前針對多重抗藥性菌株之感染管制措施也建議對此類病人提供相關行政資源，如增加財力、人力資源。另外亦建議以多元化教育、監測和實地演練方式，以加強醫療人員對標準防護及接觸防護遵從性[4]。總結：降低抗藥性菌株傳遞之感染管制措施除人員落實接觸防護外，尚需搭配其他措施如：手部衛生、環境清潔消毒等感染管制措施。目前因 COVID-19 疫情因素，造成手套、隔離衣等物資缺乏，醫院行政決策單位勢必將資源作妥善分配，同時在每個照護節點落實手部衛生，才能執行防疫政策外，同時也降低多重抗藥性菌株傳遞風險，維護病人安全。

參考文獻

1. O'Hara LM, Nguyen MH, Calfee DP, et al: Risk factors for transmission of carbapenem-resistant Enterobacterales to healthcare personnel gloves and gowns in the USA. J Hosp Infect 109:58-64.
2. Okamoto K, Rhee Y, Schoeny M, et al: Impact of doffing errors on healthcare worker self-contamination when caring for patients on contact precautions. Infect Control Hosp Epidemiol 40:559-65.
3. Blanco N, O'Hara LM, Harris AD: Transmission pathways of multidrug-resistant organisms in the hospital setting: a scoping review. Infect Control Hosp Epidemiol 40:447-56.
4. 衛生福利部疾病管制署：預防和控制多重抗藥性微生物傳播之感管措施指引。摘自 https://www.cdc.gov.tw/File/Get/BmQu53cBRFMlRIbZgq94xw

國內外新知

長照機構 COVID-19 感染者入院時即合併高比率 MDRO 菌血症

【三軍總醫院 賴玫茵 / 楊雅頌 / 林德宇 摘評】

自 2019 年首次發現新冠肺炎病毒起，便造成全球性大流行，由於新冠肺炎病毒為一全新病毒株，加上後續不斷的變異，於大流行的最初幾個月內，各國對新冠肺炎的治療方向因無明確的醫療指引可作依循，故強效、廣效的抗生素即被頻繁的使用，進而造成較高比率的抗藥性細菌菌血症產生，而多重抗藥微生物 (Multi-drug resistant organisms, MDROs) 被定義為對多種抗菌藥物具有抗藥性，包括耐甲氧西林金黃色葡萄球菌 (Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、耐萬古黴素腸球菌 (Vancomycin resistant *Enterococci*, VRE) 和某些產生廣效性 β-內醯胺酶 (Extended spectrum beta-lactamases, ESBLs) 或碳青黴烯酶的腸桿菌科 (Carbapenem-resistant *Enterobacterale*, CRE)。

本篇為探討 COVID-19 患者續發多重抗藥性菌血症趨勢，以美國某 766 張床位的醫療機構作為研究場所，研究期間自 2020 年 3 月至 2020 年 6 月止，將 COVID-19 陽性合併菌血症患者納入研究對象，相關研究變項數據包含了人口統計學、病患臨床症狀及檢體培養結果。患者入院 48 小時內抽取 1 套或多套血液培養出已知病原體，或 2 套、多套血液培養中的皮膚常見菌種，定義為入院時血流感染 (bloodstream infection, BSI)；如果入院超過 48 小時後抽取一次或多次血液培養發現病原微生物，則定義為院內血流感染。如果 2 套血液培養中僅有一個存在潛在的皮膚汙染菌 (例如：白喉、芽孢桿菌屬，或凝固酶陰性葡萄球菌)，經臨床醫師排除有真正菌血症的臨床證據，則視為血液培養受到汙染。而判定為受汙染的、復發的血流感染事件則會排除。

在此研究報告中，排除復發的血流感染事件及受汙染的血液培養後，於收治 266 名血液培養患者中，陽性者有 23 例 (8.6%)，均是在入院後 26 小時內抽的血液培養，且多數

是在急診室留取檢體。而在院內出現的菌血症患者則為 16 例，其中有 14 例是在加護中心留取的檢體。在菌種方面，入院時發生的 23 例血流感染事件均為單一微生物，分別鑑定出金黃色葡萄球菌 (8 株)、大腸桿菌 (3 株)、表皮葡萄球菌 (2 株)、肺炎鏈球菌 (2 株)、腸球菌 (2 株)、其餘菌種 6 株；而多重抗藥微生物包括 MRSA 為 (7/8)、產生 ESBL 的大腸桿菌為 (2/3)、VRE 為 (2/2)、鮑氏不動桿菌為 (1/1)；判定為院內發生的血流感染 16 例中，其中 11 例為單微生物菌血症、5 例為多微生物菌叢。COVID-19 患者的入院陽性率為 8.6%，本篇研究結果高於早期文獻資料 2.5~2.9%。可能原因為符合收案對象大多來自護理之家 (65%) 推估從護理機構入院發生菌血症是一個獨立危險因子。而在研究中，多重抗藥性革蘭氏陽性菌血流感染更為常見，多發生入院時已感染，此研究結果顯示來自護理機構的 COVID-19 確診病人有較高的 MDROs 菌血症。

本篇研究總結：因 COVID-19 確診入院合併多重抗藥性菌株的比率為 52.1%，其中經由鼻腔中確認為抗藥性菌株的比率為 25%；菌叢以 MRSA 為主要病原菌。菌血症患者分佈主要以護理之家為主，依據本篇作者建議，針對護理之家 COVID-19 確診患者應將 MDROs 菌株納入診斷評估，儘早診斷及適當使用抗生素治療。

【譯者評】新冠肺炎大流行初期，醫護人力在緊急情況下，須配合各項防護措施的穿戴，進而無法正確遵循完整的感染管制原則，加上醫療機構於短時間內收治大量重症患者，導致抗生素用量增加、病患爆增難以隔離感染抗藥性細菌患者[1]，本研究發現從護理之家入院的 COVID-19 患者中，具有較高比率的抗藥性細菌菌血症，且菌叢多以 MRSA 為主，正如 Hyo-Ju Son Mda 等人在回顧性研究中，發現 47 名患者中有 13 名 (28%) 分離出 MDROs，與韓國疾病控制和預防中心的全國性監測系統報告指出，MRSA 為最常見 (66% 的金黃色葡萄球菌) 研究結果相似[2]。在醫療機構中長期住院的病人和住民，尤其是高年齡且長期住護理機構、有多次侵入性手術史、合併疾病 (如慢性肺病、尿失禁、臥床不起)，有留置設備 (如呼吸器、留置尿管、中心靜脈導管)，皆是感染抗碳青黴烯的鮑氏不動桿菌、ESBL 的腸桿菌科、耳念珠菌風險因子。無論 COVID-19 大流行如何，遏止病人和長期機構住民中的 MDROs 仍然是公共衛生的首要任務，進而防止醫療機構中同時爆發感染[3]。新冠患者除因本身疾病外，若合併抗藥性細菌感染恐導致治療難度提高、住院時間拉長及醫療支出增加等狀況，所以早期診斷、慎選抗生素的使用，也是一項非常重要的課題。

參考文獻

1. Bhargava A, Riederer K, Sharma M, et al: High rate of multidrug-resistant organisms (MDROs) among COVID-19 patients presenting with bacteremia upon hospital admission. Am J Infect Control 2021;49:1441-2.
2. Donà D, Di Chiara C, Sharland M: Multi-drug-resistant infections in the COVID-19 era: a framework for considering the potential impact. J Hosp Infect 2020;106:198-9.
3. SON HJ, Kim T, Lee E, et al: Risk factors for isolation of multi-drug resistant organisms in coronavirus disease 2019 pneumonia: a multicenter study. American journal of infection control 2021;10: 1256-61.

國內外新知

探討運用 UV-C 在消毒抗藥性菌株汙染後環境之成效

【三軍總醫院 蔡美娟/楊雅頌/林德宇 摘評】

根據資料顯示美國急性醫療每年約有 687,000 醫療照護相關感染案例，將近 72,000 人因此喪生[2]。醫療照護相關感染主要是病人於住院期間，因醫療照護過程中不幸遭受菌株感染，其中多重抗藥性菌株，在治療上更是複雜。菌株傳遞除透過醫療照護人員雙手外，環境也是重要因素之一。有研究指出病房設備如呼叫鈴、血氧偵測器等高頻率接觸之裝置，常碰觸地面染污，菌株間接傳遞至人員雙手再傳給其他病人，顯示環境清潔消毒亦是重要一環。倘若在環境清潔消毒上有工具可以讓清潔成果更有效率，進而減少多重抗藥性菌株在環境上的污染，也可降低醫療照護相關感染。

美國一篇研究，分析每日於每日病室常規清潔外，額外增加 UV-C (Ultraviolet-C) 消毒，探討是否能減少免疫低下之成人受到萬古黴素抗藥性腸球菌 (Vancomyin-resistant *Enterococcus*, VRE) 和困難梭狀桿菌 (*Clostridium difficile*, *C. difficile*) 的感染率。此研究在馬里蘭州巴爾的摩約 1,059 床位的約翰霍普金斯醫院 (Johns Hopkins Hospital, JHH) 進行研究。研究病房為 4 個癌症和 1 個器官移植病房，病房都有單獨浴室。病房固定有 VRE 監測 (定義為 ≤ 2 個日曆天) 和每週收集病人肛門拭子流程；並於研究第一階段後 6 個半月與第二階段前 6 個半月進行 *C. difficile* 監測。當 MDROs (multidrug-resistant organisms) 或 *C. difficile* 移生或感染之病人出院後，其環境清潔會使用過氧化氫蒸汽並塗抹螢光凝膠標記監測清潔狀況。研究第一階段 (2015 年 12 月 1 日至 2016 年 12 月 16 日)，由三個病房單位 (A、B、D 病房) 採隨機分配以 UV-C 消毒加上手動清潔當成實驗組；其餘兩個病房 (C、E 病房) 僅進行環境手動清潔當對照組，第一階段結束後五週期間，進行研究組別更換，接續進入研究第 2 階段 (2017 年 1 月 23 日至 2018 年 2 月 7 日)，

兩組病房單位介入措施互換。措施介入期間，病室除每日將病人移出後，以 UV-C 照射消毒病室及浴室外，當病人出院時亦會執行此措施；若病人無法移出病室者，則僅照射消毒浴室。收案對象為住院大於三天病患之臨床檢體 (例如，血液、痰液、或傷口培養) 或監測培養 (肛門拭子) 培養出 VRE 者，以確認為醫療照護相關感染。研究結果在病人住院人日、手部衛生、抗生素使用等變項兩組無顯著差異；其中 4 個病房在人員高頻率接觸且容易忽略清潔處以螢光膠監測清除率，實驗組與對照組亦無顯著差異 (P = 0.07)。研究期間新增 302 位 VRE 感染個案，以 45,787 人日計算，VRE 感染密度為 6.6‰；另新增 84 位 *C. difficile* 感染個案，以 26,118 人日計算，*C. difficile* 感染密度為 3.2‰；在手動清潔額外加上 UV-C 消毒之實驗組與一般手動清潔對照組在降低 VRE 與 *C. difficile* 感染並無統計學上顯著差異。至於本篇研究為何對於降低 VRE、*C. difficile* 感染無顯著成效，作者推估可能因研究樣本數太小，且不是僅憑環境消毒就可降低感染率，需考量致病菌傳播模式多樣性，並依據微生物流行病學作進一步研究分析。

【譯者評】本篇探討每日及病人出院後，病室除手動清潔之外，再加 UV-C 輔助消毒，可否降低免疫力低下病人 MDROs 菌株感染率。其研究結果並沒有顯著成效。對這項研究來說，有一些分析解釋為什麼 VRE 或 *C. difficile* 沒有減少。如 UV-C 因需騰出房間，且要與病人及家屬協調，故每天只在一部分房間中使用 (每日不包含週末及夜班)，反映 UV-C 使用的挑戰；UV-C 消毒的房間選擇並不是已知 MDRO 或 *C. difficile* 的房間，而是針對所有房間，對已知居住者患有 VRE 或 *C. difficile* 的房間採取更集中、更強烈的方法可能會產生不同的結果。其它 UV-C 消毒效果，包括對病毒、抗甲氧西林金黃色葡萄球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 和 VRE 在內的微生物具有殺菌效果[3]。另一篇研究也有探討地板常會被 *C. difficile*、MRSA 及 VRE 等病原體污染，在以漂白水手動清潔後加上 UV-C 輔助消毒，結果是可有效降低污染環境菌株[4]。

本篇作者指出病原體傳播是一個複雜的多因素過程，與環境消毒、手部衛生、其他感染預防措施和抗生素管理皆有關連性，最後研究結果 UV-C 消毒在實際應用中可能無法有效減少 VRE 或 *C. difficile*。雖目前 UV-C 消毒環境成效仍具有爭議性，仍建議以疾管署公告之醫療機構環境清潔感染管制措施指引，以漂白水等消毒溶液進行擦拭消毒為主；臨床單位可自行評估將 UV-C 當輔助加強消毒。另除環境清消毒外，加強手部衛生、隔離防護措施等感染管制措施

之落實，方能有效減少 MDROs 的傳播，降低感染率。

參考文獻

1. Rock C, Hsu YJ, Curless MS, et al: Ultraviolet-C light evaluation as adjunct disinfection to remove multidrug-resistant organisms. Clin Infect Dis.
2. Data Portal | HAI | CDC. 2020. Available: https://www.cdc.gov/hai/data/portal/index.html. Accessed 28 September 2021.
3. Ramos CCR, Roque JLA, Sarmiento DB, et al: Use of ultraviolet-C in environmental sterilization in hospitals: A systematic review on efficacy and safety. Int J Health Sci 2020;14:52.
4. Mustapha A, Alhmidi H, Cadnum JL, et al: Efficacy of manual cleaning and an ultraviolet C room decontamination device in reducing health care–associated pathogens on hospital floors. Am J Infect Control 2018;46:584-6.

國內外新知

首例在治療病患過程中分離出對 amphotericin B 具高抗藥性之耳念珠菌並發現其作用機制

【蔡德君 曾國鋆 謝禮雲 羅秀容】

耳念珠菌 (*Candida auris*) 最早在耳道被發現，現今已被美國疾病管制與預防中心緊急列為威脅到公眾健康之黴菌病原體，已超過 45 個國家/地區爆發耳念珠菌感染疫情。耳念珠菌非常容易在病患體內定植且在醫療設施環境傳播，因此改變醫療保健黴菌感染的趨勢。至今流行病學與臨床結果數據並無法評估耳念珠菌對抗黴菌藥感受性試驗臨床指標，美國疾病管制與預防中心蒐集來自數百個臨床耳念珠菌分離株的藥敏數據和藥物動力學及藥效學數據，暫時定義耳念珠菌的抗黴菌藥指標。應用這些暫定指標發現超過 90% 的耳念珠菌分離株對氟康唑 (fluconazole) 具抗藥性 (最低抑制濃度為 ≥ 256 mg/L)，30% 至 50% 對 amphotericin B 具抗藥性，大約 5% 對棘白菌素 (echinocandins) 具抗藥性。

臨床研究發現耳念珠菌分離株對氟康唑具抗藥性主要與 *ERG11* 和 *TAC1B* 的突變有關，對棘白菌素具抗藥性則與 *FKS1* 的突變有關。本篇率先發表臨床耳念珠菌對 amphotericin B 具抗藥性的機制。

本篇報告一個臨床病例，一名 33 歲女性患者治療霍奇金淋巴瘤和晚期結節性硬化症期間因呼吸窘迫而住院。經胸部電腦斷層掃描發現雙側瀰漫性肺泡病變、毛玻璃混濁和輕度右側氣胸。依照經驗先給予廣效抗生素 (包括美羅培南 (meropenem)、利奈唑胺 (linezolid) 及 5 mg/kg 微脂粒劑型 (liposomal) 的 amphotericin B) 治療患者。後續將支氣管肺泡灌洗液和氣管內管進行培養，發現白色念珠菌的存在。繼而改用微脂粒劑型的 amphotericin B 持續治療 3 週，患者的病情逐漸好轉，恢復後開始繼續化療。隨後，患者出現呼吸困難和肺泡出血，開始使用美羅培南及甲基培

尼皮質醇 (methylprednisolone)。將氣管導管分泌物進行培養後的菌落再以 Vitek2 和核醣體 DNA (rDNA) 內轉錄間隔區 (internal transcribed spacers, ITS) 進行定序，經鑑定發現為耳念珠菌 (分離株1)，依照美國疾病管制與預防中心對抗黴菌藥物的最小抑菌濃度暫定判斷標準，發現分離株1 對氟康唑 (256 mg/L) 具抗藥性，對卡泊芬淨 (caspofungin) (0.75 mg/L) 和 amphotericin B (0.75 mg/L) 呈感受性。接著以卡泊芬淨進行為期兩週的治療，治療後再將氣管導管進行培養發現還有耳念珠菌存在，繼而改以微脂粒劑型的 amphotericin B 再治療兩週後，呼吸道便無再分離出耳念珠菌。一個月後，患者出現泌尿道感染，經培養和基因型鑑定發現為耳念珠菌 (分離株2)，此分離株 2 對氟康唑 (96 mg/L) 及 amphotericin B (> 32 mg/L) 具高抗藥性，但仍對卡泊芬淨 (0.38 mg/L) 呈敏感性。因此首先以卡泊芬淨進行治療兩週後，再採集尿液進行培養依舊發現耳念珠菌存活 (分離株3)，接著改用微脂粒劑型的 amphotericin B (5 mg/kg/天) 治療 3 週。評估分離株2 和 3 對抗黴菌藥物的感受性結果相似。治療十天後，尿液培養物仍發現耳念珠菌存活 (分離株4)。雖然分離株4 對氟康唑 (256 mg/L) 和卡泊芬淨 (4 mg/L) 均具有抗藥性，幸運的是，對 amphotericin B (0.75 mg/L) 呈敏感性。經 amphotericin B 治療完成後不久，患者已轉院至另一家醫療機構便無再繼續追蹤。

作者進一步將這 4 株耳念珠菌進行全基因組定序、以質譜分析綜合固醇和利用 Cas9 基因編輯技術分析相關研究。經由全基因組定序分析發現，所有耳念珠菌 *ERG11* 和 *TAC1B* 基因均發生突變，分別在 Y132F 和 A583S 胺基酸被取代，而這兩個基因分別與氟康唑抗藥性有關。分離株2 與分離株3 對 amphotericin B 均具有高抗藥性，經分析發現與 *ERG6* 固醇甲基轉移酶 (sterol-methyltransferase) 相關基因中第 97 (R97fs) 位置同時發生胺基酸突變與提前形成終止密碼 ($ERG6^{YY98V*}$)，造成轉錄作用無法進行而影響蛋白質的功能。有趣的是，分離株4 對 amphotericin B 呈現敏感性，經分析發現在 *ERG6* 第 97 (R97fs) 與 98 (Y98fs) 這位置發生突變 ($ERG6^{RYY97LVS}$)，導致 *ERG6* 上有 3 個胺基酸發生改變。其在本研究當中，新發現 β-(1,3)-D-葡聚糖合成酶相關基因 *FKS1* 突變為 D642Y，可增加耳念珠菌抵抗抗生素的能力，此突變點與先前研究報導耳念珠菌 *FKS1* 突變 (S639, S639P, S639Y) 相關文章不同。

為了測試耳念珠菌 *ERG6* 突變對 amphotericin B 影響其感受性，所以利用 Cas9 基因編輯技術將耳念珠菌分離株1 和 4 之 *ERG6* 基因置換成 YY98V*，造成這兩株菌對 amphotericin B 最低抑菌濃度增加為

≥ 32 mg/L。相反的是將分離株2 和分離株3 置換成野生型 *ERG6*，發現對 amphotericin B 呈感受性，因此證實 *ERG6* 突變對 amphotericin B 是有影響的。此外，在所有分離株中觀察 *ERG6* 等位基因突變為 $ERG6^{YY98V*}$ 會造成生長速率下降。

已知 amphotericin B 作用於真菌上麥角固醇，為了證實 *ERG6* 中 YY98V* 編碼突變影響固醇甲基轉移酶活性導致麥角固醇合成降低。因此進一步分析 4 株耳念珠菌分離株所有固醇代謝產物的變化，發現對 amphotericin B 呈敏感性的分離株，麥角固醇含量佔 > 60%。相反，發現對 amphotericin B 具抗藥性的菌株 ($ERG6^{YY98V*}$)，完全無麥角固醇產物，而是 cholesta-5,7,24-trienol 產物佔居多，因此，發現對 amphotericin B 的抗性與麥角固醇生成是有直接相關性[1]。

【譯者評】耳念珠菌近年因其具有高抗藥性、高傳播力及難以被檢驗的特性，已在全球多個國家造成危害，被世界上多個國家的衛生單位高度重視。經美國 CDC 的統計發現 2018 年的病例數相對於 2015 至 2017 年的平均值成長了 300%。如此可見耳念珠菌需我們高度重視。所幸，台灣目前只發現一株 CDC 分離的臨床菌株，本實驗室從 1999 年至 2018 年的 TSARY 計劃中，尚無分離出耳念珠菌。本篇首次證實臨床耳念珠菌分離株 *ERG6* 的突變與 amphotericin B 產生抗藥性機制之相關性，由此讓我們更進一步了解耳念珠菌對公共衛生和人類健康造成嚴重的威脅及成為新興傳染病演變。

參考文獻

1. Rybak JM, Barker KS, Muñoz JF, et al: In vivo emergence of high-level resistance during treatment reveals the first identified mechanism of amphotericin B resistance in Candida auris. Clin Microbiol Infect 2021;13:1198-743.

編者的話

國際間新冠病毒疫情甚囂塵上，然而醫院裡多重抗藥性微生物並未因此停下腳步，抗藥性比率仍節節攀升。雖然新冠防疫措施爲國家現階段最主要工作，然而對抗藥性的管制仍不能鬆懈。本期雜誌介紹微生物的抗藥機轉、流行病學與預防方法，希望能提供即時的資訊，分享感染管制的同業人員，大家共同防疫與對抗抗藥性。

本期以抗藥性爲主軸，內容涵蓋細菌、黴菌、以及病毒，並穿插現行 COVID-19 疫情之因應作爲，全本共收錄原著兩篇、綜論三篇、國內、外新知五篇，內容相當豐富。

兩篇原著中，原著主題一「台灣北部某醫學中心呼吸照護病房 COVID-19 群聚事件調查及處置經驗：利用 RT-PCR 檢測和集中安置感染控制進行嚴密監測」內容主要以慢性醫療機構發生 COVID-19 群聚事件之相關因應措施介紹，內容可做爲同儕參考。

原著主題二「奈米技術防疫護膜應用於某醫院電梯環境之潔淨確效研究」主要探討透過新科技奈米護膜達到環境抗菌效果，除達到降低菌株於環境存在之比例進而降低感染風險外，亦可減少清潔次數，提高效率。此點在疫情蔓延之際，可作爲清潔消毒之參考方案。

三篇綜論，主題分別爲「防治多重抗藥性細菌的後抗生素時代—單株抗體治療策略」、「愛滋病毒感染者使用抗病毒藥物抑制失敗後治療藥物之選擇」、「鮑氏不動桿菌的生存之道」，此三篇內容分別陳述：運用單株抗體治療、防治多重抗藥性細菌的嶄新觀點；次篇爲探討愛滋病毒感染者面臨抗藥性

後之用藥選擇；最後一篇綜論爲廣爲熟知之鮑氏不動桿菌，分析該菌如何產生抗藥的各式機轉，進而擬定相關感染管制措施，降低醫療照護相關感染風險。

五篇新知，主題分別爲「在 COVID-19 疫情之下：探討具碳青黴烯抗藥性克雷伯氏肺炎菌與 COVID-19 病程之間的關聯性」、「分析碳青黴烯抗藥性腸桿菌傳遞至醫療照護工作者手套與隔離衣之危險因子」、「長照機構 COVID-19 感染者入院時即合併高比率 MDRO 菌血症」、「探討運用 UV-C 在消毒抗藥性菌株汙染後環境之成效」、「首例在治療病患過程中分離出對 amphotericin B 具高抗藥性之耳念珠菌並發現其作用機制」。提供讀者在疫情之際，同步吸收多重抗藥微生物管制相關訊息，期許能降低多重抗藥性微生物帶來之感染風險，落實病人安全，提升醫療照護品質。

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、陳瀅淳、湯宏仁、楊雅頌、詹明錦、葉竹君、劉建衛、蔡宏津、鄭舒倖、賴惠雯、顏慕庸（依姓氏筆畫排列）

本期編輯醫院：三軍總醫院

本期執行編輯：楊雅頌、許松等

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6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