

ISSN : 1727-3269

DOI : 10.6526/ICJ

感染控制雜誌

雙月刊

第33卷 第

3

期 中華民國 112 年 6 月

Infection Control Journal Vol.33 No.3, June, 2023

ICJ

衛生福利部疾病管制署 · 社團法人台灣感染管制學會

Centers for Disease
Control, Taiwan

Infection Control
Society of Taiwan

本期內容

原著

安養機構住民入院時帶有多重抗藥性細菌的狀況：

中部某醫院的細菌監測報告 劉克森等 1

某區域醫院 COVID-19 專責病房醫療人員

執行個人防護評核之經驗 劉姿吟等 17

綜論

Remdesivir 於腎功能不全患者的使用 張以青等 32

COVID-19 對微生物產生抗生素抗藥性的影響 丁施文 42

Corynebacterium striatum 造成感染之角色及

感染管制措施介紹 許睿琪等 50

專欄

從感染防治的未來需求看黴菌疫苗發展的現況與

挑戰 顏佳瑩等 57

罕見念珠菌感染之概況（上） 林巧梅等 65

國內外新知

2019~2021 年美國耳念珠菌傳播惡化 72

投稿須知 76

編者的話 77

版權頁 封底

安養機構住民入院時帶有多重抗藥性細菌的狀況：中部某醫院的細菌監測報告

劉克森^{1,2} 吳靜怡² 吳麗鴻² 林家語² 薛旨好² 賴乃慈² 童耀申^{2,3}

彰化秀傳紀念醫院¹ 內科部感染科² 醫院感染管制室² 檢驗醫學部³

安養機構住民年紀較大，同時具有許多慢性疾病，經常有住院或就診的需求，也經常被開立抗生素，而這些都是多重抗藥性微生物感染的危險因子。本研究以回溯方式對 2019 年 1 月 1 日到 2021 年 12 月 31 日來自住宿型安養院住院者的細菌學結果加以分析，探討特定抗藥性細菌在安養機構的流行樣態。研究收集來自 93 間安養院共 1557 人次的住民因醫療需求住院，微生物臨床檢體共 5217 件，其中 1535 (29.4%) 件檢體有培養分離出微生物。前五位分別是 *Escherichia coli* (n=375; 24.4%)、*Klebsiella pneumoniae* (n=199; 13%)、*Pseudomonas aeruginosa* (n=136; 8.9%)、*Proteus mirabilis* (n=118; 7.7%) 與 *Staphylococcus aureus* (n=111; 7.2%)。分離出來的 *E. coli* 菌株中帶有碳青黴烯抗藥的比率為 5%，*K. pneumoniae* 碳青黴烯抗藥的比率為 51%，*P. aeruginosa* 為 24%。MRSA 在所有金黃色葡萄球菌中占 91%，enterococci 中 VRE 占比則為 14.3%。*Acinetobacter baumannii* 是第六常見的分離菌種，而 CRAB 的比率為 88%。血液檢體中的 *E. coli*，其碳青黴烯抗藥比率在 2019 與 2020 年為 0%，但 2021 年則上升為 11.8%。

本研究顯示有住院需求的住宿型安養院住民帶有多重抗藥性細菌移生的情況已經相當嚴重，如何減緩抗藥性細菌在機構內的可能傳播，並且避免抗藥性細菌的群聚感染的發生，值得進一步重視與研究。(**感控雜誌 2023;33:1-16**)

關鍵詞：安養機構，多重抗藥性細菌，碳青黴烯抗藥

民國 111 年 10 月 18 日受理
民國 111 年 11 月 20 日修正
民國 112 年 5 月 3 日接受刊載

通訊作者：劉克森
通訊地址：彰化市中山路一段五四二號
連絡電話：04-7256166

DOI: 10.6526/ICJ.202306_33(3).0001

中華民國 112 年 6 月第三十三卷三期

前 言

多重抗藥性微生物 (multidrug-resistant organisms, MDROs) 所造成的感染在這十數年來呈現不斷增加的情況，已經是公共衛生議題中主要的項目與擔憂 [1]。當細菌具有多重抗藥性，除了會大大的侷限住臨床治療的選擇，也因而導致感染死亡率的增加與付出更沉重的醫療負擔 [2]。許多的細菌都有可能具備各種不同抗藥性機轉與抗藥性的表現，其中 *Enterococcus faecium*、*Staphylococcus aureus*、*Klebsiella pneumoniae*、*Acinetobacter baumannii*、*Pseudomonas aeruginosa* 以及 *Enterobacter species* 受到特別的關注，被特別縮寫集成 ESKAPE[3]，*Escherichia coli* 也開始因為其抗藥性的增加而備受研究。這些細菌經常是人類疾病最主要的致病菌，而且在醫院環境中，它們的抗藥性是極具威脅性且其盛行率是逐年戲劇性的增加，能夠使用且有效的抗生素選擇變得很少也很困難，進一步讓感染的治療更加棘手。ESKAPE 這群細菌，不只抗藥機轉多變，也具備在醫療機構環境中快速散佈的能力 [4]。另一方面，碳青黴烯抗藥 (carbapenem-resistant, CR) 增加的趨劫，更是近年備受關心的議題，因為不只可能沒有可用的抗生素治療，更因為這類細菌感染的死亡率相當的高。以 CRKP 菌血症為例，在一個

2017 年的一項報告中顯示其死亡率是 42% 到 84%[5]；另一個台灣中部醫院的研究則顯示得到 CRKP 菌血症的 30 天總死亡率可達 52.1%[6]。許多的研究已經證實會得到多重抗藥性細菌感染的危險因子，包括了抗生素使用相關、近期住院、加護病房住院超過 7 日、先前有過 MDROs 感染或移生、年齡、共病，是否為安養院住民，有否導尿管使用等等因素 [7]。

長期照護機構，特別是安養院，被視為扮演 MDROs 傳播中一個重要的角色。安養院住民通常是年紀較大，部份人已經失能，並同時具有許多慢性疾病，因此往往會有住院或是就診的需求，也經常被開立抗生素。另一方面，安養院的生活型態與硬體設施，住民常有聚集與使用共同設施，以及多床型的住宿，這些樣態都可能讓 MDROs 在機構內存在與傳播 [8]。香港對於安養院機構住民的研究顯示住民帶有 MRSA 的盛行率達到 30.1%[9]，而韓國對於長期照護機構住民的一篇研究則指出有 31.1% 的住民身上帶有 MDROs[10]。一篇在 2009 到 2011 年於南台灣某醫院進行的研究發現來自安養院的住院病人，45.5% 可以由其分離出帶有產生超廣效 β -內醯胺酶的腸桿菌 [11]。安養院住民基本上是易受感染的族群，也經常是 MDROs 的宿主，而當安養院住民罹患感染症之時，往往致病菌便是多重抗藥性的菌種。然而，對於台灣長期照護機構住民的 MDROs 盛

行率與因而產生疾病的流行病學現況，尤其是碳青黴烯抗藥腸桿菌 (CR *Enterobacteriaceae*, CRE)，並沒有大規模的資料足以參考。

在這個回溯性觀察研究中，我們想要嘗試了解來自住宿型安養院的病人，因病住院時所帶有的多重抗藥性細菌的檢出樣態，與細菌在身體不同部位的分布差異，藉以瞭解這群安養院住民常見重要細菌之抗藥性情形。此一研究結果，應該能補充提供中台灣住宿型安養院病人帶有 MDROs 的現況，或能對於擬定治療策略與機構內感染管制的方向有所貢獻。

材料與方法

本研究以回溯方式對 2019 年 1 月 1 日到 2021 年 12 月 31 日的全院臨床檢體細菌學監測資料中，篩選來自住宿型安養院住院者的細菌學結果加以分析。臨床檢體是由入院時起算 72 小時內所收集執行的資料，才會被採用，以盡量避免細菌學結果是受到院內感染或院內環境移生的影響。若是在一個月內有重複住院者，其檢體資料將予以排除。此研究僅著重於微生物菌株菌種與其抗藥性的樣態，並不考量是否為住院的原因或是否為感染致病菌，故並未收集病人相關資訊。而這些安養院住院病人在住院 72 小時內執行的細菌檢體，均為臨床主治團隊依據其考量與醫療需求所決定，並無任何其他考量或介入，

亦無主動篩檢。主要研究的抗藥細菌為 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)、vancomycin-resistant enterococci (VRE)、carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB)、carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA)、carbapenem-resistant *Escherichia coli* (CR *E. coli*)、carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP)、以及其他碳青黴烯抗藥腸桿菌 (如 CR *Proteus mirabilis* 等)。

所有列入計算分析的微生物菌株為歸人計算，均排除重複計算。本文中所謂的歸人計算，是指只計算病人在入院時各部位第一次分離出的菌株與其藥物敏感性試驗結果，以減少因重複多次送檢造成 MDROs 比率過高。微生物實驗室對於細菌的分離鑑定與藥物敏感性判讀，係參採美國 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 之方法與標準，執行方法主要使用自動化鑑定與藥物敏感試驗系統 (Becton Dickinson, Phoenix, Sparks, MD, USA)。

列為具有碳青黴烯抗藥的定義，是腸桿菌 (*Enterobacteriaceae*) 對於 carbapenem 類中的 ertapenem、meropenem 或 imipenem 任一抗生素具抗藥性。而 *A. baumannii* 與 *P. aeruginosa* 若對於 carbapenem 類中的 meropenem 或 imipenem 任一抗生素具抗藥性，則列為具有碳青黴烯抗藥。MRSA 是指對 oxacillin 具有抗

藥性，VRE 則指對於 vancomycin 具抗藥性的腸球菌。藥敏結果的抗藥性比率之計算，是將非具有敏感性的 (non-susceptible) 列為抗藥，亦即 intermediate 與 resistant 均列為抗藥。

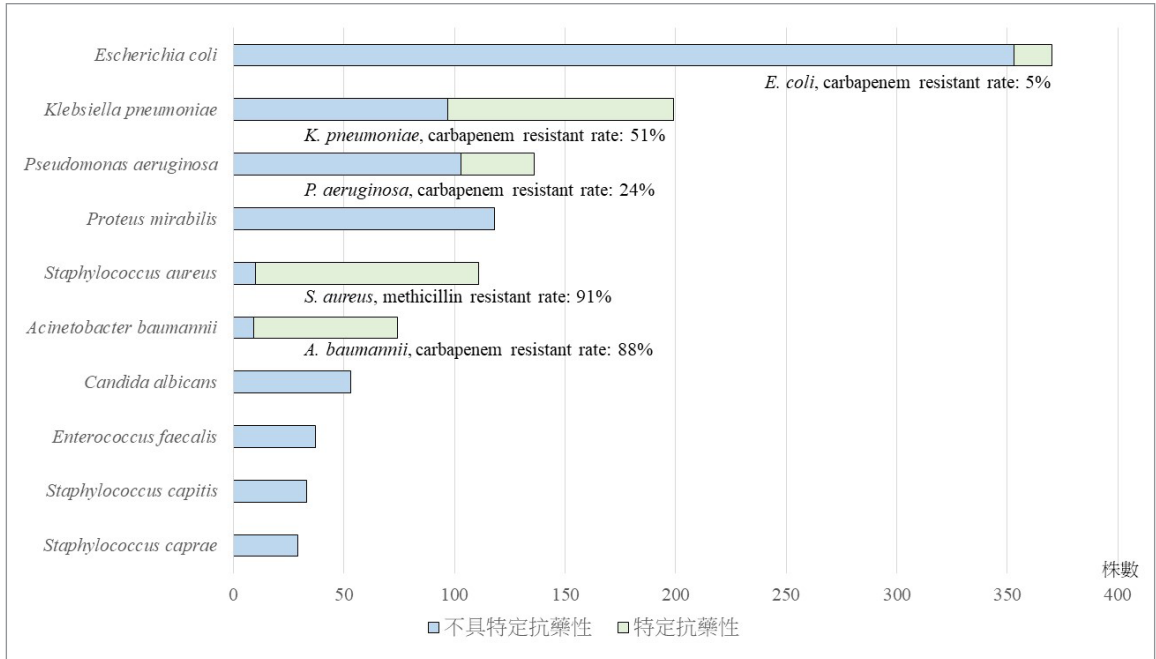
結 果

由 2019 年 1 月 1 日到 2021 年 12 月 31 日，來自 93 間住宿型安養院的住民因醫療需求而住院者，排除一個月內有重複住院者 89 人次後，共有 1557 人次，主要來自彰化縣市，僅有 3 人次來自南投縣。微生物臨床檢體共 5217 件，其中 29.4% 有培養分離出微生物的檢體數為 1535 件：包括血液培養檢體 1772 件，陽性 353 件 (19.9%)；尿液培養檢體 1242 件，陽性 697 件 (56.1%)；痰液培養檢體 1811 件，陽性 216 件 (11.9%)、傷口培養檢體 291 件，陽性 244 件 (83.8%)；其他檢體 101 件，陽性 25 件 (24.8%)。

不分部位的所有檢體，最常見被分離鑑定出的菌種排名如圖一所示，前五位分別是 *Escherichia coli* (n=375; 24.4%)、*Klebsiella pneumoniae* (n=199; 13%)、*Pseudomonas aeruginosa* (n=136; 8.9%)、*Proteus mirabilis* (n=118; 7.7%) 與 *Staphylococcus aureus* (n=111; 7.2%)。分離出來的 *E. coli* 菌株中有 17 株帶有碳青黴烯抗藥，比率為 5%；*K. pneumoniae* 有 102 株帶有碳青黴

烯抗藥，比率為 51%；*P. aeruginosa* 有 33 株帶有碳青黴烯抗藥，比率為 24%；*P. mirabilis* 則尚未發現帶有碳青黴烯抗藥。分離出 MRSA 有 101 株，在所有金黃色葡萄球菌中則占 91%。另外，*Acinetobacter baumannii* 是第六常見的分離菌種，而 CRAB 有 66 株，比率為 88%。若是依照細菌學歸納，在全部 1535 件檢體中最多的是 *Enterobacteriaceae* (n=864; 56.3%)，次為，對葡萄糖不發酵革蘭式陰性桿菌 (non-fermentative gram-negative bacilli, NFGNB) (n=246; 16%)，接著是 coagulase-negative staphylococci (CoNS) (n=135; 8.8%)、*S. aureus* (n=122; 7.9%)、yeast (n=100; 6.5%) 與 enterococci (n=64; 4.2%)。在 *Enterobacteriaceae* 中 CRE 的比率為 15.1%；NFGNB 中 CR 的比率達到 43.9%；*S. aureus* 中 MRSA 占比為 91%；enterococci 中 VRE 占比則為 14.3%，均為 *E. faecium*。由 2019 年到 2021 年，CRE 的比率分別為 12.4%、16.2% 與 16.8%、NFGNB 的碳青黴烯抗藥的比率為 47.6%、30.9% 以及 48.8%，MRSA 分別是 95%、85.2% 與 90.9%。

將所有檢體依照部位區別來看，細菌的種類在血液、尿液、痰液與傷口膿液的分布情形並不相同（表一）。血液培養的檢體，最常被分離與鑑定出的菌種前三名為 *E. coli*，其次為 *S. aureus* 與 *Staphylococcus capitis*。在這三年期間，在血液培養



圖一 不分部位檢體中最常見菌種

結果中也有少數 group D *Salmonella* 被報告。若是依照細菌學特色加以分類，則可歸納出由血液培養出的細菌以 CoNS 最多，接著為 *Enterobacteriaceae* 與 *S. aureus*，第四與第五則為 enterococci 與厭氧菌 (anaerobes)。2019 至 2020 年血液培養出來的 *E. coli*，均無碳青黴烯抗藥；但是 2021 年則為 11.8% (圖二)。在 *K. pneumoniae* 中 CRKP 所占比率在 2019 年為 33.3%，2020 年為 44.4%，但 2021 年降為 0%。*P. aeruginosa* 與 *A. baumannii* 則並未偵測到碳青黴烯抗藥。另一方面，*S. aureus* 中 MRSA 的比率為 2019 年 92.9%，2020 年 85.7%，2021 年為 84.6%。雖有 *E. faecalis* 被分離出，

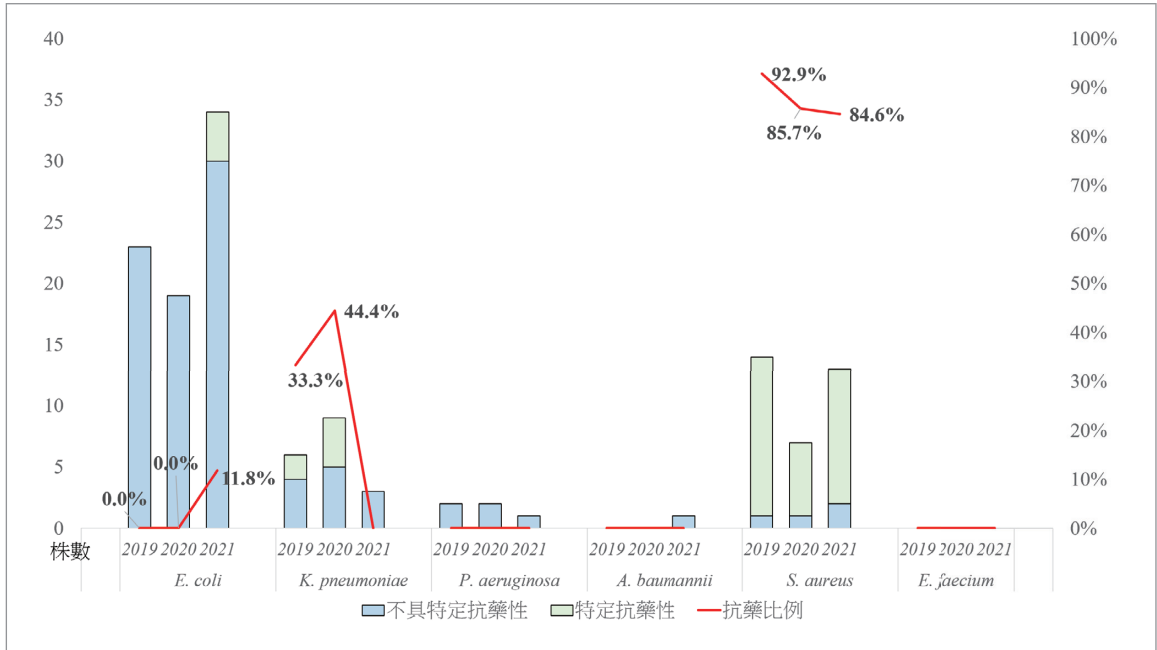
但無 *E. faecium*，且無萬古黴素抗藥性。

尿液培養的檢體，最常被分離與鑑定出的菌種前三名為 *E. coli*、*K. pneumoniae* 與 *P. aeruginosa*。若以細菌學特色加以歸納，由尿液培養出的細菌以 *Enterobacteriaceae* 最多，接著為 NFGNB、yeast 與 enterococci。這些尿液培養出來的 *E. coli*，其碳青黴烯抗藥比率在 2019 年是 1%，2020 年為 3.2%，2021 年則為 10.5% (圖三)。在 *K. pneumoniae* 中 CRKP 所占比率在 2019 年為 58.5%，2020 年為 50.0%，2021 年升至 65.7%。CRPA 的比率在 2019 到 2021 年，分別為 27.3%、5.6% 與 31.6%；CRAB 則為 77.8%、100% 與 71.4%。由 2019 到

表一 血液、尿液、痰液與傷口膿液的較常見細菌分布情形

血液		尿液	
菌種	n (%)	菌種	n (%)
<i>Escherichia coli</i>	76 (21.5%)	<i>Escherichia coli</i>	245 (35.2%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	34 (9.6%)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	108 (15.5%)
<i>Staphylococcus capitis</i>	33 (9.3%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	70 (10%)
<i>Staphylococcus caprae</i>	29 (8.2%)	<i>Proteus mirabilis</i>	60 (8.6%)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	20 (5.7%)	<i>Candida albicans</i>	35 (5%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18 (5.1%)	<i>Yeast, not identified</i>	20 (2.9%)
<i>Staphylococcus hominis</i>	18 (5.1%)	<i>Enterococcus faecium</i>	19 (2.7%)
<i>Proteus mirabilis</i>	17 (4.8%)	<i>Acinetobacter baumannii</i>	19 (2.7%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11 (3.1%)	<i>Enterococcus faecalis</i>	18 (2.6%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	8 (2.3%)	<i>Citrobacter koseri</i>	14 (2%)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	8 (2.3%)	<i>Morganella morganii</i>	13 (1.9%)
<i>Bacteroides fragilis</i>	6 (1.7%)	<i>Streptococcus agalactiae</i>	12 (1.7%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (1.4%)	<i>Candida glabrata</i>	12 (1.7%)

痰液		傷口膿液	
菌種	n (%)	菌種	n (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	56 (26%)	<i>Staphylococcus aureus</i>	61 (25%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	39 (18.1%)	<i>Proteus mirabilis</i>	38 (15.6%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	25 (11.6%)	<i>Acinetobacter baumannii</i>	28 (11.5%)
<i>Escherichia coli</i>	20 (9.3%)	<i>Escherichia coli</i>	24 (9.8%)
<i>Candida albicans</i>	15 (6.9%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21 (8.6%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	11 (5.1%)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12 (4.9%)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	7 (3.2%)	<i>Bacteroides fragilis</i>	9 (3.7%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	7 (3.2%)	<i>Enterococcus faecalis</i>	9 (3.7%)
<i>Serratia marcescens</i>	6 (2.8%)	<i>Morganella morganii</i>	9 (3.7%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3 (1.4%)	<i>Providencia stuartii</i>	7 (2.9%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3 (1.4%)	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	7 (2.9%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3 (1.4%)	<i>Enterococcus raffinosus</i>	2 (0.8%)
<i>Yeast, not identified</i>	3 (1.4%)	<i>Bacteroides uniformis</i>	2 (0.8%)



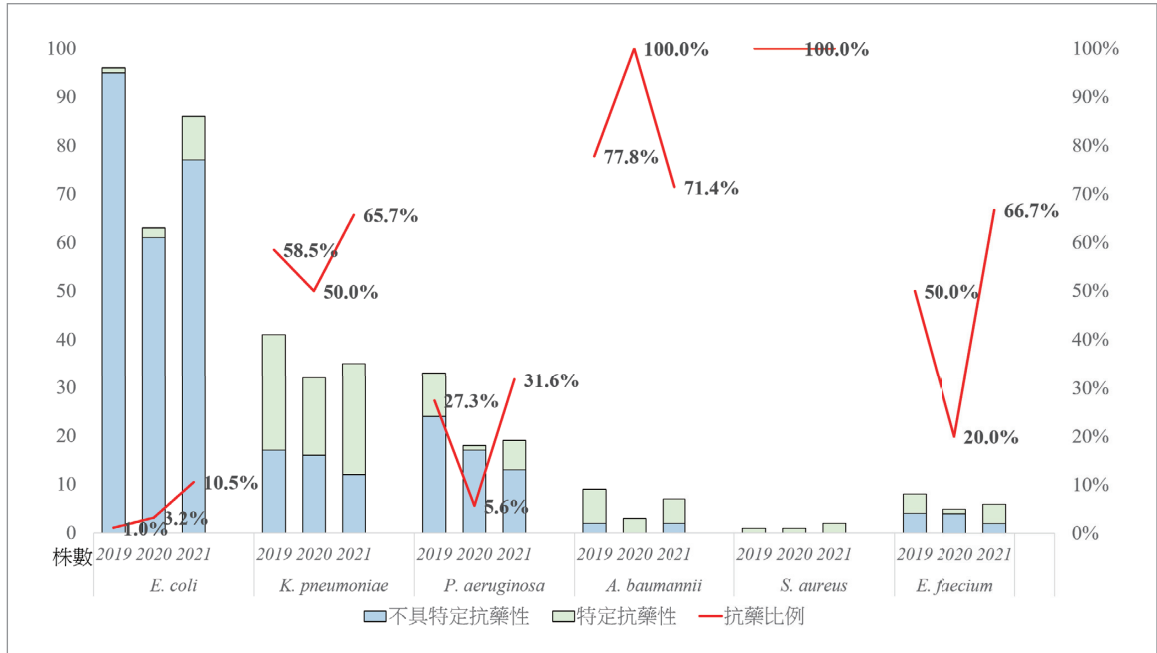
圖二 血液檢體中特定細菌之抗藥性變化

2021 年，*S. aureus* 全部是 MRSA；而 *E. faecium* 的萬古黴素抗藥性，分別為 50%、20% 與 66.7%。

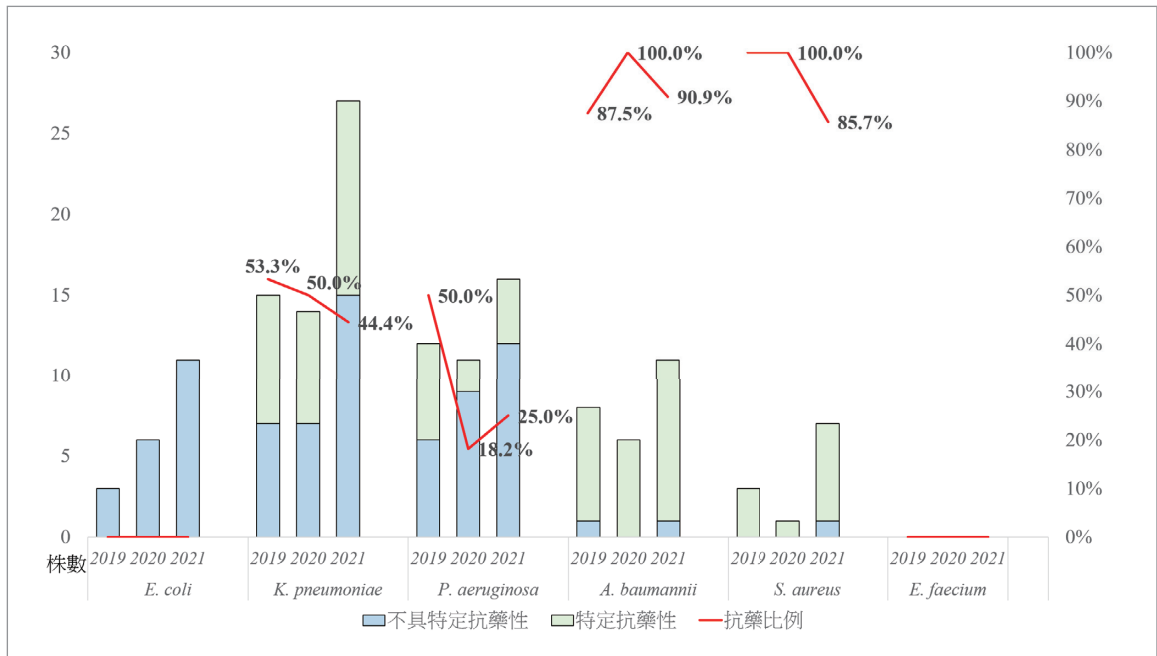
痰液培養的檢體，最常被分離與鑑定出的菌種前三名為 *K. pneumoniae*，其次為 *P. aeruginosa* 與 *A. baumannii*。若以細菌學特色加以分類，由痰液培養出的細菌以 *Enterobacteriaceae* 最多，次為 NFGNB 與 yeast。雖然沒有看到肺結核菌被分離出來，但屬於非結核分枝桿菌 (Non-tuberculosis *Mycobacterium*; NTM) 的 *M. goodnae* 與 *M. intracellulare* 則有少數案例。由痰液培養出來的 *E. coli*，都不具有碳青黴烯抗藥 (圖四)。然而 *K. pneumoniae* 中 CRKP 所占比率在 2019 年為 53.3%，2020 年為 50%，

2021 年則為 44.4%。*P. aeruginosa* 中 CRPA 的比率在 2019 到 2021 年，分別為 50%、18.2% 與 25%；CRAB 則為 87.5%、100% 與 90.9%。另一方面，由 2019 到 2021 年，MRSA 比率是 100%，100% 與 85.7%。痰液中並未分離出 enterococci。

歸類為傷口膿液培養的檢體，最常被分離與鑑定出的菌種前三名為 *S. aureus*，其次為 *P. mirabilis* 與 *A. baumannii*，再則為 *E. coli* 與 *P. aeruginosa*。若以細菌學特色加以歸納，由傷口膿液培養出的細菌以 *Enterobacteriaceae* 最多，次為 *S. aureus* 與 NFGNB。厭氧菌雖次於 enterococci 而排名第五，但分離出的株數仍不少。傷口膿液培養出來的 *E. coli* 在 2019 年與 2021 年是



圖三 尿液檢體中特定細菌之抗藥性變化



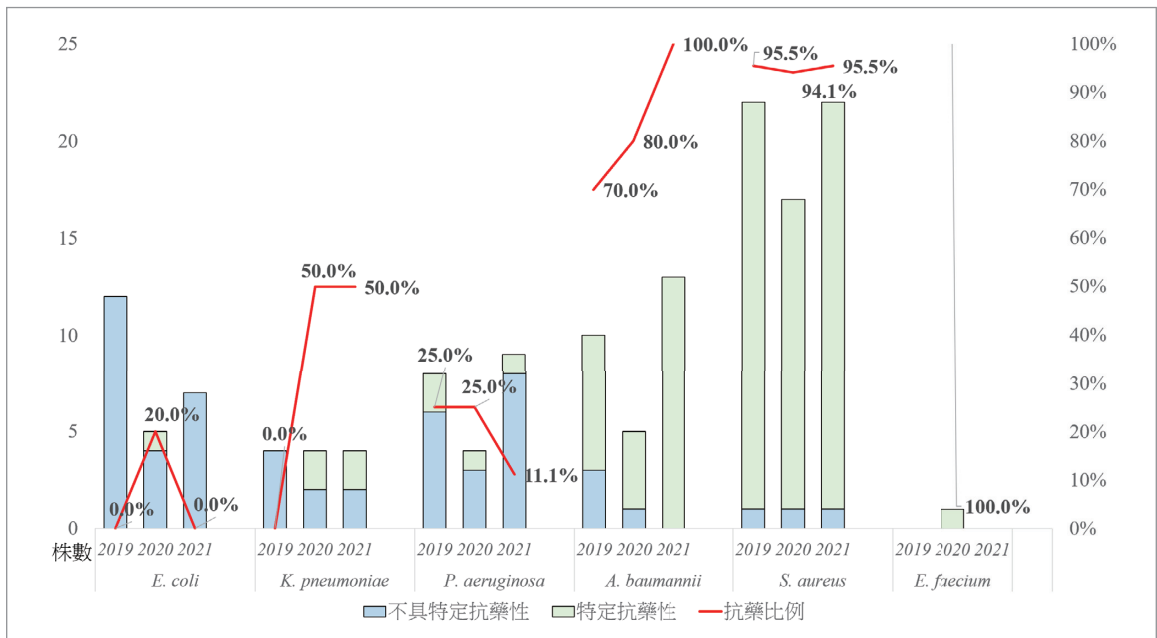
圖四 痰液檢體中特定細菌之抗藥性變化

不具有碳青黴烯抗藥，僅在 2020 年有 20% 的碳青黴烯抗藥（圖五）。在 *K. pneumoniae* 中 CRKP 所占比率由 2019 年的 0%，上升到 2020 年與 2021 年都為 50%。CRPA 的比率在 2019 到 2021 年，分別為 25%、25% 與 11.1%；CRAB 則為 70%、80% 與 100%。由 2019 到 2021 年，*S. aureus* 為 MRSA 的比率分別是 95.5%、94.2% 與 95.5%。*E. faecium* 的只在 2020 年分離出一株，具有萬古黴素抗藥。

討 論

安養院住民大部分是失能又多具有共病的老年人，原本就容易有感染症的發生。安養院住民這個族群，

不只是抗藥性細菌感染的高風險對象，同時也容易被抗藥性細菌移生成為帶菌者而有高的機會形成機構內的傳播。由於安養院住民經常有醫療需求，包括住院，而這個族群一旦有抗藥性細菌感染時，所造成的威脅是進一步減損其健康程度、額外的醫療支出、增高的死亡率 [12]。同時，盡速在認知病人有感染時給予適當的經驗性抗生素能夠減少死亡 [13]。當前的挑戰在於安養院住民經常帶有多重抗藥性細菌，對於經常使用的抗生素藥品都可能已然無效，在他們需要住院時進一步限制了適當治療的機會。了解安養院機構與其住民的細菌流行病學資料能夠提供較佳的治療選項與治療機會，然而，對於長期照護機構相關的流行病學資料，包括不論是環境



圖五 傷口膿液檢體中特定細菌之抗藥性變化

監測或是住民的細菌移生等等，其實資訊並不是充足的。因此，這個研究調查結果應該可以提供重要的初步資訊，特別是中部地區住宿型安養院住民的細菌學與抗藥性概況。

在這個調查中，有幾個值得重視的發現。首先，我們高度關注的細菌，其抗藥性已經達到不能忽視的嚴重情況。對比台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統 (THAS) 報告 [14]，我們的資料顯示住宿型安養院住民住院時在不分部位檢體培養出 CR *E. coli*、CRKP、CRPA 與 CRAB 的比率，都與醫學中心或區域醫院加護病房醫療照護相關感染個案分離出來的碳青黴烯抗藥比率相當，並且 MRSA 的比率遠高於 THAS 由 2019 到 2022 年的報告，達到 91%。若以各部位分別的檢體來看，CR *E. coli*、CRKP、CRPA、CRAB、MRSA 與 VRE 的比率則是比 THAS 整體報告的結果為高。這個觀察結果顯示住宿型安養院住民移生有多重抗藥性細菌的情況已經嚴重到當有住院需求時，在急診與入院時就需要啟動比照院內感染的感染管制措施，並且入院時若有感染跡象時就可能需要更後線的經驗性抗生素治療策略。

一項收集 1987 年到 2020 年針對世界的長期照護機構抗藥性細菌盛行率資料的回顧研究指出，亞洲區 CRE 的比率為 6.9%、MRSA 為 25.6%，北美區的 VRE 為 5.4% [15]。另一項針對 CRE 在長期照護

機構的文獻回顧研究中指出，CRE 的盛行率在 1%-30.4%，但具有區域性的差別，亞洲區盛行率的區間在 13%-22.7%，歐洲則較低 [16]。在 2015 年期間的一個調查台灣長期照護機構的研究報告發現 MRSA 最常被檢出，其次是 CRE、MDR *A. baumannii* 與 CRPA [17]。而另一調查 2016 年長期照護機構的研究也顯示 MRSA 是最常檢出的抗藥細菌，其次是 MDRAB、CRKP、CR *E. coli* 與 CRPA [18]。中台灣另一區域醫院以長照機構住民為研究對象，回溯 2018-2019 年期間內住民於住院時進行之篩檢監測資料，發現 MDROs 的盛行率為 41.7%；其中 CRKP 的檢出率有 18.8%、CRAB 為 4.6%，而 VRE 為 23.9% [19]。在我們的結果裡，最為常見的多重抗藥細菌是 MRSA 的 91%，次為 CRAB 的 88%、CRKP 51%、CRPA 24%、VR *E. faecium* 14.3% 與 CR *E. coli* 的 5%。雖然對於長期照護機構抗藥細菌盛行率的研究不多且研究對象與方法有所不同，仍然明顯可知這些結果指出多重抗藥性細菌在這十年內高速增加的趨勢，特別是 2019 年之後的在區域內安養院中急遽變化，這正是這個研究最具有意義的結果。

THAS 報告 CRE 在加護病房醫療照護感染中不分部位檢體的比率已由 2013 年的 9.4% 增加至 2022 年第 1 季的 22.6%，高於本調查中整體 CRE 的 15.1%。與 THAS 不同，本調

查所收集的菌株並未鑑別是否屬於感染致病菌，但當分別以年度來細分資料，我們的資料呈現 CRE 由 2019 年 12.4% 逐年上升到 2021 年的 16.8%，這仍然呼應住宿型安養院內 CRE 的情形正在快速惡化，特別是有醫療需求的族群。CRE 之中，CRKP 與 CR *E. coli* 是目前最主要的構成細菌，雖然 CRKP 的情形一直是令人擔憂的，然而值得注意的發現是 CR *E. coli* 在中部地區安養院中正在急速增加。菌血與菌尿中 CR *E. coli* 在 2021 年之前幾乎可被忽略，卻在 2021 年達到 11.8% 與 10.5%。若是以 THAS 報告來看，CR *E. coli* 在醫學中心的分布趨勢並未有變動，在區域醫院則是到了 2021 年第一季開始出現變化。CRKP 也有類似的變化趨勢，我們推測在住宿型安養院住民之間很可能有特別的抗藥菌株在流行，泌尿系統很可能是最主要的來源與保有抗藥細菌的部位。曾經被使用過抗生素、頻繁的抗生素使用，近期住過醫院，以及較大的年齡，這些都被許多文獻引用與證實是抗藥性細菌產生以及得到感染的危險因子，也正是安養院住民具有的特色；而歐洲一項研究發現在安養院中最常使用抗生素的情境就是為了泌尿道感染，因而使用抗生素的處方佔所有的 30%-50%[20]。加上 COVID-19 疫情的爆發，抗生素的使用量也隨之上升，更可能造成進一步抗藥性細菌的產生 [21]，進一步影響安養院住民。

與 CR *E. coli* 在菌血案例中快速增加趨勢不同的是，MRSA 一直持續高比例。MRSA 在血液培養中分離出來被認為應是致病菌。安養院住民身上的傷口多半是因為壓瘡所致，而 54% 的安養院住民被發現有皮膚軟組織的傷口，特別是 24% 的住民有壓瘡 [22]；*S. aureus* 在傷口檢體中是最多見的細菌，而 MRSA 的比率高，顯示安養院住民傷口是重要的 MRSA 來源。當檢視傷口分離出來的各菌種，總合來說 *Enterobacteriaceae* 是比 *S. aureus* 更常被分離出來，這結果則進一步顯示在長期照護機構中傷口汙染與感染需要更嚴格的管控措施，因為 *S. aureus* 與 *Enterobacteriaceae* 都可以來自腸胃道的移生 [23]。NFGNB 在傷口也並不罕見，特別是 *A. baumannii* 與 *P. aeruginosa*。由於 NFGNB 可以存活於醫療機構的環境以及各式器械，例如洗手台、水龍頭、機構內的浴室、呼吸相關治療設備，與受潮的床鋪用品 [24-26]，這一發現不只呼應傷口影響抗藥性細菌傳播與其造成感染的重要性，更提示了安養機構加強管制環境清消與照護人員手部衛生的重要。

在這個研究中的另一個發現是痰液檢出的細菌樣態呈現以 *Enterobacteriaceae* 與 NFGNB 為最多，反而是 *Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae* 或是 *Moraxella catarrhalis* 並不常見。這樣的細菌種類分布與一般成人社區

獲得性肺炎不同，較近似院內感染肺炎的情形，但 *Enterobacteriaceae* 的占比卻較多。在數個關於安養院獲得性肺炎 (nursing home-acquired pneumonia) 的研究中也報告 *Enterobacteriaceae* 是肺炎致病的常見菌種 [27, 28]。由於吞嚥異常與其相關的問題被證實是安養院獲得性肺炎的一個重要危險因子 [29]。

這個研究調查的結果，有數個需要提示的研究限制以及解讀資料的限制。首先，由於取樣的來源是來自住宿型安養院住民在入院 72 小時內由醫療團隊決定的檢體，並非主動篩檢，這可能影響了檢體的整體性，而且這樣的結果並無法代表完整的安養院機構內住民的細菌樣態，因為並不是所有安養院住民都有住院需求。第二，這是單一醫院的經驗，所收集的樣本僅能呈現醫院附近區域的住宿型安養院狀況，而多重抗藥性細菌的樣態事實上會有地理區域以及不同型態的機構而有所不同，但細菌的可傳播性會造成逐步擴散，這個研究的結果仍然會有其重要性並提示需要更多對於安養機構的研究。第三，這個研究並未收集個案資訊進行判斷所分離出來的菌種是否即為住院原因或臨床意義，也無進行分析如是否受到年齡、性別、重複住院、抗生素使用等等影響。第四，是否有特定的菌株在機構與醫院之間互相流行，仍有待進一步的細菌基因調查。最後，關於長期照護機構的細菌監測資料並不多，特別

是國內的資料更是不足，所以使用像是 THAS 的結果來對比抗藥性的樣態，解讀上或許會需要有所注意。

結 論

綜合來說，我們的研究尚無法驗證住宿型安養院多重抗藥性菌株盛行率等於多重抗藥性菌株造成之感染率或群突發相關性，但顯示有住院需求的住宿型安養院住民移生有多重抗藥性細菌的情況是相當值得關注，其中 CR *E. coli* 的增加幅度更是相當值得注意的趨勢。多重抗藥性細菌容易在醫院環境與長期照護機構中存在與傳播，一旦造成感染則又增加了醫療需求、經濟負擔與增高的死亡率，而這些住民住院又會有機會引發醫院內的院內感染與群聚感染。因此，我們建議醫院在收治住宿型安養院住民時，在急診即應進行標準防護措施，而從安養機構轉入須住院的危急病人，選用抗生素並應該考量 MDROs 的可能性；另一方面，對於安養機構內的標準感染管制措施也應很好的執行來減緩抗藥性細菌在機構內的可能傳播，以及避免群聚感染的發生。對於長照機構內多重抗藥細菌的盛行率與相關感染的關聯，是值得進一步研究的方向。

參考文獻

1. Klevens RM, Edwards JR, Gaynes RP, National

- Nosocomial Infections Surveillance S: The impact of antimicrobial-resistant, health care-associated infections on mortality in the United States. *Clin Infect Dis*. 2008;47:927-30.
2. Nelson RE, Hyun D, Jezek A, et al: Mortality, length of stay, and healthcare costs associated with multidrug-resistant bacterial infections among elderly hospitalized patients in the United States. *Clin Infect Dis* 2022;74:1070-80.
 3. Rice LB: Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis*. 2008;197:1079-81.
 4. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al: Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1-12.
 5. Xu L, Sun X, Ma X: Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017;16:18.
 6. Liu KS, Tong YS, Lee MT, et al.: Risk factors of 30-day all-cause mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *J Pers Med*. 2021;11:616.
 7. Chen G, Xu K, Sun F, et al: Risk factors of multidrug-resistant bacteria in lower respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2020;2020:7268519.
 8. Terveer EM, Fallon M, Kraakman MEM, et al: Spread of ESBL-producing *Escherichia coli* in nursing home residents in Ireland and the Netherlands may reflect infrastructural differences. *J Hosp Infect* 2019;103:160-4.
 9. Chen H, Au KM, Hsu KE, et al: Multidrug-resistant organism carriage among residents from residential care homes for the elderly in Hong Kong: a prevalence survey with stratified cluster sampling. *Hong Kong Med J* 2018;24:350-60.
 10. Jeong H, Kang S, Cho HJ: Prevalence of multidrug-resistant organisms and risk factors for carriage among patients transferred from long-term care facilities. *Infect Chemother* 2020;52:183-93.
 11. Liu HC, Hung YP, Lin HJ, et al: Antimicrobial susceptibility of clinical Enterobacteriaceae isolates at the emergency department in a regional hospital: a threat of extended spectrum beta-lactamase-producers among nursing home residents. *J Microbiol Immunol Infect* 2016;49:584-90.
 12. Wong VWY, Huang Y, Wei WI, et al: Approaches to multidrug-resistant organism prevention and control in long-term care facilities for older people: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11:7.
 13. Rehn M, Chew MS, Olkkola KT, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock in adults 2021 - endorsement by the Scandinavian society of anaesthesiology and intensive care medicine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2022;66:634-5.
 14. 台灣疾病管制署官方網站：院內感染監視通報系統統計分析。Available <https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/4G8HuDdUN1k4xaBJhbPzKQ>.
 15. Rodriguez-Villodres A, Martin-Gandul C, Penalva G, et al: Prevalence and risk factors for multidrug-resistant organisms colonization in long-term care facilities around the world: a review. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10:680.
 16. Chen HY, Jean SS, Lee YL, et al: Carbapenem-resistant enterobacterales in long-term care facilities: a global and narrative review. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11: 601968.
 17. Lee CM, Lai CC, Chiang HT, et al: Presence of multidrug-resistant organisms in the residents and environments of long-term care facilities in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2017;50:133-44.
 18. Liu CY, Lai CC, Chiang HT, et al: Predominance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the residents and environments of long-term care facilities in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2019;52:62-74.
 19. 黃雅琦：長期照護機構住民抗藥性細菌流行病學之探討：以中部某區域教學醫院為例。碩士論文。摘自 <https://hdl.handle.net/11296/yd63rn>
 20. ECDC E(2014, May 5): Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European long-term care facilities. April–May 2013.
 21. Taylor L: Covid-19: Antimicrobial misuse in Americas sees drug resistant infections surge, says WHO. *BMJ* 2021;375:n2845.
 22. Edwards HE, Chang AM, Gibb M, et al: Reduced prevalence and severity of wounds following implementation of the Champions for Skin Integrity model to facilitate uptake of evidence-based practice in aged care. *J Clin Nurs* 2017;26:4276-85.
 23. van Belkum A: Hidden *staphylococcus aureus* carriage: Overrated or underappreciated? *mBio* 2016;7:e00079-16.
 24. Munoz-Price LS, Weinstein RA: Acinetobacter

- infection. N Engl J Med 2008;358:1271-81.
25. Paterson DL: The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. Clin Infect Dis 2006;43:43-8.
26. Sengstock DM, Thyagarajan R, Apalara J, et al: Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: an emerging pathogen among older adults in community hospitals and nursing homes. Clin Infect Dis 2010;50:1611-6.
27. Wojkowska-Mach J, Gryglewska B, Romaniszyn D, et al: Age and other risk factors of pneumonia among residents of Polish long-term care facilities. Int J Infect Dis. 2013;17:e37-43.
28. Lopes M, Alves Silva G, Nogueira RF, et al: Incidence of antibiotic treatment failure in patients with nursing home-acquired pneumonia and community acquired pneumonia. Infect Dis Rep 2021;13:33-44.
29. Hollaar VRY, van der Putten GJ, van der Maarel-Wierink CD, et al: Nursing home-acquired pneumonia, dysphagia and associated diseases in nursing home residents: A retrospective, cross-sectional study. Geriatr Nurs 2017;38:437-41.

A Surveillance Study of High Antimicrobial Resistance of Bacterial Isolates from Nursing Home Residents Admitted to a Regional Hospital

Keh-Sen Liu^{1,2}, Ching-Yi Wu², Li-Hung Wu², Jia-Yu Lin²,
Chih-Yu Hsueh², Nai-Ci Lai², Yao-Shen Tong^{2,3}

¹Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, ²Infection Control Team,

³Department of Medical Laboratory, Show Chwan Memorial Hospital, Changhua, Taiwan

Multidrug-resistant organisms (MDROs) are a major public health concern worldwide. Nursing home residents are at a high risk of MDROs infection because of old age, disabilities, comorbidities, frequent hospitalization, and antibiotic consumption. Once infected, antibiotic therapy is extremely limited and may also cause death. Surveillance of high antimicrobial resistance of bacterial isolates from nursing home residents could provide important clinical information for further infection control in hospitals and long-term care facilities. However, the prevalence of MDROs in nursing home residents has rarely been reported in Taiwan. Therefore, the present study aimed to investigate the prevalence of MDROs colonization among this population.

This retrospective study was conducted at a regional hospital between January 2019 and December 2021. Microbiological results were collected from nursing home residents who were admitted to our hospital during this period. Microbiological samples collected within 72 hours of admission were included in the study.

Results: A total of 5,217 clinical microbiological samples were collected in 3 years, including 1,535 bacterial isolates.

The most commonly isolated bacteria were *Escherichia coli* (n=375, 24.4%), *Klebsiella pneumoniae* (n=199, 13%), *Pseudomonas aeruginosa* (n=136, 8.9%), *Proteus mirabilis* (n=118, 7.7%), and *Staphylococcus aureus* (n=111, 7.2%). The incidences of carbapenem resistance (CR) among various isolates were 5%,

51%, 24%, and 88% for *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, and *A. baumannii*, respectively. Moreover, no CR for *P. mirabilis* isolate was observed. Furthermore, 91% of *S. aureus* isolate was methicillin resistant, and 14.3% of enterococci were vancomycin resistant. Overall, 15.1% of *Enterobacteriaceae* isolate was resistant to carbapenems. We also observed a rapid increase in the rate of CR for *E. coli* isolates from 0% in 2019–2020 to 11.8% in 2021 in the samples.

The prevalence of CR for *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, and *A. baumannii*, MRSA, and VRE was significantly higher among hospitalized nursing home residents. Therefore, infection prevention and control strategies to reduce MDROs in nursing homes are critical. Universal precautions should be encouraged when these patients require medical care.

Key words: Nursing homes, multidrug resistant organism, carbapenem-resistant

某區域醫院 COVID-19 專責病房 醫療人員執行個人防護評核之經驗

劉姿吟^{1,2} 林雅媚² 郭欣慧^{3,4} 陳惇杰^{1,3,4,5} 陳彥旭^{4,5,6}

高雄市立大同醫院¹ 感染管制室² 護理部³ 內科部 感染內科

⁴ 高雄醫學大學附設中和紀念醫院 內科部 感染內科

⁵ 高雄醫學大學 醫學院 醫學系

⁶ 國立中山大學 醫學院 學士後醫學系

全球新冠肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 疫情肆虐下，醫療人員擔心照顧病人的同時，自己也有染疫風險，並傳染給家人。因此本研究將 78 名即將進入專責病房之醫療人員進行 1. 以螢光乳劑監測手部衛生執行正確度。2. N95 口罩密合度定性測試。3. 以螢光乳劑監測防護裝備穿脫正確度，結果發現未使用手部衛生七步驟洗手方式螢光乳劑殘留比率達 54%，而依循此步驟洗手，雙手平均螢光乳劑殘留比率為 4.2%。78 名醫療人員執行 N95 口罩密合度測試有 8 人未通過，經調整選擇合適之 N95 口罩，再次測試皆為通過；防護衣脫除由上至下由內向外捲、脫外層防水隔離衣、脫防水性連身型防護衣為脫除步驟錯誤率前三項；醫療人員脫除防護裝備螢光乳劑染污前三項部位：頭（頭髮）(24.4%)，小腿及腳並列第二 (19.2%)，膝蓋第三 (16.7%)；95% 以上的受訓人員皆同意經過訓練有助於提高照顧確診病人時的信心與安心，也減少擔心受感染的心理壓力。個人防護裝備穿脫演練在醫院中列為每年必備的教育課程，但醫療人員面臨突然而來的新興傳染性疾病，仍是會有許多的未知恐懼，因此運用客觀的螢光乳劑工具在手部衛生執行及個人防護裝備穿脫流程的考核，可以讓醫療人員往後可以更加留意，並且減緩照顧病人時的心理壓力。(**感控雜誌 2023:33:17-31**)

關鍵詞： 新冠肺炎、密合度測試、螢光乳劑、個人防護裝備

民國 111 年 9 月 16 日受理
民國 111 年 10 月 25 日修正
民國 112 年 5 月 3 日接受刊載

通訊作者：陳惇杰
通訊地址：高雄市前金區中華三路 68 號
連絡電話：07-291 1101

DOI: 10.6526/ICJ.202306_33(3).0002

中華民國 112 年 6 月第三十三卷三期

前 言

2019 年底起全球性因新型冠狀病毒引起的新興傳染性疾病開始流行，世界衛生組織將此疾病命名為 Coronavirus disease 2019 (COVID-19)。國際間疫情持續擴大之際，愈來愈多國家與地區陸續傳出醫療院所機構內群聚感染之疫情，因應此波疫情衝擊，我國衛生福利部疾病管制署責成各縣市區域級以上醫療院所設立專責病房，收治及照護疑似或確診 COVID-19 之病人。然而，醫療人員於專責病房照顧病人期間，除擔心自身染疫外，更擔心可能進而將病毒傳染給家人、朋友、同事，其所產生的焦慮不安、心理壓力等情緒，均足以會影響個人身心健康及照護病人品質 [1,2]。依據衛生福利部疾病管制署發佈之「醫療機構因應 COVID-19 之個人防護裝備使用建議」，內文指出使用適當的個人防護裝備 (personal protective equipment, PPE) 與手部衛生是整體感染管制和預防策略最重要的一道防線，醫療機構應確認工作人員熟知單位內個人防護裝備如何正確使用，此舉除可確保相關人員健康與安全外，同時避免造成環境汙染或其他人受感染 [3]。而在近期一篇來自加拿大的 COVID-19 病房群突發報告中同樣指出，因工作人員脫除個人防護裝備流程不夠確實、與手部衛生遵從性不足，導致後續病房環境與護理工作車受汙染，均為病房 COVID-19

群突發的重要危險因子 [4]。

本研究將運用螢光乳劑監測人員手部衛生落實狀況，藉以提高洗手遵從率及正確率成效，並透過 N95 口罩密合度測試、個人防護裝備穿脫考核，藉由立即監測與回饋，使人員在感染控制策略有效執行情況下，將個人防護裝備效率發揮極大化，以避免疫情下可能造成的健康危害，並期待能降低人員心理層面的壓力。

材料與方法

一、研究對象

2020 年 3 月，南部某區域醫院因應國家防疫政策設立 COVID-19 專責病房，除每年 11 月固定舉辦之全院性實際穿脫隔離衣在職教育訓練課程外，額外於 2020 年 3 月增開訓練場次，對象為因應疫情預計進入專責病房照顧病人之 78 名醫療人員，包含醫師 35 名、護理師 24 名、放射師 19 名，由 1 名感染管制護理師及 1 名感染科病房防護穿脫訓練種子人員護理師進行手部衛生及個人防護裝備穿脫考核，並由職業安全衛生師執行 N95 口罩密合度測試。

二、研究方法

(一) 以螢光乳劑監測手部衛生執行正確度

每位受稽核的醫療人員以兩種不同方式執行濕洗手，觀察醫療人員使用兩種洗手方式的差異性，每種方式

均於手心中擠壓 2 下螢光乳劑，將雙手每個部位均勻塗滿螢光乳劑後，再按壓液態皂 1-2 下，第一種方式先以個人平常在非醫療場所洗手的慣用行為執行濕洗手，以擦手紙將雙手擦乾之後，由感染管制護理師或種子人員使用紫外線手電筒照射受試者雙手，確認是否有殘留之螢光乳劑並加以記錄。醫療人員需再次針對雙手殘留螢光乳劑之部位進行濕洗手，檢測雙手無螢光乳劑部位殘留。再以第二種方式標準手部衛生「內外夾弓大立完」七步驟執行濕洗手，待雙手擦乾之後，同樣以紫外線手電筒照射確認螢光乳劑殘留狀況 [5]。

(二) N95 口罩密合度定性測試

由同位職業安全衛生師針對 78 名醫療人員進行 N95 口罩密合度測試，本研究採「定性」檢測方法，依靠受測者對測試物質的味覺、嗅覺或是刺激等自覺反應回饋，若受測者於測試過程中表達感受到測試物質之刺激，即表示呼吸防護具未達到適當的密合。測試前，職業安全衛生師已排除所有受測者有氣喘、其他呼吸道相關過敏問題、幽閉恐懼症、及正罹患呼吸道或肺部疾病之可能。受測人員於測驗開始前 15 分鐘均未進食、喝飲料（水除外）或嚼食口香糖，且已被充分告知檢測試劑之成分，及受測過程將暴露於試劑之微細噴霧中。

測試過程中，由醫院提供鴨嘴式及圓罩式兩種樣式讓醫療人員擇一配戴，或配戴自身在臨床照顧病人常使

用選取之 N95 口罩樣式，並做面部密合度檢點後，戴上頭罩。受測人員依要求張嘴呼吸，舌頭適當伸出，檢驗用噴霧劑（本研究採甜味劑）之噴頭此時插入頭罩噴孔中，於左右各噴霧 10 次。待噴霧後，受測人員循指示進行以下動作，每個動作持續 60 秒，包括：正常呼吸、深呼吸、左右轉頭（緩緩向一側轉頭到極限位置，後再轉向另一側，在每個極限位置都應有吸氣）、上下活動頭部（在抬頭的極限位置應有吸氣動作）、大聲且緩慢的說話、彎腰（雙手觸摸雙腳或原地跑步）、正常呼吸，測試結果以通過或不通過表示。任何時候，只要受測人員感覺甜味，說明口罩與受測人員面部密合不佳，即停止測試，則表示不通過。此時受測人員需等候 15 分鐘，重新調整所選擇合適比例配戴的口罩後，重複密合度測試 [6]。

(三) 使用螢光乳劑監測防護裝備穿脫正確度

每位醫療人員依步驟圖依序穿戴連身式防護裝備，並面視前方連身鏡，自我檢視防護裝備是否穿戴完整。專責病房依感染風險分為紅、黃、綠三區，人員於綠區完成防護裝備穿戴後，經黃區前室，最終進入紅區病室執行照護，離開病室前，依步驟圖依序脫除外層防水隔離衣、外層短鞋套、第一層外層手套，且於每個脫除步驟之前需執行手部衛生，離開病室回到黃區前室後，擠壓 3 下螢光乳劑於手套上雙手掌心搓揉，再依序

脫除防護面罩、外科口罩、連身式防護衣、長鞋套、內層手套，接著進入緩衝區戴乾淨手套，脫除 N95 口罩並將手套脫除，最後執行手部衛生，即完成整個防護裝備穿脫流程。由感管護理師或種子人員以紫外線手電筒照射身體各部位，確認是否有殘留之螢光乳劑並加以記錄，並依個人防護裝備穿脫步驟順序指標項目考核是否正確或錯誤，指標項目執行未正確則列為錯誤。

(四) 統計分析

慣用洗手方式及遵循手部衛生步驟之差異，N95 口罩密合度定性測試結果，個人防護裝備穿脫正確性，防護整備考核規畫反饋與滿意度之變項以描述性統計方式呈現各變項之比率。兩種手部衛生方式之差異比較，以卡方檢定分析， p 值以 <0.05 為達統計學上顯著差異。

結 果

醫療人員共 78 名，男女比：男性 33 名；女性 45 名，年齡介於 24 歲至 51 歲，平均年齡 35.1 歲，工作年資平均 10.1 年。78 名醫療人員均完成手部塗抹螢光乳劑測試及防護裝備穿脫考核。資料統計分析如下：

(一) 慣用洗手方式及遵循手部衛生步驟之差異

本研究手部衛生評估部位包括：指尖、指溝、指縫、指頭背面、指頭腹面、手背與手掌等 26 處，且左右

手均列入評估。醫療人員以自身慣用之洗手搓揉方式，雙手各部位平均螢光乳劑殘留比率為 54.0%，左手螢光乳劑殘留部位比率由高至低為：指溝 (76.9%)> 指尖 (67.4%)> 手掌 (60.3%)> 手背 (52.6)> 指頭腹面 (46.9%)> 指頭背面 (45.1%)> 指縫 (23.4%)；右手螢光乳劑殘留部位之比率由高至低為：指溝 (75.9%)> 指尖 (68.2%)> 手背 (61.5%)> 手掌 (60.3%)> 指頭背面 (47.9%)> 指頭腹面 (47.7%)> 指縫 (24.7%)；以標準手部衛生「內外夾弓大立完」七步驟執行洗手後，雙手平均螢光乳劑殘留比率為 4.2%，左手螢光乳劑殘留部位比率由高至低為：指溝 (14.1%)> 手掌 (6.4%)> 手背 (3.8%)> 指尖 (3.1%)> 指頭背面 (2.3%)> 指縫 (1.0%)> 指頭腹面 (0.8%)；右手螢光乳劑殘留部位之比率由高至低為：指溝 (11.0%)> 手掌 (6.4%)> 手背 (5.1%)> 指尖 (4.3%)> 指頭背面 (1.0%)、指縫 (1.0%)> 指頭腹面 (0.8%)。兩種手部衛生方式相比螢光乳劑殘留率 $p < 0.05$ ，達統計學上顯著差異，如表一。

(二) N95 口罩密合度定性測試結果

78 名醫療人員選擇鴨嘴式 N95 口罩者共 51 人 (65.4%)，通過人數 48 人 (94.1%)，未通過測試之 3 位醫療人員，觀察兩側臉頰消瘦以致無法緊密服貼，經更換調整為圓罩式並做面部密合檢點，再次行口罩密合度測試皆通過。選擇圓罩式 N95 口

表一 雙手螢光乳劑殘留比率

N=78

監測部位	左手		右手	
	慣用洗手方式 (%)	手部衛生七步驟 (%)	慣用洗手方式 (%)	手部衛生七步驟 (%)
第 1 指尖	76.9	3.8	79.5	3.8
第 2 指尖	71.8	3.8	70.5	5.1
第 3 指尖	61.5	2.6	70.5	3.8
第 4 指尖	62.8	1.3	62.8	5.1
第 5 指尖	64.1	3.8	57.7	3.8
平均值	67.4	3.1	68.2	4.3
第 1 指溝	75.6	15.4	79.5	12.8
第 2 指溝	83.3	16.7	80.8	12.8
第 3 指溝	74.4	17.9	79.5	7.7
第 4 指溝	75.6	12.8	71.8	14.1
第 5 指溝	75.6	7.7	67.9	7.7
平均值	76.9	14.1	75.9	11.0
第 1-2 指縫	23.1	0.0	29.5	1.3
第 2-3 指縫	26.9	2.6	26.9	1.3
第 3-4 指縫	21.8	1.3	21.8	1.3
第 4-5 指縫	21.8	0.0	20.5	0.0
平均值	23.4	1.0	24.7	1.0
第 1 指頭背面	48.7	2.6	51.3	0.0
第 2 指頭背面	52.6	2.6	55.1	2.6
第 3 指頭背面	43.6	2.6	47.4	0.0
第 4 指頭背面	42.3	2.6	43.6	2.6
第 5 指頭背面	38.5	1.3	42.3	0.0
平均值	45.1	2.3	47.9	1.0

表一 雙手螢光乳劑殘留比率 (續)

N=78

監測部位	左手		右手	
	慣用洗手方式 (%)	手部衛生七步驟 (%)	慣用洗手方式 (%)	手部衛生七步驟 (%)
第 1 指頭腹面	53.8	0.0	53.8	0.0
第 2 指頭腹面	50.0	1.3	56.4	1.3
第 3 指頭腹面	44.9	1.3	42.3	1.3
第 4 指頭腹面	42.3	1.3	43.6	1.3
第 5 指頭腹面	43.6	0.0	42.3	0.0
平均值	46.9	0.8	47.7	0.8
手背	52.6	3.8	61.5	5.1
手掌	60.3	6.4	60.3	6.4
總殘留比率	53.4	4.4	54.6	3.9

說明：相較於慣用洗手方式，依手部衛生七步驟方式洗手，雙手各部位螢光乳劑殘留比率皆顯著降低（全部 p 值 <0.001 ）

單者共 27 人 (34.6%)，通過人數 22 人 (81.5%)；未通過測試之 5 位醫療人員，觀察臉型下巴尖，圓罩式 N95 口罩與臉型無法密合，經更換調整為鴨嘴式並做面部密合檢點，再次行口罩密合度測試皆通過。

(三) 個人防護裝備穿脫正確性

本研究防護裝備穿戴步驟考核共 13 項 (如表二)，至少一項錯誤比率為 7.7%，「檢視裝備並伸展運動確認穿戴完整」為考核中錯誤率最高之項目為 5.1%。於病人單位脫除步驟考核項目共 9 項 (如表二)，至少一項錯誤比率為 79.5%，細部分析醫療人員於病人單位脫除步驟考核項目錯誤率前三名如下，(1) 脫外層防水隔離衣 (錯誤率 57.7%)：主因包括 (a)

手部往外層防水隔離衣內面拉開到頸部與肩膀位置時，碰觸到內層的拋棄式防水性連身型防護衣導致染污，(b) 脫外層防水隔離衣自頸部與肩膀位置時應緩緩脫除，卻用拉扯方式，(c) 應輕柔將內側面朝外把污染的外側面包覆在內，卻直接將兩側衣袖往外拉扯出內面、缺乏包覆動作；(2) 脫除外層短鞋套 (錯誤率 38.5%)：主因為外層短鞋套內面拉開往下脫時，手部碰觸到內層拋棄式防水性連身型防護衣；(3) 脫除外層手套 (錯誤率 26.9%)：主因包括 (a) 第一隻手套直接由外側脫除後，另一隻手套應從內側脫除避免染污，但人員習慣雙手以拱狀拉住手套左右反向拉扯脫除，(b) 已脫除外側手套的單側空手，以外側

表二 醫療人員防護裝備穿脫錯誤率

N=78

順序	指標項目	錯誤人數	正確人數	錯誤率 (%)
個人防護裝備 穿戴步驟	1. 執行手部衛生	0	78	0.0
	2. 戴第一層手套	0	78	0.0
	3. 穿防水長筒鞋套	0	78	0.0
	4. 穿拋棄式防水性連身型防護衣	1	77	1.3
	5. 穿外層短鞋套	0	78	0.0
	6. 戴 N95 口罩並執行密合度檢點	0	78	0.0
	7. 戴防水性連身型防護衣帽子	1	77	1.3
	8. 戴外科口罩	1	77	1.3
	9. 撕開面罩內外薄膜	0	78	0.0
	10. 戴上防護面罩並拉緊固定鬆緊帶	0	78	0.0
	11. 戴第二層手套並包覆防護衣袖口	0	78	0.0
	12. 穿外層防水隔離衣	0	78	0.0
	13. 檢視裝備並伸展運動確認穿戴完整	4	74	5.1
個人防護裝備 脫除病人單位	1. 執行手部衛生	0	78	0.0
	2. 檢視防護裝備 - 目視有明顯髒汙可先酒精擦拭	0	78	0.0
	3. 執行手部衛生	0	78	0.0
	4. 脫外層防水隔離衣	45	33	57.7
	5. 執行手部衛生	3	75	3.8
	6. 脫除外層短鞋套	30	48	38.5
	7. 執行手部衛生	0	78	0.0
	8. 脫除外層手套	21	57	26.9
	9. 洗手後離開病人單位	3	75	3.8
個人防護裝備 脫除前室	1. 執行手部衛生	1	77	1.3
	2. 脫除防護面罩（抓住頭帶由頭後方向前脫除）	10	68	12.8
	3. 執行手部衛生	1	77	1.3

表二 醫療人員防護裝備穿脫錯誤率 (續)

N=78

順序	指標項目	錯誤人數	正確人數	錯誤率 (%)	
個人防護裝備 脫除前室	4. 脫除外科口罩	12	66	15.4	
	5. 執行手部衛生	1	77	1.3	
	6. 脫防水性連身型防護衣 (拉拉鍊小心勿碰觸到身體)	31	47	39.7	
	7. 執行手部衛生	0	78	0.0	
	8. 防護衣脫除由上至下、由內往外捲	46	32	59.0	
	9. 執行手部衛生	0	78	0.0	
	10. 脫除長鞋套	27	51	34.6	
	11. 執行手部衛生	0	78	0.0	
	12. 脫內層手套	3	75	3.8	
	13. 執行手部衛生	0	78	0.0	
	14. 離開前室	0	78	0.0	
	個人防護裝備 脫除返回緩衝區	1. 執行手部衛生	1	77	1.3
		2. 戴清潔手套	1	77	1.3
		3. 執行手部衛生	0	78	0.0
4. 脫除 N95 口罩		18	60	23.1	
5. 執行手部衛生		0	78	0.0	
6. 脫除清潔手套		1	77	1.3	
7. 執行手部衛生 (濕洗手)		0	78	0.0	

脫除方式觸摸另一只外層手套而染污，其中人員依步驟圖執行之下，手部衛生及洗手後離開病人單位仍是有錯誤比率，原因為未遵從執行手部衛生。於前室脫除步驟考核項目共 14 項 (如表二)，至少一項錯誤比率為 91.0%，錯誤率前三名如下，(1) 防護衣脫除由上至下、由內向外捲 (錯誤

率 59.0%)：主因為脫除時未以手肘往後將雙手袖口內抽後，抵住袖口拉出雙手後再將防護衣脫除由上至下、由內向外捲，卻直接將兩側衣袖往外拉扯出內面、缺乏包覆動作；(2) 脫防水性連身型防護衣 (拉拉鍊時小心勿碰觸到身體) (錯誤率 39.7%)：主因為 (a) 脫除時摸到防水性連身型防

護衣內層帽，且一直往內捲摸帽緣導致額頭及瀏海的染污，(b)拉拉鍊時觸摸到防水性連身型防護衣的領口內層，碰觸工作服導致染污，(3)脫除長鞋套（錯誤率 34.6%）：主因為長鞋套內面拉開往下脫時，手部持續內捲長鞋套過程觸摸工作服導致染污。於緩衝區脫除個人防護裝備步驟考核共 7 項（如表二），至少一項錯誤比率為 24.4%，「脫除 N95 口罩」為考核中錯誤率最高之項目為 23.1%，主因為手部直接碰觸 N95 口罩面進行脫除。若綜合上述所有考核步驟，人員至少一項錯誤比率達 100%。

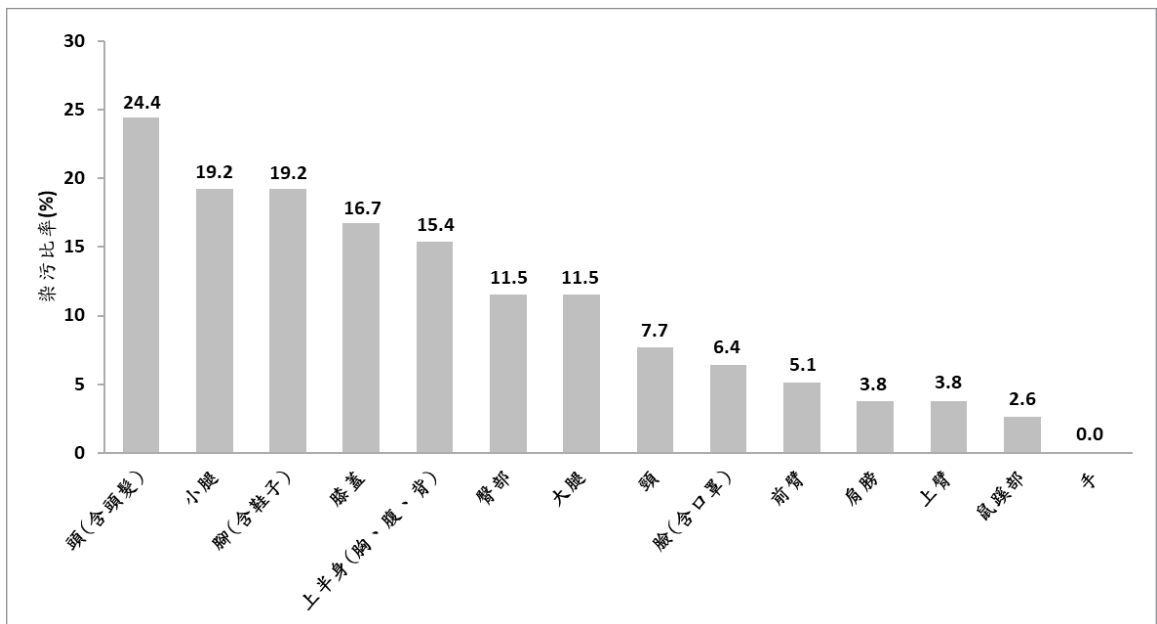
（四）脫除防護裝備易染污部位分析

受試者於前室（黃區）脫除防護裝備後進入緩衝區，於紫外線手電筒照射下，評估人員身體是否有螢光乳

劑殘留染污。本研究將受試者身體分為 14 個部位：頭（含頭髮）、臉（含口罩）、頸、上半身（胸、腹、背）、肩膀、上臂、前臂、手、臀部、鼠蹊部、大腿、膝蓋、小腿、腳（含鞋子）（如圖一），經評估發現人員自身最易染污部位如下：頭（含頭髮）(24.4%)、小腿及腳（含鞋子）(19.2%)、膝蓋 (16.7%)。

（五）防護整備考核規畫反饋與滿意度

考核完成後，78 名受試人員皆完成問卷調查（共 10 題），協助釐清於疫情期間運用教材進行考核，是否可提升人員自身防護整備狀態，並減緩照顧病人時的心理壓力。問卷題目與人員滿意度如下：1. 螢光乳劑洗手測試，會讓您在臨床工作中落實手部衛生正確性（非常同意 87.2%、同



圖一 醫療人員脫除防護裝備染污部位分佈

意 11.5%)；2. 螢光乳劑洗手測試，會讓您在臨床工作中落實手部衛生五時機遵從性（非常同意 87.2%、同意 11.5%）；3. 螢光乳劑練習脫除防護裝備，可幫助您在日後脫除防護裝備時避免自身染污（非常同意 87.2%、同意 11.5%）；4. 進行 N95 口罩密合度測試後，會讓您在日後佩戴 N95 口罩時注意密合度檢點 (Fit Check)（非常同意 85.9%、同意 12.8%）；5. 進行 N95 口罩密合度測試，可幫助您在防疫期間照顧病人（非常同意 84.6%、同意 12.8%）；6. 以螢光乳劑監測洗手成效，可幫助您在防疫期間照顧病人（非常同意 85.9%、同意 11.5%）；7. 以螢光乳劑監測脫除防護裝備過程，可幫助您在防疫期間照顧病人（非常同意 85.9%、同意 11.5%）；8. 疫情期間舉辦防護考核課程，有減少您內心照顧病人的壓力（非常同意 83.3%、同意 12.8%）；9. 整體考核課程規劃對您是有幫助（非常同意 87.2%、同意 10.3%）；10. 您認為運用教材考核此課程可繼續舉辦，並推廣至其他單位（非常同意 84.6%、同意 11.5%）。

討 論

本研究顯示遵循手部衛生「內外夾弓大立完」七步驟的確實洗手，可明顯改善整體螢光乳劑殘留比率，從 54% 下降到 4.2% ($p < 0.05$)；尤其於一般洗手方式所致螢光乳劑殘留最

多的部位，如指溝與指尖，效果更加顯著，以指尖部位為例，遵循洗手步驟可使平均殘留率自 67.8% 下降至 3.7%。類似的研究將其運用在醫學生與護理系學生的訓練上，也同樣確認了利用螢光乳劑的模擬訓練，是一種有效、立即的手部衛生教學，可讓受訓學員立即感受到確實遵從洗手步驟的成效 [3,7,8]。此外，執行手部衛生步驟時，除了遵守步驟順序外，也需落實雙手搓揉之動作，以及有足夠的執行手部衛生時間，方能達到有效的病原菌去除，而本研究手部塗抹螢光乳劑測試結果與觀察中，發現指尖殘留螢光乳劑之人員，指甲前端皆超出指尖甚多，故即使確實遵循手部衛生步驟「立」，依舊未能有效將螢光乳劑去除 [5]。基於達成有效手部衛生的重要性目前最新研究也已著手評估人工智慧的電子監視系統之運用，期待以新科技取代傳統人工觀察，更全面地促進手部衛生遵從性與正確性 [9]。

本研究於 N95 口罩密合度定性測試中，發現高達 18.5% 的人員需透過密合度測試，方能發現原選擇之 N95 口罩不適用個人臉型，此修正才能協助人員真正配戴好 N95 口罩，以降低 COVID-19 的感染率 [10]。也因此有高達 97.4% 的醫護人員同意此 N95 口罩密合度測試有助於安心在防疫期間照顧病人，並且有 98.7% 的同仁在配戴 N95 口罩時會更注意密合度檢點 (Fit Check)。此外，避免

脫除口罩時碰觸已髒污之口罩表面，以及脫除口罩後確實遵從手部衛生步驟洗手，是過去文獻中發現遵從率偏低的部分，也是除選擇適合臉型的口罩與密合度測試外，最容易造成雙手與環境污染的環節，需要再多加提醒 [11]。

在不同研究中，穿脫個人防護裝備的至少一項流程錯誤的不合格率差別很大，可以從 27% 到 100% [12]，我們的研究結果同樣高達 100%，顯見個人防護裝備穿脫訓練之必要性。在穿戴個人防護裝備的流程中，「檢視裝備並伸展運動確認穿戴完整」此項，是本研究中最常被醫護人員忽略的部分。觀察人員之行為，在脫除連身式帽套時，手部容易碰額頭、瀏海及頭頂等部位，歸因於於脫除連身式帽套時，眼睛忘記注視前方連身鏡，且動作宜過於迅速所致。此外，部分人員於脫除防水長筒鞋套時，手部直接接觸褲子與防水長筒鞋套內層，而非鞋套外層，因而可於膝蓋與小腿部位發現殘餘螢光乳劑，腳（含鞋子）部位的染污，也同樣歸因於脫除動作不夠輕柔緩慢。在 Zhang 的研究中，未檢查 N95 口罩密合度 (13.3%)、防護衣大小不合適造成穿戴時容易碰觸地板 (11.1%)、單腳站立時搖晃造成防護衣碰觸地板 (8.9%)、未檢視手套包覆完整 (4.4%)、未完全將防護衣拉鍊拉上 (4.4%) 等 [13]，均是容易出錯忽略的地方。在充足寬廣的環境，於合適高度的椅子上穿戴，運用連身

鏡檢視穿戴情形、或是兩人一組互相檢視穿戴過程，都可以減少穿戴個人防護裝備出錯的機會。在台北榮總的研究中，脫除外層隔離衣與外層口罩是最常出錯的步驟，也同樣容易造成手部、頭髮與頸部的汙染 [14]。而在國外模擬照護伊波拉病毒的演練中，脫除面罩護目鏡、脫除鞋套與防護衣的過程是常見的錯誤步驟外，甚至忽略手部衛生此一大重點，然而，台灣在經歷過 2003 年 SARS，以及這些年各類新興或再浮現傳染病，一再強調且重視手部衛生的重要性，一旦擔心手部有汙染即不斷地考慮除汙，在台灣的研究中較少提及忽略手部衛生的缺點 [12-15]。如過往文獻所述，若衣物、身體或雙手受到汙染，不僅醫護人員自身暴露於感染風險中，甚至可能間接汙染周遭環境或常用醫療器材，如聽診器、把手、按鈕等，增加其他工作人員於不知情狀況下感染的風險 [16]。

在 COVID-19 大流行期間，適時運用螢光乳劑，對於醫療人員配戴口罩與個人防護裝備穿脫流程的正確性，可提供即時且肉眼可見的回饋，讓受訓人員清楚感受個人在穿脫流程的缺失所導致的螢光乳劑殘留，與相對應可能間接造成的自身與環境汙染的影響。此外，在我們的研究中也顯示出，95% 以上的受訓人員皆同意經過訓練有助於提高照顧確診病人時的信心與安心，也減少擔心受感染的心理壓力；在國外的研究中也同樣觀

察到，經過適當的演練確實可以減少身體與環境的污染（從 72.7% 下降到 22.7%），也減少焦慮並提高學習效能 [17-19]。

本研究之限制包括：(1) 手部衛生指尖在介入措施後，仍有 3% 左右螢光殘留，本次研究未針對相對較高的指溝殘留原因進行分析。(2) 由手部衛生開始到個人防護裝備正確穿脫，應屬連貫性，未完整正確洗手，相對就會有脫除防護裝備增加染污自身情形；反之，在每個脫除節點完整正確洗手前提下，就會減少染污自身情形，由於這些評核彼此可能相關，因此研究結果可能具有統計偏差。(3) 於問卷之信效度方面，本次研究並未呈現事前應有專家評量。

結 論

2020 年面臨傳染速度快而急的 COVID-19 疫情，在全台人心惶惶之下，身為醫療人員的大家仍堅守崗位，但即便醫院有許多的感染管制措施政策防範病毒入侵，醫療人員直接面臨照顧病人的心理壓力，同樣是重要且不可忽視的課題。本研究藉由螢光乳劑的使用，人員以肉眼直接觀察到手部殘留的螢光乳劑，點出個人容易忽略的部分，並提升其落實手部衛生遵從性及正確性，再經由 N95 口罩密合度測試，使其了解自身臉型與 N95 口罩密合度關聯，以此確保醫護人員在照顧病人時的安全性，因此，

建議處在高風險單位之醫療人員均需進行密合度測試，方能真正知道所配戴的防護面罩是否適切，並藉由考核人員防護裝備穿戴步驟過程，即時給予正確的指導，使醫療人員能立即修正並加強個人穿脫防護裝備需注意的細節。此外，脫除防護裝備時，協助人員於脫除防護裝備步驟中，懂得適時運用前方連身鏡進行自我檢視，且過程中維持動作輕柔、緩慢脫除，並運用螢光乳劑呈現染污之身體部位，更能強化人員著眼於細節、減少不必要的身體部位碰觸。疫情期間除各項院內感染管制措施外，人員自身的防護安全需仰賴個人，藉由靈活且適當地運用螢光乳劑教材，搭配個人防護裝備穿脫考核與立即性回饋，將有助於提升人員安全、並減輕照護病人時的心理壓力，讓防疫更加全面。

參考文獻

1. Huang G, Chu H, Chen R, et al: Prevalence of depression, anxiety, and stress among first responders for medical emergencies during COVID-19 pandemic: A meta-analysis. *J Glob Health* 2022; 12:05028.
2. 馮明珠，武香君，林慧姿等：面對全球新冠肺炎爆發台灣護理人員之壓力、心理困擾與緩解方式探討。《護理雜誌》2020;67:64-74.
3. Dray S, Lehingue S, Valera S, et al: Using an ultraviolet cabinet improves compliance with the World Health Organization's hand hygiene recommendations by undergraduate medical students: a randomized controlled trial. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020; 9:147.
4. O'Grady HM, Harrison R, Snedeker K, et al: A Two-Ward Acute Care Hospital Outbreak of SARS-CoV-2 Delta Variant Including a Point-Source

- Outbreak Associated with the Use of a Mobile Vital Signs Cart and Sub-Optimal Doffing of Personal Protective Equipment. *J Hosp Infect* 2023;131:1-11.
5. 行政院衛生署疾病管制局：手部衛生工作手冊。台北：行政院衛生署疾病管制局。2012：15-32。
 6. Regli A, Sommerfield A, von Ungern-Sternberg BS. The role of fit testing N95/FFP2/FFP3 masks: a narrative review. *Anaesthesia* 2021; 76:91-100.
 7. Gniadek A, Ogórek-Tęcza B, Inglot A, et al: Hand areas which are commonly missed during hand disinfection by nursing students who completed a basic educational course in hand hygiene. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 : 2590.
 8. Kısacık ÖG, Cığerci Y, Güneş Ü. Impact of the fluorescent concretization intervention on effectiveness of hand hygiene in nursing students: A randomized controlled study. *Nurse Educ Today* 2021;97:104719.
 9. Wang C, Jiang W, Yang K, et al: Electronic monitoring systems for hand hygiene: Systematic review of technology. *J Med Internet Res* 2021; 23: e27880.
 10. Lan FY, Christophi CA, Buley J, et al: Effects of universal masking on Massachusetts healthcare workers' COVID-19 incidence *Occupational Medicine* 2020; 70:606-9.
 11. Reszke R, Matusiak L, Krajewski PK, et al: The utilization of protective face masks among polish healthcare workers during COVID-19 pandemic: Do we pass the exam? *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18:841.
 12. Kwon JH, Burnham CD, Reske KA, et al: Assessment of healthcare worker protocol deviations and self-contamination during personal protective equipment donning and doffing. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017; 38:1077-83.
 13. Zhang HL, Yang S, Luo HX, et al: The error-prone operational steps and key sites of self-contamination during donning and doffing of personal protective equipment by health care workers. *Disaster Med Public Health Prep* 2021;1-6.
 14. 陳佳聘，譚欣瑜，陳孟清等。醫療照護人員脫除個人防護裝備污染程度調查。 *感染控制雜誌* 2021;31:269-82。
 15. Suen LKP, Guo YP, Tong DWK, et al: Self-contamination during doffing of personal protective equipment by healthcare workers to prevent Ebola transmission. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018; 7:157.
 16. Alhmidi H, Koganti S, Tomas ME, et al: A pilot study to assess use of fluorescent lotion in patient care simulations to illustrate pathogen dissemination and train personnel in correct use of personal protective equipment. *Antimicrob Resist Infect Control* 2016; 5:40.
 17. Kang J, O'Donnell JM, Colaianne B, et al: Use of personal protective equipment among health care personnel: Results of clinical observations and simulations. *Am J Infect Control* 2017; 45:17-23.
 18. Kang J, Kim EJ, Choi JH, et al. Minimizing contamination in the use of personal protective equipment: Simulation results through tracking contamination and enhanced protocols. *Am J Infect Control* 2021; 49:713-20.
 19. Jen HJ, Chou KR, Chang CY. Fostering nursing staff competence in personal protective equipment education during COVID-19: A mobile-video online learning approach. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19:9238.

Evaluation of Personal Protective Equipment Conformance in Healthcare Workers Working in a COVID-19 Ward of a Regional Hospital

Tzu-Yin Liu^{1,2}, Ya-Mei Lin², Shin-Huei Kuo^{3,4}, Tun-Chieh Chen^{1,3,4,5}, Yen-Hsu Chen^{4,5,6}

¹Infection Control Office, ²Department of Nursing,

³Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Municipal Ta-Tung Hospital, Kaohsiung Medical University;

⁴Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University;

⁵School of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University;

⁶School of Medicine, College of Medicine, National Sun Yat-sen University; Kaohsiung, Taiwan

During the coronavirus disease (COVID-19) pandemic, healthcare workers are concerned about the risk of infection and further transmission to their families. We evaluated hand hygiene and personal protective equipment appropriateness of 78 healthcare workers who had prepared to work in the designated quarantine ward using fluorescence cream and N95 respirator fit test. The results showed the following results. (1) Fluorescence cream residual rates were 54% for the incorrect hand hygiene procedure and 4.2% for the standard hand hygiene procedure. (2) Eight trainees failed to pass the N95 respirator fit test and then passed after choosing the appropriate N95 respirator. (3) Doffing the gown from up to bottom and the inside to outside, doffing the outer apron, and contamination while opening the zipper were the most common errors while doffing personal protective equipment. (4) The most common contaminated locations were the head and hair (24.4%), legs and feet (19.2%), and knees (16.7%). (5) More than 95% of the trainees agreed that the simulation course enhanced their confidence in caring for patients with COVID-19 and reduce the stress regarding infectiousness. A personal protective equipment simulation test is conducted at the hospital every year. However, healthcare workers

still fear emerging infectious diseases. Applying fluorescence cream on personal protective equipment during the simulation course can immediately demonstrate the residual fluorescence while using incorrect hand hygiene or personal protective equipment donning and doffing procedures. Thus, it can increase the healthcare workers' awareness and reduce their anxiety while caring for patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, N95 respirator fit test, fluorescence cream, personal protective equipment

Remdesivir 於腎功能不全患者的使用

張以青 陳怡君

高雄長庚紀念醫院 內科部感染科

新型冠狀病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19; 簡稱新冠肺炎) 三年來在全世界造成大規模的傳染及死亡, 而 remdesivir 是治療新冠肺炎重症的重要藥物。腎功能不全族群, 包括透析患者、第四期和第五期的慢性腎臟病患者、急性腎損傷患者或是換腎患者, 均為得到新冠肺炎後死亡的高風險族群。然而, 因 ACTT-1 臨床試驗中排除了腎絲球過濾率估算值小於 30/mL/min/1.73m² 的患者, 以致於嚴重腎功能不全者在 remdesivir 的仿單中被列為不建議使用的族群。本綜論藉由文獻回顧後發現, 以 remdesivir 治療嚴重腎功能不全的新冠肺炎患者, 肝腎損傷風險並沒有顯著增加, 耐受度良好, 且可能有臨床上的效益。考量腎功能不全者的高死亡風險和使用 remdesivir 的高耐受度, 臨床醫師在權衡利弊和善盡告知義務後, 可用醫病共享決策的方式討論是否給予 remdesivir 來治療嚴重腎功能不全患者的重症新冠肺炎。(**感控雜誌 2023;33:32-41**)

關鍵詞：新冠肺炎、瑞德西韋、腎功能不全、透析、腎移植

前 言

新型冠狀病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19; 簡稱新冠肺炎) 為新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 感染所造成的疾病, 自 2019 年十二月開始全球性大規模的傳播, 三年間已造成全世界超過七億人感

染和超過六百萬人死亡 [1], 也在台灣造成超過一千萬人感染, 和超過一萬九千人死亡 [2]。雖然已有多種抗病毒藥物取得台灣的緊急使用授權 (emergency use authorization) 可用於治療新冠肺炎 [3], 但多數藥物僅能使用於輕症患者, 如抗新型冠狀病毒單株抗體、nirmatrelvir/ritonavir

民國 112 年 3 月 6 日受理
民國 112 年 5 月 3 日接受刊載

通訊作者：陳怡君
通訊地址：高雄市鳥松區大埤路 123 號
連絡電話：07-731 7123

DOI: 10.6526/ICJ.202306_33(3).0003

和 molunpiravir。Remdesivir 作為一個抗病毒藥物，在多個治療新冠肺炎的隨機臨床試驗中取得重大成果，尤其在已使用氧氣但未使用呼吸器的新冠肺炎患者，可以縮短康復的時間，並下降使用呼吸器的比例和死亡率，在重症治療上有著重要角色 [4-6]。儘管如此，remdesivir 仍有其臨床使用上的限制，其中腎絲球過濾率估算值 (estimated glomerular filtration rate) 小於 30/mL/min/1.73m² 的嚴重腎功能不全者在 ACTT-1 臨床試驗中被排除 [4]，因此在仿單中被列為不建議使用的族群之一 [7]。台灣為世界上末期腎病盛行率最高的地區 [8]，而末期腎病患者感染新型冠狀病毒，有更高的風險演變成重症 [9]，且死亡率高達 30% [10,11]。另一方面，新冠肺炎也會造成急性腎損傷，在住院患者和加護病房患者中，分別有大於 20% 和大於 50% 的病患有急性腎損傷的情形 [12]，且跟死亡率高度相關 [13]。雖然 remdesivir 可治療新冠肺炎重症，但在嚴重腎功能不全者卻沒有設計良好的隨機對照試驗可供實證，因此臨床醫師治療新冠肺炎重症合併嚴重腎功能不全者，常需要權衡使用 remdesivir 治療的風險與益處。本篇文章的目的為藉由文獻回顧，來整理 remdesivir 在嚴重腎功能不全族群中的使用經驗。

Remdesivir 簡介、藥物動力學與其使用隱憂

Remdesivir 為一種核苷類似物 (nucleoside analogue)，可藉由抑制病毒 RNA 聚合酶 (RNA-dependent RNA polymerase) 來抑制新型冠狀病毒，以達到治療疾病的目的 [14]。Remdesivir 藥物在靜脈注射且進入細胞後，會從前趨藥物 GS-5734 經水解酶作用成為中間產物 GS-704277，再進一步轉換成單磷酸核苷類似物 GS-441524-MP。GS-441524-MP 可以進一步磷酸化，成為具有三個磷酸基的活性藥物 GS-443902；若 GS-441524-MP 去磷酸化則成為 GS-441524，為血清中的主要代謝物，而 GS-441524 再磷酸化的效率則不佳 [15]。在健康受試者身上，約 10% 的 remdesivir 以原形藥物 GS-5734 的形式經由腎臟排出，約 50% 以代謝物 GS-441524 的形式排出 [7]。在透析患者身上給予 remdesivir 200mg 的負載劑量 (loading dose) 後，remdesivir 的血清濃度在短時間內上升後即快速地下降，而 GS-441524 的血清濃度則會緊接著開始上升。Remdesivir 和 GS-441524 兩者在透析患者身上的暴露分別比健康受試者高了三倍和六倍 [16,17]。在血液透析後，GS-441524 的血清濃度會下降大約 50%，而 GS-441524 的最低血中濃度 (trough concentration)

在兩次透析之間雖然濃度較高但維持穩定 [16]。一個收錄了三名規則血液透析的新冠肺炎需氧患者的研究也發現，投與五天 remdesivir 療程後，GS-441524 在第五天的藥峰濃度 (maximum concentration) 比健康受試者有 3 到 10 倍不等程度的提高，但此三名患者對 remdesivir 治療均耐受良好，且成功康復出院 [18]。此兩個研究均發現 GS-441524 可經由血液透析下降約 50% 的濃度，顯示規則的透析可以避免代謝物 GS-441524 的累積 [16,18]。

由於 remdesivir 本身的水溶性不佳，必須使用增加水溶性的賦形劑，磺丁基醚- β -環糊精 (sulfobutylether- β -cyclodextrin, SBECD)，才能做成靜脈注射的藥物 [19]。Remdesivir 有兩種劑型，溶液劑型每 100mg remdesivir 配有 6g SBECD，而凍晶乾燥劑型則是每 100mg remdesivir 配有 3g SBECD，兩者相差兩倍 [20]。SBECD 經由腎臟代謝，在對象為健康成年男性的人體試驗中，注射 SBECD 後，其成分很快地經由腎臟排出，六小時後幾乎檢測不到 [21]。然而，在肌酸酐清除率 (creatinine clearance rate) 介於 30 到 50 mL/min 之間的腎功能中度不全者相比於肌酸酐清除率大於 80 mL/min 的腎功能正常者，暴露 SBECD 後，其體內 SBECD 的平均藥物濃度曲線下面積 (area under the curve) 會上升四倍，而藥峰濃度則會上升 50%，證實了

SBECD 會在腎功能不全患者體內累積 [21]；而在透析的個案中，四小時的透析可以移除血清中約一半的 SBECD [22]。

目前關於 GS-441524 累積的安全性研究仍不完整，但 SBECD 則因上市較久的關係，已經有廣泛的研究。在動物實驗中，SBECD 的累積可能會造成肝臟壞死和腎小管損傷，但其使用的劑量為 remdesivir 五到十天劑量的 50-100 倍 [21,23]。抗黴菌藥品 voriconazole 的靜脈注射劑型也是使用 SBECD 作為賦形劑，每 200mg voriconazole 配有 3.2g SBECD [24]，因此相關研究可做為參考 [25,26]。美國的一個研究回溯分析了使用 voriconazole 的患者，其中肌酸酐清除率小於 50 mL/min 者 42 名，肌酸酐清除率大於 50 mL/min 者 77 名，分別使用了靜脈注射型 voriconazole 達中位數 10 天和 9 天並追蹤腎功能，發現肌酸酐清除率基礎值並非腎功能惡化的預測因子 [26]。直至今日，僅有一例由美國報導的滲透壓性腎小管病變 (osmotic tubulopathy)，可能是 remdesivir 治療新冠肺炎重症後所造成，而病人本身尚有慢性腎病、體重過重、第二型糖尿病和高血壓等過去病史 [27]。基於以上回顧，使用 remdesivir 治療新冠肺炎重症且嚴重腎功能不全者，要考慮的即是患者是否會因為 GS-441524 和 SBECD 的累積，進一步加重肝腎功能惡化或增加其他副作用的風險。

Remdesivir 使用於嚴重腎功能不全者的安全性與效益

一、末期腎病患者

血液透析可以移除掉 GS-441524 和 SBECD，因此普遍認為常規血液透析患者使用 remdesivir 的隱憂相對較少。來自印度 (n = 48) 和巴基斯坦 (n = 83) 的兩個研究發現，規則血液透析的中重症患者接受 remdesivir 治療後，可以顯著地下降發炎指數，而且在住院 48 小時內接受 remdesivir 的個案，比起 48 小時後才接受者，有顯著更短的住院時間和更短的病毒清除時間，但死亡率並沒有統計上的差別 [28,29]。兩個研究中都未觀察到轉胺酶 (aminotransferase) 上升或副作用增加的情形 [28,29]。在以末期腎病患者為對象的日本全國性世代研究中，共收錄了 1010 名末期腎病患者，其中 98 名接受了 remdesivir 的治療。此研究的多變項分析發現，使用 remdesivir 可以顯著下降死亡率達四成 (風險比為 0.60，95% 信賴區間為 0.37–0.98)。將 98 名接受 remdesivir 治療者和 294 名未接受 remdesivir 者以 1:3 的比例做傾向分數配對後發現，接受 remdesivir 治療者顯著存活較久，住院日數也顯著較短 (差異為 4.7 日，95% 信賴區間為 2.2–7.4， $p < 0.001$) [30]。另一個美國的多中心世代研究則包含了 486 名末期腎病患者，其中 112 人接受了 remdesivir 治療，30 天死亡率

在治療組和對照組分別為 24.1% 和 27.8%。經過傾向分數配對後，使用 remdesivir 相較於沒有使用 remdesivir 治療者，肝功能損傷的比例並沒有增加，而 30 天死亡的相對風險為 0.74 (95% 信賴區間為 0.52–1.05)，顯示出使用 remdesivir 有下降死亡率的趨勢，但在此研究中尚未達顯著意義 [31]。值得一提的是，該美國研究中共有腹膜透析者 79 人，其中接受 remdesivir 治療者有 23 人，是目前腹膜透析患者使用 remdesivir 中人數最多的報告 [31]。整體而言，在常規透析患者身上使用 remdesivir 治療新冠肺炎，沒有觀察到更多的肝功能異常和副作用，並有顯著縮短住院時間的幫助，且可能有下降死亡率的好處。

二、嚴重腎功能不全但尚未透析的患者

由於 GS-441524 和 SBECD 在嚴重腎功能不全但尚未透析的患者身上可能會造成累積，因此安全性是這群病人使用 remdesivir 的首要考量。最早在一個印度的單中心研究中，remdesivir 被使用於 30 名併發急性腎損傷、已使用氧氣但尚未使用侵入性呼吸器的新冠肺炎個案，其中沒有出現因 remdesivir 暴露而產生轉胺酶上升大於五倍正常值或腎功能惡化的狀況，且在沒有進入血液透析的 11 人中，肌酸酐濃度在完成 remdesivir 治療後 48 小時呈下降趨勢 [32]。美國一個多中心研究分析了 347 名使用

remdesivir 的非透析患者，有 40 人肌酸酐清除率小於 30 mL/min，而 307 人則大於 30 mL/min。研究顯示在肌酸酐清除率小於 30 mL/min 的組別，雖然病人顯著地年紀更大、有更多的升壓劑使用和呼吸器使用，但在 remdesivir 治療結束後，兩組之間在急性腎損傷 (5% vs 2.3%, $p = 0.283$) 和因肝功能異常停藥 (0 vs 3.9%, $p = 0.374$) 的發生比例在統計學上沒有顯著差異 [24]。同樣來自美國的多中心回溯型觀察研究也發現，雖然 remdesivir 溶液劑型中每劑含有的 SBECD 為凍晶乾燥劑型的兩倍，但無論是整個世代族群 ($n = 1000$) 還是在肌酸酐清除率小於 30 mL/min 的次族群中 ($n = 119$)，使用溶液劑型治療和使用凍晶乾燥劑型治療後，發生急性腎損傷、轉胺酶升高大於五倍正常值和死亡的比例均無顯著差異，反而使用 remdesivir 時已經使用呼吸器或升壓劑這兩者才是治療後急性腎損傷的風險因子 [20]。

在嚴重腎功能不足族群的接受 remdesivir 文獻中，有些重要研究的收錄對象包含了數量不等的暫時性透析和規則透析或的病患 [33-36]。在一個收錄了 135 名使用 remdesivir 患者的美國單中心研究中，以肌酸酐清除率是否小於 30 mL/min 作為分界，可分為嚴重腎功能不全組 20 人（含透析 5 人），和非嚴重腎功能不全組 115 人。兩組比較後發現，嚴重腎功能不全組年齡顯著較大、死亡率

較高、住院日數較久且肌酸酐上升大於 1.5 倍的比例較高。經過分析，嚴重腎功能不全組中腎功能惡化的四人，其中三人產生急性腎損傷的時間點在給予 remdesivir 之前，另一人則跟整體臨床狀況惡化有關。在嚴重腎功能不全組使用 remdesivir 並沒有增加轉胺酶升高的比例 [34]。另一個美國的回溯性研究則收錄了 31 名腎絲球過濾率估算值小於 30/mL/min/1.73m² 且接受 remdesivir 治療者作為實驗組，並從同體系過去患者中以傾向分數配對了 31 名同樣嚴重腎功能不全但未接受 remdesivir 者作為歷史對照組。傾向分數配對的項目包括有連續性器官衰竭評估 (Sequential Organ Failure Assessment) 分數、呼吸器使用、實體器官移植史和住院時肌酸酐數值等重要因子。兩組匹配後，實驗組比起歷史對照組仍有更多的女性 (67.7% vs 54.8%) 和更多的末期腎病患者 (41.9% vs 32.3%)。在不良事件的發生率中，僅有高血糖事件的比例在實驗組中顯著更多 (81% vs 55%; $p = 0.03$)，但實驗組同時也有更高的 dexamethasone 使用率 (81% vs 10%)。轉胺酶升高比例、其他不良事件發生的比例和死亡率在兩組之間均相當，沒有統計上的顯著差別。值得一提的是本研究將心律不整納入不良事件的評估，包括竇性緩脈、心室頻脈、心房纖維性顫動和心跳停止等 [35]。最後，來自加拿大的 CATCO 隨機對照試驗發表了針

對腎絲球過濾率估算值小於 30/mL/min/1.73m² 患者的事後檢定結果，其中使用 remdesivir 治療者 34 人，未使用 remdesivir 者 25 人，兩組各有四分之一患者為透析個案。未使用 remdesivir 組的男性較多且腎絲球過濾率估算值的中位數較低。使用 remdesivir 組比上未使用 remdesivir 組，在住院中死亡率、新發的呼吸器使用比例和新發的透析需求比例上均沒有出現統計學上的顯著差異。在使用 remdesivir 治療組中，並沒有發現轉胺酶上升或是腎毒性的風險 [36]。

從以上真實世界的使用經驗來看，在嚴重腎功能不全但尚未透析的患者身上使用 remdesivir 治療新冠肺炎，相較於對照組，肝腎功能惡化和心律不整的不良事件並未顯著增加，安全性良好。然而，在腎功能不全患者使用 remdesivir 治療後可以顯著改善臨床狀況的證據，尚需更多的研究來驗證。

三、腎移植者

腎移植患者感染新型冠狀病毒後，比起非腎移植者有更高的急性腎損傷風險和更高的死亡率 [37]。一個來自印度的單中心研究報告了 57 名腎移植患者，因新冠肺炎中重症住院接受 remdesivir 治療，共有 38 人併發急性腎損傷，治療前腎絲球過濾率估算值的中位數為 36/mL/min/1.73m²，其中有 21 人腎絲球過濾率估算值小於 30/mL/min/1.73m²。

經 remdesivir 治療後，8 人死亡，1 人移植腎失去功能，48 人 (84%) 康復且腎功能回復。死亡的 8 人在 remdesivir 開始使用時皆已有嚴重的肺炎，而移植腎失去功能者在感染前也已經為第五期慢性腎病患者。本研究中，腎移植者的鈣調磷酸酶抑制劑 (calcineurin inhibitor) 均無調整，也沒有病患產生肝功能異常 [38]。來自西班牙的多中心研究則報告了 51 名使用 remdesivir 治療新冠肺炎中重症的腎移植患者，已需要呼吸器使用者 28 名，併發急性腎損傷者 14 名，腎絲球過濾率估算值小於 30/mL/min/1.73m² 者占 8.5%，其中一名惡化到需要暫時性透析。本研究中死亡率為 18.9%，而且年齡大於 65 歲的患者比年齡小的患者相比死亡率顯著更高。所有存活下來的急性腎損傷患者，其腎功能均回到基礎值，且沒有觀察到顯著的肝毒性。在住院 48 小時內給予 remdesivir 的病人比 48 小時後給予 remdesivir 的病人，在數字上有較短的住院日數 (平均日數 12.5 日 vs 平均日數 22.5 日， $p = 0.07$) 和較少的死亡率 (11.1% vs 24%， $p = 0.21$)，但尚未達到統計學上的顯著意義 [39]。從以上研究中可知，腎移植併發急性腎損傷的患者，使用 remdesivir 後並沒有發生更多的肝毒性，而且治療成功後，大部分存活者的腎功能可以回復到罹患新冠肺炎前的狀態。

根據上述臨床研究的回顧，在嚴

重腎功能不全的族群中，remdesivir 治療的耐受度良好，並沒有產生更多的肝腎毒性，且多數存活的急性腎損傷患者的腎臟功能可以回復到基礎值。若在住院 48 小時內使用 remdesivir，可能會縮短患者住院日數和病毒清除時間 [28-30]。目前僅有一個研究顯示使用 remdesivir 在末期腎病患者身上為死亡的保護因子，且達到統計上的顯著意義 [30]。

未解的問題和限制

使用 remdesivir 治療嚴重腎功能不全的新冠肺炎重症患者，雖然耐受度良好，但在是否下降死亡率此一關鍵問題上，各研究間尚未有一致的結果。目前資料最多的是血液透析族群，且已經有初步的效益分析可支持臨床上的使用。然而，在嚴重腎功能不全但尚未透析的族群和腹膜透析族群，文獻中報告的個案數量較少，且不容易找到匹配性高的對照組來做分析，而就現有的報告而言，臨床效益尚不明顯。最後，對於嚴重腎功能不全者是否需要調整 remdesivir 的用法目前尚無結論。雖然多數研究選擇不調整 remdesivir 施用的劑量和間隔，但仍有部分研究使用自行調整的給藥方案 [28,33]。以上問題尚待規模更大的真實世界資料來解答。

結語

以 remdesivir 治療嚴重腎功能不全的新冠肺炎患者，肝腎損傷風險並沒有顯著增加，耐受度良好。在常規透析的族群，已有研究指出使用 remdesivir 治療患者可下降死亡風險達四成。Remdesivir 的使用時機要早，在住院 48 小時內接受 remdesivir 治療的末期腎病患者，可顯著縮短住院日數和病毒清除的時間。在嚴重腎功能不全但尚未透析的族群中，雖然尚未有明顯的效益實證出現，但考量腎功能不全患者的高死亡率和使用 remdesivir 的低風險後，使用 remdesivir 治療新冠肺炎重症仍是臨床上合理的選項。在換腎患者族群中，接受 remdesivir 治療且存活者，其腎功能多數能回復到基礎值，而死亡主要貢獻因子為年齡和疾病嚴重度。綜合以上所述，當臨床遇到嚴重腎功能不全的新冠肺炎重症患者，在善加告知使用 remdesivir 治療的風險、益處，和替代療法後，可使用醫病共享決策的方式來討論是否讓病人接受 remdesivir 治療。

參考文獻

1. World Health Organization (2023 年，03 月 01 日)。Weekly epidemiological update on COVID-19 - 1 March 2023。摘自 <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-march-2023>

2. 國家高速網路與計算中心 (2023 年, 03 月 30 日)。COVID-19 DASHBOARD。摘自 <https://covid-19.nchc.org.tw/>
3. 衛生福利部食品藥物管理署 (2022 年, 12 月 21 日)。核准專案製造或輸入之 COVID-19 藥品相關資訊。摘自 <https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=11844>
4. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al: Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-26.
5. Ali K, Azher T, Baqi M, et al: Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2022; 194:e242-e51.
6. WHO Solidarity Trial Consortium: Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet* 2022;399:1941-53.
7. Veklury® (remdesivir) (2020,Oct): US prescribing information. Available https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf.
8. United States Renal Data System (2022). 2022 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States - End stage renal disease: Chapter 11. International comparisons. Available <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022/end-stage-renal-disease/11-international-comparisons>.
9. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, et al: Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020;98:1530-39.
10. Goicoechea M, Sánchez Cámara LA, Macías N, et al: COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int* 2020;98: 27-34.
11. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al: A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney Int* 2020;98:20-6.
12. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, et al: COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:747-64
13. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al: AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:151-60.
14. Kocic G, Hillen HS, Tegunov D, et al: Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir. *Nat Commun* 2021;12:279.
15. Humeniuk R, Mathias A, Kirby BJ, et al: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Interaction Profile of Remdesivir, a SARS-CoV-2 Replication Inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2021;60: 569-83.
16. Sörgel F, Malin JJ, Hagmann H, et al: Pharmacokinetics of remdesivir in a COVID-19 patient with end-stage renal disease on intermittent haemodialysis. *J Antimicrob Chemother* 2021;76: 825-7.
17. Humeniuk R, Mathias A, Cao H, et al: Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Remdesivir, An Antiviral for Treatment of COVID-19, in Healthy Subjects. *Clin Transl Sci* 2020;13:896-906.
18. Davis MR, Pham CU, Cies JJ: Remdesivir and GS-441524 plasma concentrations in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:822-5.
19. Szenté L, Puskás I, Sohajda T, et al: Sulfobutylether-beta-cyclodextrin-enabled antiviral remdesivir: Characterization of electrospun- and lyophilized formulations. *Carbohydr Polym* 2021;264:118011.
20. Shah S, Ackley TW, Topal JE: Renal and hepatic toxicity analysis of remdesivir formulations: Does what is on the inside really count? *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65:e0104521.
21. Luke DR, Tomaszewski K, Damle B, et al: Review of the basic and clinical pharmacology of sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD). *J Pharm Sci* 2010;99:3291-301.
22. Luke DR, Wood ND, Tomaszewski KE, et al: Pharmacokinetics of sulfobutylether-β-cyclodextrin (SBECD) in subjects on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1207-12.
23. Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, et al: Remdesivir in patients with acute or chronic kidney disease and COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2020;31: 1384-6.
24. Ackley TW, McManus D, Topal JE, et al: A Valid Warning or Clinical Lore: an Evaluation of Safety Outcomes of Remdesivir in Patients with Impaired Renal Function from a Multicenter Matched Cohort. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65:e02290-20.
25. Turner RB, Martello JL, Malhotra: Worsening renal function in patients with baseline renal impairment treated with intravenous voriconazole: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:362-6.
26. Neofytos D, Lombardi LR, Shields RK, et al: Administration of voriconazole in patients with renal

- dysfunction. *Clin Infect Dis* 2012;54:913-921.
27. Wongboonsin J, Shah SI, Marty FM, et al: Osmotic tubulopathy in a patient with COVID-19 treated with remdesivir. *Kidney Int Rep* 2021;6:1987-91.
 28. Aiswarya D, Arumugam V, Dineshkumar T, et al: Use of Remdesivir in patients with COVID-19 on hemodialysis: A study of safety and tolerance. *Kidney Int Rep* 2021;6:586-93.
 29. Butt B, Hussain T, Jarrar M, et al: Efficacy and safety of remdesivir in COVID-19 positive dialysis patients. *Antibiotics (Basel)* 2022;11:156.
 30. Kikuchi K, Nangaku M, Ryuzaki M, et al: Survival and predictive factors in dialysis patients with COVID-19 in Japan: a nationwide cohort study. *Ren Replace Ther* 2021;7:59.
 31. Zaki KE, Huang CW, Zhou H, et al: Comparison of safety and outcomes related to remdesivir treatment among dialysis patients hospitalized with COVID-19. *Clin Kidney J* 2022;15:2056-62.
 32. Thakare S, Gandhi C, Modi T, et al: Safety of remdesivir in patients with acute kidney injury or CKD. *Kidney Int Rep* 2021;6:206-10.
 33. Shakir A, Bhasin N, Swami R, et al: Renal and hepatic outcomes after remdesivir therapy in coronavirus disease-2019-positive patients with renal dysfunction at baseline or after starting therapy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2021;32:1034-42.
 34. Pettit NN, Pisano J, Nguyen CT, et al: Remdesivir use in the setting of severe renal impairment: A theoretical concern or real risk? *Clin Infect Dis* 2021;73:e3990-5.
 35. Seethapathy R, Zhao S, Long JD, et al: A propensity score-matched observational study of remdesivir in patients with COVID-19 and severe kidney disease. *Kidney360* 2022;3:269-78.
 36. Cheng M, Fowler R, Murthy S, et al: Remdesivir in patients with severe kidney dysfunction: A secondary analysis of the CATCO randomized trial. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2229236.
 37. Caillard S, Chavarot N, Francois H, et al. Is COVID-19 infection more severe in kidney transplant recipients? *Am J Transplant* 2021;21:1295-303.
 38. Meshram HS, Kute VB, Patel H, et al: Feasibility and safety of remdesivir in SARS-CoV2 infected renal transplant recipients: A retrospective cohort from a developing nation. *Transpl Infect Dis* 2021; 23:e13629.
 39. Buxeda A, Arias-Cabrales C, Pérez-Sáez MJ, et al: Use and safety of remdesivir in kidney transplant recipients with COVID-19. *Kidney Int Rep* 2021;6: 2305-15.

A Brief Discussion on the Use of Remdesivir in Patients with Renal Impairment

Yi-Chin Chang, Yi-Chun Chen

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan

The coronavirus disease (COVID-19) has caused large-scale disease burden and deaths worldwide for 3 years. Remdesivir is an important drug for treating patients with severe COVID-19. Patients with renal dysfunction, including dialysis, stage 4 and 5 chronic kidney disease, acute kidney injury, and kidney transplant patients, have a high mortality risk after contracting COVID-19. However, because patients with estimated glomerular filtration rates less than 30 mL/min/1.73 m² were excluded from the ACTT-1 clinical trial, patients with severely impaired renal function are not recommended to receive remdesivir. In this review, we found that the use of remdesivir to treat COVID-19 patients with severe renal function impairment did not significantly increase the risk of liver toxicity or kidney injury and showed good tolerability with potential clinical benefits. Considering the high mortality risk in patients with renal impairment and high tolerability of remdesivir, clinicians can apply shared decision-making to discuss whether to use remdesivir to treat patients with severe renal function impairment and severe COVID-19 after balancing the advantages and disadvantages and fulfilling the duty to inform patients.

Key words: COVID-19, remdesivir, renal impairment, dialysis, renal transplant

COVID-19 對微生物產生抗生素抗藥性的影響

丁施文

高雄長庚紀念醫院 內科部感染科

當微生物在接觸抗菌藥物後，抗菌藥物不能殺死或抑制微生物生長時，殘留的微生物擁有抵抗藥物的能力稱之為抗生素抗藥性 (antimicrobial resistance, AMR)，這常導致感染更難治療並增加疾病傳播、加重疾病和死亡的風險，AMR 多是由於在人類和動植物中持續過度使用和濫用抗生素造成的。在 COVID-19 大流行之前，AMR 是我們最大的公共衛生問題之一，現在更發現在大流行後因為 COVID-19 影響醫療及民眾的行為，進而加劇微生物對抗生素產生抗藥性。研究發現 COVID-19 期間 AMR 升高，最常見的革蘭氏陰性抗藥性細菌是鮑氏不動桿菌、肺炎克雷伯菌；最常見的革蘭氏陽性抗藥性細菌是金黃色葡萄球菌和糞腸球菌，而自行抗生素用藥、經驗性抗生素給藥和一般科醫師 (general practitioner) 開立抗生素是 COVID-19 期間高抗藥性的危險因子。(**感控雜誌 2023;33:42-49**)

關鍵詞：新冠肺炎、抗生素抗藥性

前 言

世界衛生組織警告，到 2050 年全世界死於多重抗藥細菌的人數將超過死於癌症的人數 [1]；美國疾病管制中心 (CDC) 的數據顯示，就在 2019 年有超過 300 萬美國人遭受

抗藥性微生物的感染，近 50,000 人死於這些威脅 [2]，抗生素抗藥性 (antimicrobial resistance, AMR) 是導致死亡的主要原因。美國 CDC 表明預防感染是我們保護人們免受抗藥性微生物感染及其傳播的最基本和最成功的工具，在 2012 年至 2017 年

民國 112 年 3 月 6 日受理
民國 112 年 5 月 3 日接受刊載

通訊作者：丁施文
通訊地址：高雄市鳥松區大埤路 123 號
連絡電話：07-731 7123

DOI: 10.6526/ICJ.202306_33(3).0004

間因 AMR 導致的死亡人數總體下降了 18%，醫院死亡人數下降了近 30% [3]，這主要是由於對預防工作的大量投資，例如改善感染預防和控制以及抗菌藥物的使用。然而卻在 COVID-19 大流行的第一年，抗藥性微生物導致院內感染和死亡人數都增加了至少 15%；在 2021 年的一項分析中，經過多年的醫療照護相關感染 (healthcare associated infection, HAI) 逐步減少後，美國醫院在 2020 年發現六種類型的 HAI 中有四種，包括中心靜脈導管相關血流感染、導尿管相關尿路感染、呼吸器相關感染、耐甲氧西林金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 菌血症的發生率顯著提高 [4]。

COVID-19 對微生物的影響

在 2020 年 3 月 11 日，世界衛生組織宣布 COVID-19 大流行，快速傳播到全球其他地區。在 COVID-19 大流行期間，醫療機構及社區中存在不當使用抗生素的情況，這導致了 AMR 的增加，據記載約 72% 的 COVID-19 入院患者接受了抗生素治療，而這些患者中只有 8% 有細菌或真菌合併感染 [5]，抗生素的不當使用常發生在無需處方即可獲得抗生素的地區，特別是抗生素管制系統薄弱的開發中國家 [6]。自 2020 年初以來，這種情況在全球範圍內擴大，可

能導致極度抗藥性微生物的進化，這常會使需要入住重症加護病房的患者狀況惡化。據報導在 COVID-19 患者中存在由多重抗藥微生物引起的致命合併感染，其中金黃色葡萄球菌和鮑氏不動桿菌是對廣效抗生素抗藥的主要細菌 [7]。

一項研究顯示雖然與流感大流行相比，COVID-19 的患者在受到相關的細菌感染的影響較小，COVID-19 患者仍受到常見類型細菌合併感染，這些微生物包括金黃色葡萄球菌，肺炎鏈球菌、克雷伯菌屬、退伍軍人菌和嗜血桿菌；然而該研究報告表明，入住 ICU 的 COVID-19 患者的繼發性細菌感染率很高，這可能是由於在醫院獲得抗藥性細菌所致，因此該研究建議緊急修改開給 COVID-19 患者的經驗性廣效性抗生素，並應依據抗生素管制計畫加以管理 [8]。

入住 ICU 的 COVID-19 病患大多需要插管，並有患呼吸器相關性肺炎的風險，尤其是感染革蘭氏陰性菌中的綠膿桿菌、不動桿菌屬和肺炎克雷伯氏菌和革蘭氏陽性菌中的金黃色葡萄球菌；一項針對英國的五個 ICU 研究顯示 COVID-19 患者中普遍存在的細菌是產氣克雷伯氏菌 (*Klebsiella aerogenes*) 和肺炎克雷伯氏菌 [9]。使用呼吸器的 COVID-19 患者經常接受多種抗生素療程，隨著 ICU 容額的增加，廣效性抗生素在 COVID-19 時期常超量使用 [10]。隨著 COVID-19 的壓力增加，細菌的抗藥性可能也相

應增加，一項研究報告顯示鮑氏不動桿菌對除了 Colistin 以外的所有測試抗生素的抗藥性有顯著增加 [7]。

在 2022 年美國 CDC 出版的 COVID-19 對抗藥性影響的特別報告 [11] 中指出：在 COVID-19 大流行期間，許多細菌和真菌感染可能未得到診斷和治療；當診所關閉或門診限制預約時，COVID-19 大流行改變了人們尋求醫療保健的行為和獲得醫療的機會，從而減少病患親自就診。例如，患有輕微呼吸道感染或輕度腹瀉的人可能會在家中自行觀察，而不是尋求治療。然而快速正確的治療可以防止患者病情加重、防止病原體傳播，並減緩抗藥性的發展。另外因人際交流減少、保持社交距離和口罩的使用增加可能導致呼吸道或腸胃道傳染病例減少。下面列出幾種在 2022 年美國 CDC 出版的特別報告中大流行對抗藥菌株的影響：

一、抗碳青黴烯類鮑氏不動桿菌 (Carbapenem-resistant *Acinetobacter*/CRAB)

是一種對所有種類抗生素幾乎都有抗藥性的細菌，根據美國醫療機構報告指出，2020 年 CRAB 產生群突發 [11]，可能的促成因素包括病情嚴重的患者數量增加、個人防護設備不足和人員短缺。許多 CRAB 感染往往發生在重症監護病房的患者身上，由於大流行，醫院接受更多需要延長住院時間的患者，這增加了病患感染

抗藥性細菌的風險。與 2019 年相比，2020 年 CRAB 病例的發生率總體增加了 35%。

二、抗藥性耳念珠菌 (Drug-resistant *Candida auris*)

是一種可對所有三類主要抗真菌藥物（包括 polyene、echinocandin、azoles 類）產生抗藥性的念珠菌，常引起嚴重感染；大多數病例是發生在大流行前的急性期後的照護機構（例如長照機構），這些機構在大流行期間受到耳念珠菌的嚴重影響。2020 年的耳念珠菌發生率比往年多，尤其是在 COVID-19 專責病房；自 2015 年以來耳念珠菌臨床病例逐漸增加，並在 2020 年顯著增加，與 2019 年相比，2020 年耳念珠菌臨床病例增加了約 60%，COVID-19 大流行可能加劇了耳念珠菌的傳播並阻礙了更多病例的發現。2020 年的增加可能是由於人員和供應短缺、病情加重的患者數量增加以及感染預防和控制措施的改變。

三、抗藥性曲狀桿菌 (Drug-resistant *Campylobacter*)

是種能透過受污染的食物，尤其是未煮熟的雞肉、未經高溫滅菌的牛奶、受污染的水以及與動物接觸傳播的細菌。與 2017 年至 2019 年的年平均發病率相比，2020 年報告的總體曲狀桿菌感染減少了 23%，這些減少可能歸因於 COVID-19 影響人類

行為，造成疾病流行病學的改變，例如國際旅行受限、餐廳用餐減少、急診腹瀉就診次數減少，以及遠距視訊醫療的增加，可能減少了糞便樣本的收集。類似的狀況也出現在抗藥性非傷寒沙門氏菌 (Drug-resistant nontyphoidal Salmonella)，它能通過受污染的食物和水傳播，或通過接觸動物、糞便和環境傳播；與 2017 年至 2019 年的年平均發病率相比，2020 年報告的總體沙門氏菌感染減少了 22%。

四、抗甲氧西林金黃色葡萄球菌 (MRSA)

常在醫療機構和社區中傳播，MRSA 病例的總體發病率在 2017 年至 2020 年逐漸下降並趨於穩定，然而與 2019 年相比，在 2020 年醫院發病率卻增加了 13%，而社區發病率與 2019 年相比，下降了 5%；這一差異可能是大流行對醫療體系的負荷增加與對社區民眾個人衛生防護習慣改變有關。

COVID-19 對抗生素處方的影響

COVID-19 大流行後由於抗生素使用增加，微生物對抗生素的抗藥性在急症照護環境中蔓延，為了消除潛在的細菌感染，抗生素常被大量用於住院中的 COVID-19 患者 [12]，高達 70% 的 COVID-19 患者在門診或住院接受抗生素治療，雖然抗生素不

能消滅病毒，然而醫師常需要對強烈懷疑同時合併細菌感染或繼發性細菌感染的 COVID-19 住院患者開立抗生素。有時醫師對呼吸道傳染病的症狀和自然病程沒有足夠的了解，即使診斷並未得到微生物學證實，仍會開出經驗性抗生素，而抗生素處方的主要原因常是因為 COVID-19 的症狀類似於細菌性肺炎；因為在臨床上可能無法及時區分病毒性肺炎和細菌性肺炎，或者實驗室數據不能及時獲得，但病人卻需要立即性的治療。此外當所有重點都放在大流行控制上時，人力及物力的缺乏，可能導致未感染 COVID-19 但感染細菌的患者被忽視，甚至被迫延遲治療。COVID-19 患者也可能受到繼發性細菌的感染，導致後線藥物的使用增加 [13]。很多民眾也可能會自己嘗試使用抗生素來保護自己免受病毒感染或治療相關感冒症狀，這狀況發生在無需處方即可獲得抗生素的未開發國家。目前大流行對多重抗藥 (multidrug-resistant, MDR) 細菌流行的影響尚不清楚，近期的研究將廣效性抗生素的大量使用描述為多重抗藥微生物出現的危險因子，這種微生物經常出現在重症 COVID-19 患者中 [14]。

COVID-19 對抗生素釋放到環境中的影響

洗手在醫療機構中是預防院內感染的重要措施，保持手部衛生能防

止 SARS-CoV-2 感染的獲得和傳播，COVID-19 的出現導致抗菌皂、水醇凝膠 (hydroalcoholic gel) 和其他洗手產品和消毒劑的大量使用，以至於在已開發國家，幾乎所有商店、學校、醫院和工作場所都配備這些手部衛生產品；雖然乙醇是大多數手部衛生產品的主要成分，但一些凝膠還含有其他合成物質，這些物質可能不會提供太多保護，反而可能幫助抗菌素抗藥性細菌的生存 [15]，並導致 AMR 的發展。在 COVID-19 危機期間，這些物質的大量使用及手部衛生產品的持續使用，可能會導致殺菌劑和消毒劑意外釋放到污水處理廠中；由於超高的細菌負荷與不當的抗菌藥物相結合，廢水是 AMR 的重要來源，導致攜帶抗藥基因的細菌選擇性存活 [16]。

新的抗菌藥物與疫苗

COVID-19 大流行凸顯了在病菌引起感染之前阻止其傳播的必要性，而疫苗可以顯著降低感染率，從而減少抗生素的使用和抗藥細菌的數量，例如肺炎鏈球菌疫苗是少數具有有效預防感染疫苗之一；13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗 (PCV13) 於 2010 年獲得美國食品和藥物管理局 (FDA) 的許可，可保護人們免受 13 種血清型肺炎球菌的侵害，包括抗藥性肺炎鏈球菌。更重要的是 PCV13 疫苗還通過預防抗藥性的肺炎球菌，延長了

最古老的抗生素青黴素的功效。2021 年，兩種新的肺炎鏈球菌結合疫苗 PCV15 和 PCV20 獲得了在成年人的使用許可，這些疫苗中還包括其他血清型，應該能防止更多的肺炎鏈球菌疾病病例。去移生劑 (decolonization agents) 也有助於減少抗菌素耐藥性的影響，有些人在沒有生病或出現症狀的情況下在鼻子、皮膚、肺部或消化道中攜帶對抗生素具有耐藥性的病原體，稱為移生 (colonization)，這些細菌最終會引起感染或將這些細菌傳播給他人，若能在高風險族群釀成疾病前阻斷，將能防範於未然。另外在當前的 COVID-19 情況下，利用抗體的治療，如病原體特異性的單株抗體 (monoclonal antibody, MAb) 和抗菌肽 (antimicrobial peptides, AMP)，因為它們具有極少或不產生抗藥性的特性，可以限制抗藥微生物的發展；目前一些 MAb 的藥物已被美國 FDA 授權用於防治感染症 (表一) [17]。

結語

一篇來自 13 個國家的系統性回顧闡明 COVID-19 期間 AMR 升高，最常見的革蘭氏陰性抗藥性菌為鮑曼不動桿菌、肺炎克雷伯菌，最常見的革蘭氏陽性抗藥性細菌是金黃色葡萄球菌和糞腸球菌，而自行抗生素用藥、經驗性抗生素給藥和一般科醫師開立抗生素，是 COVID-19 期間高抗藥性的危險因子 [18]。在大流行期間

表一 美國 FDA 批准用於治療傳染病的單株抗體

單株抗體	目標	樣式	適應症
Palivizumab	RSV	Humanized IgG1	預防呼吸道融合病毒 (RSV) 的感染
Raxibacumab	<i>B. anthraxis</i> PA	Human IgG1	炭疽病 (Anthrax) 感染
Bezlotoxumab	<i>C. difficile</i> enterotoxin B	Human IgG1	預防困難梭狀桿菌感染復發
Obiltoximab	<i>B. anthraxis</i> PA	Chimeric IgG1	預防吸入性炭疽病
Ibalizumab	CD4	Humanized IgG4	愛滋病毒感染

開抗生素處方應嚴格遵守世界衛生組織和衛生部的抗生素管制計畫。無論是在大流行期間還是在正常情況下，醫療保健提供者和社區民眾都需要提高對抗生素正確使用的認識，還需要政策制定者和政府的支持，期望能合理使用抗生素來降低在疫情期間產生多重抗藥性細菌的影響。

防止 COVID-19 感染傳播的措施可能會降低抗藥性微生物的出現，如疫苗接種、口罩的使用、保持社交距離和加強手部衛生等一些措施可能會導致抗生素處方的減少，從而限制抗藥性微生物的出現。然而使用含有殺菌劑的手部衛生產品、遠距醫療和自我處方則可能增加了抗生素的使用和殺菌劑向環境中的釋放，從而促進了抗藥性微生物的出現。目前尚不清楚大流行對 AMR 影響的全部樣貌，可以合理地假設用於限制 SARS-CoV-2 傳播的新療法 and 疫苗應該會限制抗藥微生物的發展。目前針對 COVID-19 的疫苗尚未在全球實施，仍有一些國家的疫苗接種率非常低，缺乏預防人際傳播的疫苗可能會增

加 SARS-CoV-2 新變種出現的風險，並加劇 COVID-19 對 AMR 的不利影響；然而去移生劑、新的抗體藥物或 MAb、AMP 可能會在不久的將來確立其相關性並在傳染病領域發揮作用，如此一來新一代的抗菌藥物將很快問世。

參考文獻

1. Duval RE, Grare M, Demoré B. Fight Against Antimicrobial Resistance: We always need new antibacterials but for right bacteria. *Molecules* 2019; 24:3152.
2. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: US, Department of Health and Human Services, CDC; 2019.
3. CDC Antimicrobial Resistance Coordination and Strategy Unit (2019, Mar). Introduction. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019.
4. Weiner-Lastinger LM, Pattabiraman V, Konnor RY, et al: The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections in 2020: A summary of data reported to the National Healthcare Safety Network. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022; 43:12-25.
5. Getahun H, Smith I, Trivedi K, et al: Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ* 2020; 98: 442.
6. Zavala-Flores E, Salcedo-Matienzo J: Medicación prehospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima-Perú.

- Acta Méd Peru 2020; 37: 393-5.
7. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, et al: Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis* 2020; 20: 646.
 8. Fattorini, L, Creti R, Palma C, et al: Bacterial coinfections in COVID-19: An underestimated adversary. *Ann Ist Super Sanit* 2020; 56: 359-64.
 9. Dhesi Z, Enne VI, Brealey D, et al: Organisms causing secondary pneumonias in COVID-19 patients at 5 UK ICUs as detected with the FilmArray test. *MedRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20131573>.
 10. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al: Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2459-68.
 11. CDC. COVID-19: US. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2022.
 12. Abu-Rub LI, Abdelrahman HA, Johar A-RA, et al: Antibiotics prescribing in intensive care settings during the Covid-19 Era: A systematic review. *Antibiotics* 2021;10:935.
 13. Moretto F, Sixt T, Devilliers H, et al: Is there a need to widely prescribe antibiotics in patients hospitalized with COVID-19? *Int J Infect Dis* 2021; 105:256-60.
 14. Cole J, Barnard E. The impact of the COVID-19 pandemic on healthcare acquired infections with multidrug resistant organisms. *Am J Infect Control* 202; 49:653-4.
 15. Rundle CW, Hu S, Presley CL, Dunnick CA. Triclosen and its alternatives in antibacterial soaps. *Dermatitis* 201;30:352-7.
 16. Serwecińska L. Antimicrobials and antibiotic-resistant bacteria: A risk to the environment and to public health. *Water* 2020;12:3313.
 17. Pérez de la Lastra JM, Anand U, González-Acosta S, et al: Antimicrobial resistance in the COVID-19 landscape: Is there an opportunity for anti-infective antibodies and antimicrobial peptides? *Front Immunol* 2022;13:921483.
 18. Sulayyim HJA, Ismail R, Hamid AA, et al: Antibiotic resistance during COVID-19: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:11931.

Impact of COVID-19 on Microbial Antibiotic Resistance

Shih-Wen Ting

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan

When microorganisms are exposed to antimicrobial drugs that cannot kill or inhibit their growth, the ability of the remaining microorganisms to resist the drugs is called antibiotic resistance (antimicrobial resistance/AMR). This resistance often leads to infections that are more difficult to treat and increases the risk of disease spread, worsening disease, and death. Before the coronavirus disease (COVID-19) pandemic, AMR was one of the biggest public health problems. During the pandemic, COVID-19 affected medical care and public behavior, which in turn exacerbated microbial resistance to antibiotics. This study showed that AMR was elevated during COVID-19 pandemic, and the most common Gram-negative resistant bacteria were *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*, whereas the most common Gram-positive resistant bacteria were *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. Self-administration of antibiotics, empiric antibiotic administration, and general practitioner prescription of antibiotics are risk factors for high drug resistance during the COVID-19 pandemic.

Key words: COVID-19, antimicrobial resistance (AMR)

Corynebacterium striatum 造成感染之角色及感染管制措施介紹

許睿琪¹ 劉建衛^{1,2}

高雄長庚紀念醫院¹ 內科部感染醫學科

²長庚大學醫學院

Corynebacterium 菌屬中，我們已了解 *Corynebacterium diphtheriae* 會造成白喉，但關於其他的 *Corynebacterium* 菌屬，長期以來在臨床上都被忽視。近來的研究顯示，臨床分離出的 *Corynebacterium* 菌屬有其重要意義，特別是在免疫低下、使用過多重抗生素、長期住院和接受過侵襲性醫療處置的病人，在各國都陸續有社區和院內感染的案例。*Corynebacterium striatum* 多重抗藥的特點，也使得我們更需重視 *C. striatum* 造成的院內感染和感控相關措施。(感控雜誌 2023;33:50-55)

關鍵詞： *Corynebacterium*、院內感染

前 言

在 *Corynebacterium* 菌屬中，可區分為造成白喉 (*diphtheriae*) 的白喉棒狀桿菌 (*Corynebacterium diphtheriae*)，和非造成白喉的 *Corynebacterium* 菌屬。白喉是一種急性上呼吸道傳染病，致死率高，台灣民國 44 年來實施嬰幼兒疫苗施

打，自民國 70 年後已無病例；非造成白喉的 *Corynebacterium* 棒狀桿菌屬則是人體皮膚和黏膜的正常菌叢。在過去，當臨床培養結果出現這類 *Corynebacterium* 菌屬時，常被認為是汙染菌 [1]。當醫學進步使得免疫低下的病人生命延長，這群非造成白喉的 *Corynebacterium* 菌屬在臨床疾病的角色逐漸重要，院內感染機會大

民國 112 年 3 月 6 日受理
民國 112 年 5 月 3 日接受刊載

通訊作者：劉建衛
通訊地址：高雄市鳥松區大埤路 123 號
連絡電話：07-731 7123

DOI: 10.6526/ICJ.202306_33(3).0005

幅增加 [2]，尤其是 *Corynebacterium striatum*，當多套無菌部位檢體或醫療植入物培養出現 *C. striatum* 時，應該要視為致病菌。感染種類包含菌血症、心內膜炎、瓣膜受損、腦膜炎、陰道炎、泌尿道感染、呼吸道感染、傷口感染等。本篇將就 *C. striatum* 的生物特性、流行病學、臨床表徵、抗藥性和治療、院內感染控制等，詳加介紹，希望提醒醫護人員對於此菌屬的重視。

生物特性

Corynebacterium 是屬於 *Corynebacteriaceae* 科的菌屬，目前 *Corynebacterium* 一屬包含超過 132 個物種和 11 個亞種，其中至少 50 個物種被認為在醫學、獸醫學和生物技術領域有相關性。

Corynebacterium 菌屬為營養苛求的細菌 (fastidious organism)，最適宜的生長溫度為攝氏三十七度。在含有 potassium tellurite 的血液培養基，生長二十四小時後，*C. striatum* 可產生灰色顆粒狀凸起、直徑大於 2.0 mm 的菌落。在顯微鏡下觀察，*C. striatum* 是革蘭氏陽性的多型棒狀細菌，不具有運動性，嗜氧且兼性厭氧、不產孢子。*Corynebacterium* 菌屬為觸酶 (catalase) 陽性，而大多 *Corynebacterium* 菌屬為氧化酶 (oxidase) 陰性。部分菌種如 *C. bovis*、*C. aurimucosum*、*C.*

doosanense、*C. maris* 則測試氧化酶呈陽性反應。利用 pyrazinamidase 測試，則可區分出 *C. diphtheriae* (陰性反應) 和 *C. striatum* (陽性反應) [3]。基因定序則是辨別 *C. striatum* 的最可靠方法，雖然 MALDI-TOF 精準度 (94.84%) 較基因定序差 [4]，考量到成本效益和可靠性，MALDI-TOF 是常被採用鑑定 *C. striatum* 的方法 [5]。

流行病學和臨床表現

C. striatum 廣泛存在環境和動物身上，也是人類皮膚、鼻腔黏膜的常見菌叢，因此常被認為是汙染菌，忽略其重要性。在近年來，*C. striatum* 逐漸成為潛在致病的微生物，多重抗藥性的 *C. striatum* 更可見於社區或院內呼吸道感染病人。西元 1976 年，在美國出現第一個被報導的人類感染案例：慢性淋巴性白血病患者，以肋膜和肺部感染表現 [5]，後續報導的案例多為具有共病、免疫不全或皮膚損傷的病人 [6]。

在巴西里約熱內盧的院內感染群聚中，*C. striatum* 主要是從插管病人的氣管分泌物分離出來 [7]；支氣管鏡、大腸鏡、內視鏡、心臟節律器等醫療設備，都曾檢驗出 *C. striatum*。院內感染的病人大多為免疫低下、長時間的加護病房治療或接受過侵襲性的醫療處置 (例如靜脈導管)，多重醫療處置會導致病人上呼吸道出現 *C. striatum* 的移生，進一步造成侵襲性

感染 [8]。在腫瘤的兒科病人亦可造成菌血症、反覆侵襲性管路感染和感染性關節炎 [9]，泌尿道的感染在無誘發因子的門診病人也有被報導的案例。

近年來，不論免疫力正常族群或低下族群，*C. striatum* 的侵襲性感染都有增加的趨勢 [8]，血液腫瘤疾病是血流感染最常見的風險因子，侵襲性管路是造成血流感染最常見的原因，其他如：腎盂腎炎、皮膚軟組織、膿胸等，則占了嚴重血流感染三分之一的原因。

抗生素製劑和抗藥性

相較於其他皮膚上的格蘭氏陽性菌叢，*C. striatum* 的抗藥性較高，有效的治療包含了感染源控制（例如：感染的心臟瓣膜移除或中央靜脈導管移除）和針對格蘭氏陽性菌的廣效針劑抗生素注射，抗生素的治療時間和劑量則依照感染部位而異。

多重抗藥性 *Corynebacterium* 物種的出現，主要是因為對於 β -lactam 類抗生素、clindamycin、erythromycin、ciprofloxacin、gentamycin 而產生的獲得性抗藥性 (acquired resistance) [10]。多重抗藥性 *C. striatum* 的院內感染數量，在義大利、西班牙、荷蘭、美國、中國、日本都有增加的趨勢。在日本，*C. striatum* 對於多種 β -lactams 和 aminoglycosides 抗生素仍有感受

性，對於 vancomycin 的感受性高達百分之百 [11]，但對 erythromycin、tetracycline、rifampicin、ciprofloxacin 具有抗藥性。在西班牙，院內感染分離出的 *C. striatum* 均對於三種類別以上抗生素具有抗藥性，符合多重抗藥性菌種的定義，其中又有 65% 對於四種或五種類別抗生素有抗藥性，6.9% 只對 imipenem 和 vancomycin 有感受性，11% 只對 vancomycin 有感受性 [11]。

在南美洲的 *C. striatum* 感染和院內群聚只有巴西曾報導過，這些 *C. striatum* 來自不同移生部位，包含上下呼吸道、癌症病人的手術傷口等。2009 年發生在里約熱內盧地區醫院的群聚感染中 [12]，多重抗藥性的 *C. striatum* 主要來自插管病人的氣管抽取檢體，這些帶有多重抗藥性 *C. striatum* 的都是成人，半數的病人年紀超過 50 歲，多重抗藥性 *C. striatum* 的感染和死亡率有高度相關。

Corynebacterium 菌屬對於抗生素感受性的評估仍未標準化，部分專家建議採紙錠擴散法 (disk-diffusion method) 在 Mueller-Hinton 培養基測試抑菌圈，檢測是否呈現抑菌圈，來呈現對各種抗生素的感受性，以了解不同 *Corynebacterium* 菌屬在抗生素篩選下的表現 [6]。尤其是白喉流行、可能發生 *Corynebacterium* 菌屬侵入性感染的地區（例如巴西），更需要持續監控 *Corynebacterium* 菌屬的感

受性 [13]。

對於 fluoroquinolone 的抗藥性機轉來自 *gyrA* 基因的突變，對於 β -lactams 類抗生素的抗藥性則主要來自 β -lactamase 的合成，*C. striatum* 帶有 plasmid pTP10 則解釋其對於 macrolides、tetracyclines 和 clindamycin 的抗藥性機轉。其他已知的抗藥性機轉還包含了低滲透性的細胞壁、高脂質含量和形成生物膜 (biofilm) 的能力 [14]。

體外試驗資料顯示，已知 vancomycin、teicoplanin、daptomycin 和 linezolid 是目前對於 *C. striatum* 最有效的藥物 [10]。

醫院內的感染管制

C. striatum 感染，增加了病人的死亡率和住院天數，也造成了巨大的經濟和社會負擔。*C. striatum* 在加護病房出現的機率通常都高於醫院中其他病房，反覆的感染群聚和多重抗藥性菌種的出現，突顯出醫院內感染控制的重要，環境消毒、合理使用抗生素和評估病人接受必要的侵襲性處置都很重要。

戊二醛 (Glutaraldehyde) 是一種廣效能對抗格蘭氏陽性、陰性菌和結核菌的消毒劑，主要殺菌作用來自抑制細菌的運輸和酵素系統，但對於 *C. striatum*，戊二醛的功能可能會失效。研究顯示，在經過 2% 過醋酸 (peracetic acid) 或 2% 戊二醛溶液消

毒 30 分鐘內的消化道內視鏡上，仍可檢測到 *Corynebacterium* 菌屬的存在。相關研究也證實 *C. striatum* 會在物體表面形成生物膜的能力 [14]。

不同殺菌劑的比較分析中，顯示 5% 的優碘 (povidone iodine)、4% 的氯己定 (chlorhexidine digluconate, CHG) 和 0.01% 的次氯酸溶液 (hypochlorous acid) 在手術前的使用，對於 *C. striatum* 和 *C. amycolatum* 的消毒是有效的 [15]，手術前使用氯己定溶液，也可以有效抑制 *Corynebacterium* 菌屬生長。

醫療院所員工要意識到某些殺菌劑對於院內 *C. striatum* 的傳播控制是無效的，包含某些高層次消毒劑 (如戊二醛)。部分消毒劑會因為接觸到有機物質而失效，因此會接觸到膿液、血液和其他檢體的醫療物品的滅菌就顯得格外重要 [16]，例如使用清潔劑事先刷洗個人防護裝備，可降低有機物質對於消毒劑殺菌效果的干擾。其他會影響消毒劑的機轉包含透過基因轉移獲得抗藥性基因、利用 efflux pump 排出化學物質、細胞外膜上的高分子量洞孔蛋白通道 (porin channels)；細胞膜上的 purine channels 缺陷，造成抗生素和消毒劑無法運送到細菌細胞內部，導致細菌對於消毒劑 (如：戊二醛) 容忍度提升，也是造成消毒劑無效的機轉之一 [17]。

C. striatum 的院內感染逐漸增加，使用呼吸器和中央靜脈導管侵入

性處置的病人，尤易得到感染。感染傳播途徑經常是醫療人員的雙手，故應加強單位的感管措施，包含：手部衛生、侵入性醫療的無菌操作技術；再者，監控單位抗生素合理使用避免抗藥性、注意 *C. striatum* 院內感染的狀況和可能無效的清潔滅菌，都可進一步避免 *C. striatum* 的院內感染發生，以提高醫療照護品質。

結 論

C. striatum 造成感染的比例逐漸增加，尤其是對免疫低下、長時間加護病房治療或接受過侵襲性醫療處置的病人，具有很大的威脅性。逐漸增強的抗藥性使我們須要更重視 *C. striatum* 造成的感染。醫護人員應該對於 *C. striatum* 小心地監控與預防，以提高醫療品質。

參考文獻

- Zasada AA, Mosiej E: Contemporary microbiology and identification of Corynebacteria spp. causing infections in human. Lett Appl Microbiol 2018; 66:472-83.
- Otsuka Y, Ohkusu K, Kawamura Y, et al. Emergence of multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* as a nosocomial pathogen in long-term hospitalized patients with underlying diseases. Diagn Microbiol Infect Dis 2006; 54:109-14.
- Standards Unit, UK Health Security Agency (2014, Oct 29). UK Standards for Microbiology Investigations ID 2: Identification of *Corynebacterium* species. Available <https://www.gov.uk/government/publications/smi-id-2-identification-of-corynebacterium-species>.
- Alibi S, Ferjani A, Gaillot O, et al: Identification of clinically relevant *Corynebacterium* strains by Api Corne, MALDI-TOF-mass spectrometry and molecular approaches. Pathol Biol (Paris) 2015; 63: 153-7.
- Gomila M, Renom F, Gallegos Mdel C, et al: Identification and diversity of multiresistant *Corynebacterium striatum* clinical isolates by MALDI-TOF mass spectrometry and by a multigene sequencing approach. BMC Microbiol 2012;12:52.
- Bowstead TT, Santiago SM: Pleuropulmonary infection due to *Corynebacterium striatum*. Br J Dis Chest 1980;74:198-200.
- Díez-Aguilar M, Ruiz-Garbajosa P, Fernández-Olmos A, et al: Nondiphtheriae *Corynebacterium* species: an emerging respiratory pathogen. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013;32:769-72.
- Baio PVP, Mota HF, Freitas AD, et al: Clonal multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* within a nosocomial environment, Rio de Janeiro, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2013;108: 63-98.
- Wong KY, Chan YC, Wong CY: *Corynebacterium striatum* as an emerging pathogen. J Hosp Infect 2010;76: 371-72.
- Adderson EE, Boudreaux JW, Hayden RT: Infections caused by Cryneform bacteria in pediatric oncology patients. Pediatr Infect Dis J 2008; 27:136-141.
- Reddy BS, Chaudhury A, Kalawat U, et al: Isolation, speciation, and antibiogram of clinically relevant non-diphtherial corynebacteria (Diphtheroids). Indian J Med Microbiol 2012; 30: 52-7.
- Renom F, Garau M, Rubí M, et al.: Nosocomial outbreak of *Corynebacterium striatum* infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Microbiol 2007; 45:2064-67.
- Martins CAS, Faria LMD, Souza MC, et al: Microbiological and host features associated with corynebacteriosis in cancer patients: a five-year study. Mem Inst Oswaldo Cruz 2009;104:905-13.
- Souza C, Simpson-Louredo L, Mota HF, et al: Virulence potential of *Corynebacterium striatum* towards caenorhabditis elegans. Antonie Van Leeuwenhoek 2019; 112:1331-40.
- Souza C, Mota HF, Faria YV, et al: Resistance to antiseptics and disinfectants of planktonic and biofilm-associated forms of *Corynebacterium striatum*. Microb Drug Resist 2020; 26:1546-58.
- Anagnostopoulos AG, Rong A, Miller D, et al: 0.01% Hypochlorous acid as an alternative skin antiseptic: an in vitro comparison. Dermatol Surg 2018;

44:1489-93.

17. Svetlíková Z, Skovierová H, Niederweis M, et al: Role of porins in the susceptibility of *Mycobacterium smegmatis* and *Mycobacterium chelonae* to aldehyde-based disinfectants and drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4015-18.

Corynebacterium striatum in Nosocomial Infections: Emphasizing the Role of Infection Control

Jui-Chi Hsu¹, Jien-Wei Liu^{1,2}

¹Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung;

²College of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan

Corynebacterium species are widely distributed in the environment and in the microbiota of humans and animals. *Corynebacterium* species are classified include *Corynebacterium diphtheria* and non-diphtherial corynebacteria; the former is pathogenic for diphtheria, while the latter are parts of the normal flora on the skin and mucosa membranes of humans. Non-diphtherial corynebacteria isolated from clinical specimens are often regarded as contaminants. However, recently published researches suggested that when *Corynebacterium striatum* being isolated from normally sterile sites, it should be considered a true pathogen. *Corynebacterium striatum* has not uncommonly been found to cause infections such as bacteremia, pneumonia and endocarditis, in immunocompromised patients. Of note, increasingly emerging multidrug-resistant *C. striatum* isolates and outbreaks due to these isolates have been reported. Patients with multiple comorbidities, prior extensive exposure to antibiotics, and/or long-term hospitalization are at risk for developing infections caused by multidrug-resistant *C. striatum*.

Key words: *Corynebacterium striatum*, nosocomial infections, multidrug resistant

從感染防治的未來需求看 黴菌疫苗發展的現況與挑戰

顏佳瑩 潘建雄

國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所

背 景

像病毒和細菌感染一樣，黴菌感染也可能對人類健康造成危害。全球大約有四百萬種不同的黴菌，其中三百種已經確定為人類病原體。即使現在已有抗黴菌藥物可供治療，但根據世界衛生組織的統計，全球每年仍有大約一百五十萬人死於黴菌感染。其中最常見的致病性黴菌有念珠菌 (*Candida*)、麴黴菌 (*Aspergillus*)、白黴菌 (*Mucormycosis*) 和隱球菌 (*Cryptococcus*)。侵襲性念珠菌感染高風險族群通常包括廣效抗生素使用者、免疫低下或器官移植病人、醫院靜脈導管或腹腔手術的患者。侵襲性念珠菌症 (invasive candidiasis) 是院內血流黴菌感染中最常見的一種，而且死亡率可以高達 40% 以上。目前，藥物治療是對抗黴菌疾病的唯一選擇，但是現有的抗黴菌藥物有副作用

與抗藥性的問題，尤其在抗藥性強大的耳念珠菌 (*Candida auris*) 出現後，未來防治黴菌感染會更棘手。所以從長期黴菌感染防治的觀點來看，確實需要研發其他替代療法，如免疫療法。而發展黴菌疫苗是有效降低黴菌感染死亡率的方法之一。

抗黴菌藥物的應用與限制

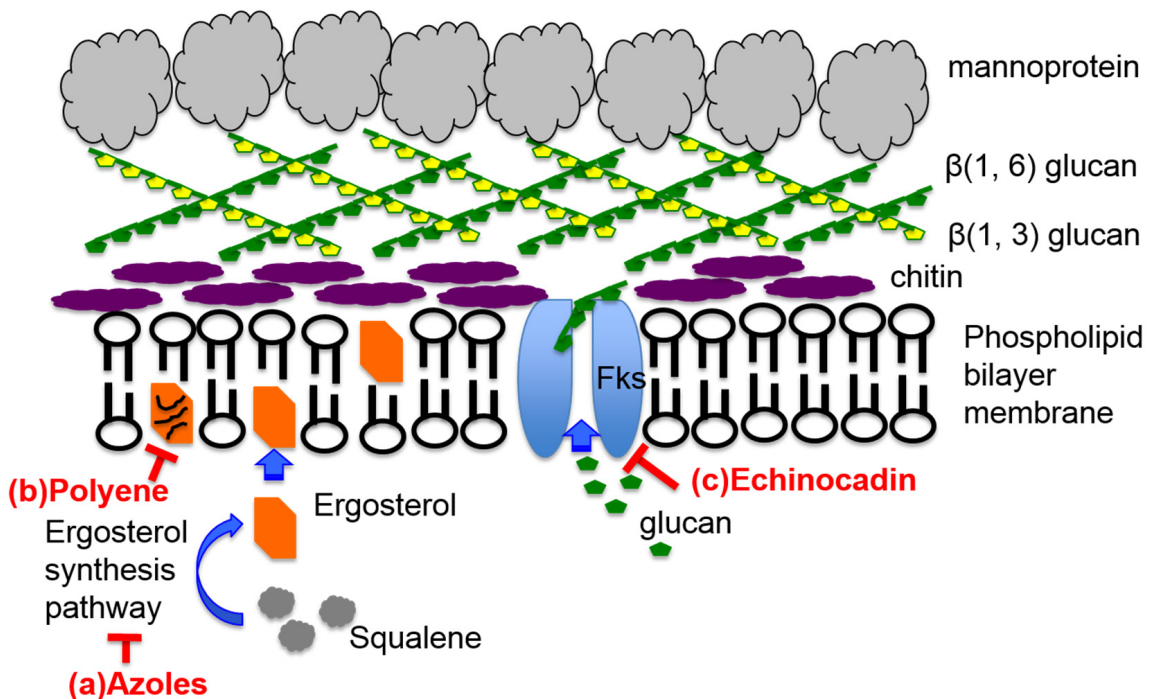
目前處方的三大類抗黴菌藥物是azole類 (fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole)，polyene類 (amphotericin B 和其脂質劑型)，echinocandin類 (anidulafungin, caspofungin, micafungin)，其作用原理都是去破壞黴菌的細胞膜或細胞壁的作用而可抑制黴菌生長，其藥物作用機制說明如圖一。這些抗黴菌藥物的作用範圍狹窄，只對某些黴菌物種有效，並且常常引起副作用如

polyene 的藥物 amphotericin B 常見的副作用就是腎毒性，因此腎功能不全的病人使用上就要更審慎評估 [1]，而 azoles 藥物長期使用下會增加發生肝毒性的機率，且還會有賀爾蒙分泌失調的不良影響 [2]。而 caspofungin 是 echinocandins 類的第一種靜脈注射藥物，也被發現有發燒、頭痛、過敏反應和血管炎的副作用產生 [3]。除了副作用外，抗黴菌藥物的最大問題是抗藥性的產生，抗藥性的菌株常因不恰當使用抗黴菌藥物，例如用量或治療時間不足等，造成的抗藥性增加，或者農漁業使用 azole 類藥物過

度等。開發和使用黴菌疫苗可以幫助減少對藥物的使用，以減緩抗藥性黴菌的形成，被認為是未來預防黴菌感染重症的有力工具。

發展中的黴菌疫苗

在過去數十年間，許多不同的抗黴菌實驗性疫苗已經在動物實驗研究中，但只有少數進行臨床測試。目前的抗黴菌疫苗研發著重於特定的病原菌株，大部分的研究都集中在最常見的致病菌株 - 白色念珠菌 (*Candida albicans*)。白色念珠菌是人體的腸道



圖一 Azoles 和 Polyene 以及 Echinocandins 這三種抗真菌藥物的作用機制。(a) Azoles 經由抑制麥角固醇 (Ergosterol) 在黴菌細胞膜的合成，而可提高細胞滲透性。(b) Polyenes 通過結合麥角固醇，破壞細胞膜並形成孔道。(c) Echinocandins 抑制 1,3-β-d-葡聚糖合成酶 (FKS 1/2)，造成細胞壁的破壞。

共生菌之一，超過 70% 人體內都有白色念珠菌存在，它造成的伺機性感染主要是引起侵襲性念珠菌症及在口腔或生殖道引起黏膜性念珠菌症。而黴菌疫苗主要目標就是增強高風險族群對黴菌抗原的特異性免疫反應，以引發保護性免疫記憶對抗黴菌感染。以白色念珠菌疫苗研究情形來說，目前已有許多研究成果，本文將疫苗分成四大類來做介紹分別是 (1) 減毒活菌疫苗，(2) 重組蛋白疫苗，(3) 糖鏈合物疫苗，以及 (4) 其他的疫苗研發策略。並且依抗原類型的不同整理出念珠菌疫苗的發展如表一。

一、減毒活菌疫苗

一般來說，減毒活疫苗會引起

輕微的副作用，但持久的保護性免疫記憶。大多數現有的病毒疫苗（如黃熱病、麻疹、水痘）和一些細菌疫苗（如 BCG）基本上都是減毒的。念珠菌減毒疫苗也做了許多研發，簡單來說，念珠菌有酵母形態和菌絲形態，其中菌絲形態的較具有致病性 [4]，圖二表示出菌絲型態念珠菌如何由上皮細胞侵入組織到散佈於血液中最後定殖穿透到內皮層的過程。一些缺乏菌絲形態的相對低毒性的念珠菌株（例如 PCA-2、CNC13、RML2U 和 tet-NRG1）在小鼠接受低毒性念珠菌免疫之後可保護小鼠免受隨後的致命全身性感染 [5]。儘管在基礎研究層面有成功的案例，但目前這些候選疫苗沒有進入臨床試驗階段。可能的原

表一 依抗原類型分類的念珠菌疫苗發展

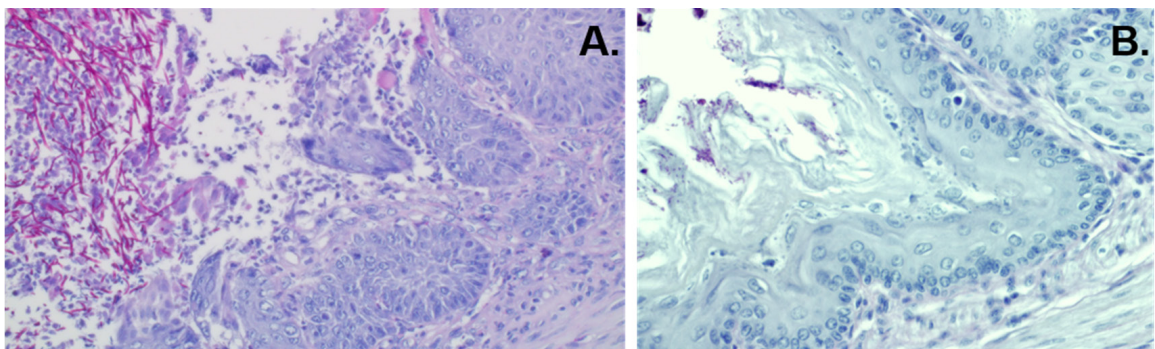
抗原的類型	描述	臨床試驗階段	非念珠菌交叉保護的微生物	文獻出處
減毒活菌	PCA-2		<i>S. aureus</i>	[17]
	cph1D/efg1D			[18]
重組蛋白	Als1p-N			[19]
	NDV-3 (Als3p-N)	Phase I b/2a	<i>S. aureus</i>	[9]
	PEV7 (Sap2p)	Phase I		[13]
	C-terminus of Hsp90 (Mycograb) N-terminus of Hyr1 (rHyr1p-N)		<i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> and <i>C. tropicalis</i>	[20] [21]
糖鏈合物	Lam-CRM197			[22]
	Lam-CRM197 coupled with MF59			[22]
死菌	<i>S. cerevisiae</i> yeast (HKY)		<i>A. fumigatus</i> , <i>C. grubii</i> , and <i>C. posadasii</i>	[23]
胜肽	Fba or peptide Met6 protein			[24]
	mvPC with RS09			[16]

因包括這些菌株的特徵很複雜，而減毒疫苗株在人體的活性及穩定性無法完全控制，且不建议使用活的疫苗菌株接種免疫功能低下的患者。然而，免疫功能低下的患者正是需要疫苗保護的人群，因此應用會受到限制。

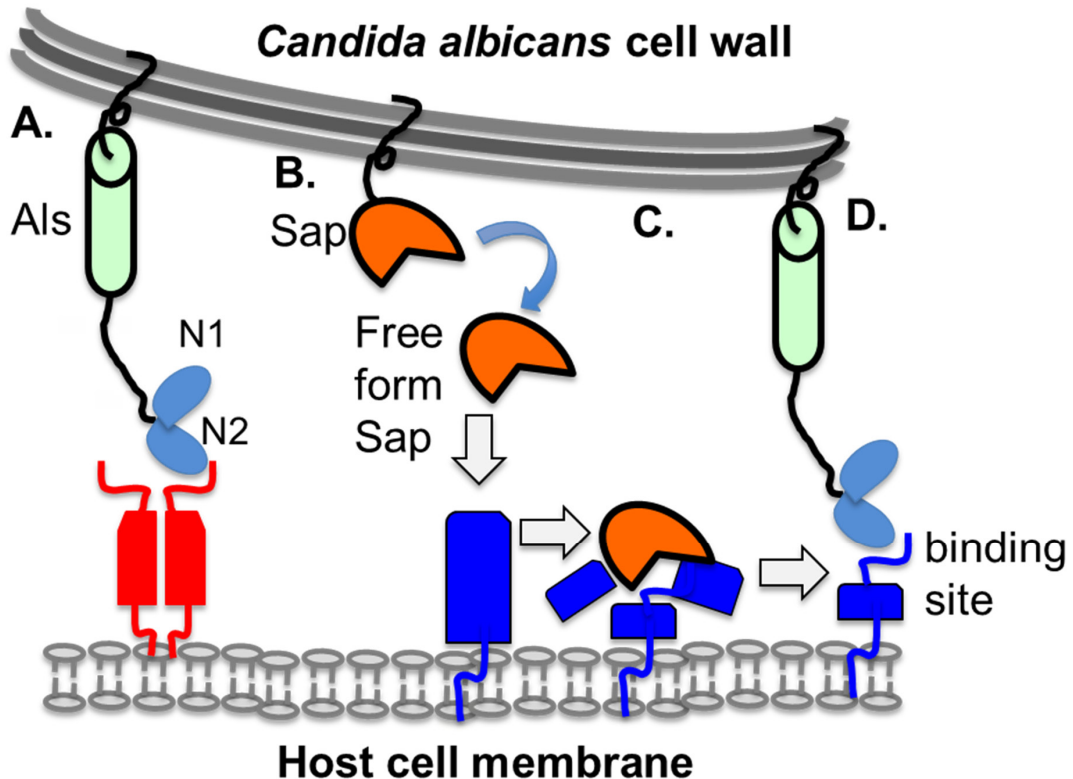
二、重組蛋白

重組蛋白疫苗被認為比活的念珠菌疫苗更安全，因為它們不含任何傳染性。這使得重組蛋白疫苗更適合免疫功能低下的人。通常，這種疫苗策略專注於黴菌表面蛋白質作為抗原，其中 ALS (agglutinin-like sequence) 蛋白和 SAP (secreted aspartyl proteinase) 蛋白在念珠菌黏附及侵入上皮細胞過程中扮演重要角色（圖三）。ALS 蛋白位於菌絲形態的念珠菌表面，目前已有幾種使用 ALS 重組蛋白的疫苗用於對抗侵襲性念珠菌病研究，包括 Als1p 和 Als3p。以 rAls1p-N 為

例，它是只有 Als1p N 端的重組蛋白，從酵母菌表現系統中生產並純化，使用時需加入佐劑。在使用不同劑量的 rAls1p-N 免疫後，再給予致死劑量攻毒後 21 天的存活率有 50-57%，在免疫功能正常和免疫不全的小鼠中都有效 [6]。使用另一種 Als3 蛋白的 N 端片段 (rAls3p-N) 作為疫苗抗原，接種後發現有更強的抗體反應和存活率，比用全長 Als3p 的疫苗更有效 [7]。此外，rAls3p-N 疫苗還有另一個優點，可以同時預防金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 感染，因為 *C. albicans* Als3 的蛋白結構與 *S. aureus* 表面的凝集因子 (clumping factor) 類似 [8]。NDV-3A 疫苗是 rAls3p-N 重組蛋白加上鋁鹽佐劑 (alhydrogel) 配製的，在臨床 I 期試驗中看到了抗體濃度升高 [9]。在臨床二期試驗中，評估此疫苗在女性的復發性黴菌陰道炎 (recurrent



圖二 具有菌絲型態的念珠菌較具有組織侵略性。以會形成菌絲的白色念珠菌株 SC5314 (A) 及不會形成菌絲的 HLC54 突變株 (B) 感染免疫不全小鼠的腸胃道，其胃的組織切片圖顯示，兩種白色念珠菌皆會附著在胃黏膜上皮層，但只有 SC5314 形成菌絲（紫紅色）並穿透和侵入上皮層，最終播散到血液中。



圖三 在白色念珠菌黏附細胞的過程中，Als 蛋白和 Sap 蛋白扮演著重要的角色。Als 蛋白的 N 端區域位於白念珠菌細胞壁外側，會與宿主細胞外基質中的蛋白質結合（A）。當 Sap 蛋白轉變為游離態的 Saps（Free form Sap），它會作用於宿主細胞表面的蛋白質（B），導致宿主細胞表面的蛋白質被降解，從而暴露出它們的 C 末端（C）。這一過程增強了 Als 蛋白引導的細胞黏附過程（D）。

vulvovaginal candidiasis, RVVC) 的免疫治療是有效力的 [10]。在測試 NDV-3A 對 *C. auris* 的保護效力方面，實驗研究顯示疫苗接種的小鼠中形成的抗 Als3 抗體與 *C. auris* 有交叉反應，可阻止生物膜的形成及恢復巨噬細胞的黴菌清除功能 [11]，因此 NDV-3A 是一個非常有潛力的疫苗候選者，可用於預防 *C. albicans* 和 *C. auris* 感染。另一個進入臨床試驗的重組蛋白抗原是 SAP 蛋白。

SAP 是一群 *C. albicans* 的分泌蛋白，有十種 (Sap1-10)，它們在上皮和內皮細胞黏附、入侵以及代謝中扮演重要角色。其中，Sap2 是表達最多的 SAP 蛋白。對大鼠進行重組蛋白 Sap2 的陰道或鼻腔免疫，不管是否加入佐劑，都可使念珠菌陰道感染被消除 [12]。PEV7 疫苗是把部分 Sap2 蛋白抗原 (77-400 個氨基酸) 嵌入到流感病毒囊泡的雙脂層中，實驗中發現它可以有效地防止陰道念珠菌感

染 [13]。進入臨床試驗的 NDV-3 和 PEV7 疫苗是目前最有潛力成功的念珠菌疫苗。

三、醣鏈合物

接合性疫苗 (conjugate vaccine) 是一種將弱抗原與強抗原結合起來的疫苗技術，這樣可以讓免疫系統對弱抗原產生更強烈的反應。將蛋白質與多醣體結合可以幫助免疫系統更容易地識別念珠菌細胞壁醣基部分，從而讓抗體能夠快速識別病原體。例如 lamunarin-CRM conjugation 是一種將從褐藻 *Laminaria digitata* 中提取的 β -葡聚醣（也是念珠菌細胞壁醣基）與免疫原性很強的白喉毒素 CRM197 這種載體蛋白結合起來的共價接合物。研究證明，這種 Lam-CRM 共價接合物對 *C. albicans* 引起的侵襲性和黏膜性感染具有免疫原性和保護作用 [14]，可以作為預防性疫苗使用。然而，這類疫苗目前仍處於研究階段，尚未進入臨床試驗。

四、其他的疫苗研發策略

目前有許多實驗室正在研究其他的疫苗策略。其中，相較於減毒疫苗，死菌疫苗因為其安全性高、製備成本低，成為對抗念珠菌疫苗的候選選項之一。如皮下接種熱殺死的 *S. cerevisiae* 酵母 (HKY) 提供了對 *C. albicans*、*A. fumigatus* 和 *Coccidioides posadasii* 感染的交叉保護 [15]。此外，多肽疫苗是只

帶有抗原蛋白中重要的抗原表位 (epitope)，能引起保護性免疫反應。Tarang 等人篩選了整個念珠菌蛋白質組 (6030 種蛋白質)，並分析潛在的 HLA I 類 / HLA II 類 T 細胞抗原表位和 B 細胞抗原表位，選定了 18 個最有免疫優勢的抗原表位，加上合成的佐劑 (RS09) 形成多肽疫苗 (mvPC)，可增強免疫原性 [16]。雖然尚未有動物或臨床實驗證明此候選疫苗對抗念珠菌病的功效，但是所選的抗原表位與當前使用的 22 種白色念珠菌菌株的序列相似，從而提供更廣的保護能力，因此仍然值得期待。另外，由於現今疫苗技術進步，包括核酸疫苗和微奈米疫苗技術也被應用於黴菌疫苗的研究和開發中。微奈米疫苗技術是將抗原與微米 - 奈米大小的顆粒結合，利用樹狀細胞和巨噬細胞可吞噬微奈米大小顆粒的特性，讓這些細胞吞入抗原後可以進行抗原呈現和活化免疫反應。例如，磷脂酰膽鹼 (phosphatidylcholine) 和膽固醇 (cholesterol) 所合成的脂質體 (liposomes) 等奈米粒子被用來攜帶白色念珠菌中所提取的甘露聚醣 (mannans) [17]，被證實是一種有效的疫苗。此外，也有研究使用不同的微米粒子作為黴菌疫苗的載體，例如聚乙烯醇、聚甲醛、明膠微球和聚乳酸微球等，這些載體能夠提高疫苗的穩定性和生物利用度，從而提高其免疫原性和保護效果。除了抗原和疫苗載體外，佐劑的作用是可進一步激活 T

細胞或 B 細胞，從而增強免疫反應，因此開發奈米或微米態的佐劑可以增強免疫原的抗原性而增強疫苗的免疫反應。此外，現在最熱門的核酸疫苗技術，也可能進一步增強黴菌疫苗的保護效果。

總體來說，目前有多種黴菌疫苗的研發策略，包括活菌疫苗、死菌疫苗、多肽疫苗、重組蛋白疫苗和基因工程疫苗等，並且微奈米技術也被應用於黴菌疫苗的研究和開發中。未來，隨著疫苗技術的不斷發展和完善，相信將會有更多的黴菌疫苗被開發出來，為人類對抗黴菌感染提供更多有效的治療選項。

黴菌疫苗開發的挑戰

由於黴菌感染會侵入並發生在免疫功能低下的個體中，開發一種同樣對健康和免疫功能較弱個體有效的疫苗是非常具有挑戰性的。迄今為止，如何在免疫低下的個體產生足夠的疫苗保護力仍是非常困難的事，這有賴未來疫苗技術的進步。另一個問題是，有些黴菌，如腸道中的白色念珠菌不只是伺機感染的病原菌，它同時也是人類的共生菌，與其他腸道共生菌一起與宿主維持互惠關係，而且在調控腸道細菌平衡扮演重要角色。在這種情況下，在人體接種黴菌疫苗是否會引發體內腸菌相的不平衡而造成不利的影響需要更多的研究來釐清。

參考文獻

- Gallis HA, Drew RH, Pickard WW: Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 1990;12:308-29.
- Benitez LL, Carver PL: Adverse Effects Associated with Long-Term Administration of Azole Antifungal Agents. *Drugs* 2019;79:833-53.
- Kounis NG: Caspofungin-induced fatal complete heart block: Another manifestation of Kounis syndrome. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4:161-2.
- Lo HJ, Kohler JR, DiDomenico B, et al: Nonfilamentous *C. albicans* mutants are avirulent. *Cell* 1997;90:939-49.
- Saville SP, Lazzell AL, Chaturvedi AK, et al: Efficacy of a genetically engineered *Candida albicans* tet-NRG1 strain as an experimental live attenuated vaccine against hematogenously disseminated candidiasis. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16:430-2.
- Ibrahim AS, Spellberg BJ, Avanesian V, et al: The anti-*Candida* vaccine based on the recombinant N-terminal domain of Als1p is broadly active against disseminated candidiasis. *Infect Immun* 2006;74:3039-41.
- Spellberg BJ, Ibrahim AS, Avanesian V, et al: Efficacy of the anti-*Candida* rAls3p-N or rAls1p-N vaccines against disseminated and mucosal candidiasis. *J Infect Dis* 2006;194:256-60.
- Spellberg B, Ibrahim AS, Yeaman MR, et al: The antifungal vaccine derived from the recombinant N terminus of Als3p protects mice against the bacterium *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 2008;76:4574-80.
- Schmidt CS, White CJ, Ibrahim AS, et al: NDV-3, a recombinant alum-adjuvanted vaccine for *Candida* and *Staphylococcus aureus*, is safe and immunogenic in healthy adults. *Vaccine* 2012;30:7594-600.
- Edwards JE, Jr., Schwartz MM, Schmidt CS, et al: A Fungal Immunotherapeutic Vaccine (NDV-3A) for Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis-A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2018;66:1928-36.
- Singh S, Uppuluri P, Mamouei Z, et al: The NDV-3A vaccine protects mice from multidrug resistant *Candida auris* infection. *PLoS Pathog* 2019;15:e1007460.

12. De Bernardis F, Boccanera M, Adriani D, et al: Intravaginal and intranasal immunizations are equally effective in inducing vaginal antibodies and conferring protection against vaginal candidiasis. *Infect Immun* 2002;70:2725-9.
13. De Bernardis F, Amacker M, Arancia S, et al: A virosomal vaccine against candidal vaginitis: immunogenicity, efficacy and safety profile in animal models. *Vaccine* 2012;30:4490-8.
14. Torosantucci A, Bromuro C, Chiani P, et al: A novel glyco-conjugate vaccine against fungal pathogens. *J Exp Med* 2005;202:597-606.
15. Stevens DA, Clemons KV, Liu M: Developing a vaccine against aspergillosis. *Med Mycol* 2011;49:170-6.
16. Tarang S, Keshewani V, LaTendresse B, et al: In silico design of a multivalent vaccine against candida albicans. *Sci Rep* 2020;10:1066.
17. Han Y, Cutler JE: Antibody response that protects against disseminated candidiasis. *Infect Immun* 1995;63:2714-9.
18. Bistoni F, Vecchiarelli A, Cenci E, et al: Evidence for macrophage-mediated protection against lethal *Candida albicans* infection. *Infect Immun* 1986;51:668-74.
19. Yang YL, Wang CW, Chen CT, et al: Non-lethal *Candida albicans* cph1/cph1 efg1/efg1 mutant partially protects mice from systemic infections by lethal wild-type cells. *Mycol Res* 2009;113:388-90.
20. Matthews R, Burnie J: Cloning of a DNA sequence encoding a major fragment of the 47 kilodalton stress protein homologue of *Candida albicans*. *FEMS Microbiol Lett* 1989;51:25-30.
21. Luo G, Ibrahim AS, French SW, et al: Active and passive immunization with rHyr1p-N protects mice against hematogenously disseminated candidiasis. *PLoS One* 2011;6:e25909.
22. Wang XJ, Sui X, Yan L, et al: Vaccines in the treatment of invasive candidiasis. *Virulence* 2015;6:309-15.
23. Capilla J, Clemons KV, Liu M, et al: *Saccharomyces cerevisiae* as a vaccine against coccidioidomycosis. *Vaccine* 2009;27:3662-8.
24. Xin H, Glee P, Adams A, et al: Design of a mimotope-peptide based double epitope vaccine against disseminated candidiasis. *Vaccine* 2019;37:2430-8.
25. Estela RB, Rosa Isela AS, Karina CP: Molecular mechanisms of resistance to antifungals in *Candida albicans*. *Infect Dis* 2021. doi: 10.5772/intechopen.96346.
26. Gow NA, van de Veerdonk FL, Brown AJ, et al: *Candida albicans* morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. *Nat Rev Microbiol* 2011;10:112-22.
27. Salgado PS, Yan R, Taylor JD, et al: Structural basis for the broad specificity to host-cell ligands by the pathogenic fungus *Candida albicans*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:15775-9.

罕見念珠菌感染之概況（上）

林巧梅 陳玉蓮 曾國鑒 謝禮雲 羅秀容

國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所台灣黴菌實驗中心

前 言

人類黴菌感染 (fungal infections) 所造成的死亡有日益增加的趨勢，其確實的病例數如冰山一角，遠遠高於所發表的案例，根據 Brendan R Jackson 的統計研究顯示，2019 年在美國的黴菌感染所造成的死亡病例為發表病例數的 5 倍，所衍生出來的醫療費用更是高達 243 億美元 [1]。念珠菌種 (*Candida species*) 是主要黴菌感染的來源，常見於引起皮膚黏膜淺層感染以及念珠菌血症 (Candidemia) 的感染，並且和高發病率 (morbidity rate) 以及高死亡率 (mortality rate) 密切相關。目前以白色念珠菌 (*Candida albicans*) 為念珠菌中最常見的致病菌種，然而，黴菌感染逐漸從白色念珠菌轉換為非白色念珠菌的念珠菌種 (NCAC: non-*Candida albicans Candida species*) - 如：光滑念珠菌 (*Candida glabrata*)、近平滑念珠菌 (*Candida parapsilosis*)、熱帶念珠

菌 (*Candida tropicalis*) 以及克魯斯念珠菌 (*Candida krusei*) 的感染。更令人擔憂的是，近十年來，更為罕見的念珠菌種也正逐年增加中。因此，針對罕見非白色念珠菌感染的診斷、鑑定及治療顯得日益重要。

罕見非白色念珠菌之感染、治療及抗藥性

本篇概況是根據 Kumar 等人發表於 2022 年，檢索 2011 到 2021 年間美國國家衛生研究院文獻資料庫 (NIH, PubMed)，收集有關罕見非白色念珠菌感染的相關文獻，其中，*Candida kefyr* 所佔的比例最高 (30.15%)，接序為 *Candida rugosa* (22.91%)、*Candida inconspicua* (7.84%)、*Candida lusitanae* (7.49%)、*Candida lipolytica* (7.19%)、*Candida famata* (5.51%)、*Candida pararugosa* (4.05%)、*Candida norvegensis* (3.83%)、*Candida*

guilliermondii (3.23%)、*Candida africana* (2.58%)、*Candida nivariensis* (2.37%)、*Candida bracarensis* (1.51%)、*Candida blankii* (0.52%)、*Candida intermedia* (0.34%)、*Candida pelliculosa* (0.3%) 及 *Candida pulcherrima* (0.17%) 等 [2]，本篇將先針對致病比例較高的 8 株罕見非白色念珠菌之感染、治療及其抗藥性概況依序加以說明，其餘 8 株會在「罕見念珠菌感染之概況（下）」中介紹。

另外，雖然一些菌株目前已不屬於念珠菌屬 [3]，因為臨床上，念珠菌屬很容易與致病關係扣合，所以，仍然有許多相關文獻以念珠菌屬舊名發表，因此，本篇仍以念珠菌屬舊名敘述，新規則下的新命名，則標註在子標題後方的括號中。

一、*Candida kefyr* (新命名：*Kluyveromyces marxianus* 或 *Candida pseudotropicalis*)

Candida kefyr 是一種新興且不常見的非白色念珠菌的念珠菌種，近年來造成越來越頻繁的感染，與感染白色念珠菌的患者相比，感染 *C. kefyr* 的患者在加護病房的存活率明顯較低。其病原體可透過組織學、聚合酶連鎖反應 (PCR) 和 DNA 定序進行鑑定。其可能造成表皮感染及全身性感染。在近期的監測研究報告指出，雖然大多數 *C. kefyr* 分離株是對黴菌用藥敏感的，但已有對抗黴

菌用藥如：兩性黴素 B (amphotericin B)、伊曲康唑 (itraconazole)、伏立康唑 (voriconazole)、泊沙康唑 (posaconazole)、氟康唑 (fluconazole)、卡泊芬淨 (casposfungin)、米卡芬淨 (micafungin) 以及助黴飛 (anidulafungin) 的抗藥性菌株出現。值得一提的是，美國約翰霍普金斯醫院針對 2004-2010 年間的血液惡性腫瘤 (hematologic malignancies) 病人進行的一項回溯性研究中發現，在 83 名患者中有 8 名患者 (9.6%) 患有侵入性念珠菌疾病 (invasive candidiasis)，並在 2009 年之後，*candida kefyr* 定殖 (colonization) 和念珠菌血症的年發病率有顯著增加的情形 [4]。此外，已有多項研究證實 *C. kefyr* 的定殖現象及感染率具有明顯的夏季季節性，這可能是夏季月份冷鏈不當，導致乳製品污染率較高，因此可知飲食習慣也可能是造成 *C. kefyr* 定殖的風險之一。在 2018 年的相關研究指出，傳統針對生物膜活性黴菌用藥 (兩性黴素 B、棘白菌素 (echinocandins)) 對 *C. kefyr* 懸浮細胞 (planktonic cells) 和生物膜 (biofilm) 均表現出良好的活性 [5]。雖然針對 *C. kefyr* 的最佳治療方法尚未明確，且使用氟康唑需較高劑量及較長用藥時間，因此，目前的治療仍可以兩性黴素 B、棘白菌素類及唑類 (azole) 藥物為主。

二、*Candida rugosa* (新命名： *Diutina rugosa*)

在 1985 年前，尚未有 *C. rugosa* 感染危害的相關報導。然而，隨著耐斯菌素 (nystatin) 的廣泛使用，*Candida rugosa* 所造成的念珠菌感染也開始隨之增加。1994 年一篇在美國洛杉磯南加州醫療中心的回溯性研究 (1984-1991 年) 顯示 15 例使用耐斯菌素的燒燙傷病患，其念珠菌血症是由 *C. rugosa* 所造成，而這些病患的分離菌株，均對耐斯菌素有抗藥性，並且對兩性黴素 B、氟康唑的敏感性降低 [6]。2003 年另一篇來自巴西的回溯性研究 (1991-1992 年) 顯示，6 例來自同一間醫學中心的病人感染了 *C. rugosa*，造成念珠菌血症，6 名患者均接受過侵入性治療，包括中央靜脈導管放置、手術以及血液透析。最後造成 5 名患者死亡，其中 4 例在發病前曾接受兩性黴素 B 治療 [7]。多篇研究顯示 *C. rugosa* 可能與使用受到污染的導管有關，因此，經常造成院內機構的感染。另外，也有文獻指出 *C. rugosa* 可能對多烯類 (polyenes) 以及氟康唑具抗藥性，除了上述文獻之外，有關 *C. rugosa* 的流行病學以及其抗黴菌藥物感受性等資訊，目前所知仍然有限。

三、*Candida inconspicua* (新命名： *Pichia cactophila*)

Candida inconspicua 於 1952 年被鑑定出來，當時稱為 *Torulopsis*

inconspicua，在全球，雖然其發病率非常罕見，然而一篇「全球抗黴菌監控研究」的報導指出其感染病例從 1997-2000 年的 9 例到 2001-2004 年的 276 例，增加了 10 倍以上 [8]。臨床上，*Candida inconspicua* 造成的感染多發生在歐洲，較常在愛滋病患之骨髓炎、口咽部位之念珠菌症以及血液腫瘤病人之念珠菌血症中被發現，主要以免疫功能不全患者為主。*Candida inconspicua* 已有好幾篇論文報導其對唑類藥物具有抗藥性，但對其他抗黴菌藥物，如：棘白菌素類和兩性黴素 B 仍具敏感性，因此目前治療以棘白菌素類為首選。*Candida inconspicua* 在鑑定上有時仍會被誤判為 *C. norvegensis*，儘管相關報導不多，*Candida inconspicua* 仍值得關切。

四、*Candida lusitaniae* (新命名： *Clavispora lusitaniae*)

在 2002 年所發表的文獻指出，約有 0.2-9.4% 從無菌部位分離到的念珠菌是 *C. lusitaniae* [9]。檢測對兩性黴素 B 的抗藥性對於治療 *C. lusitaniae* 相關感染至關重要。根據歐洲抗微生物藥敏試驗委員會 (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; EUCAST) 指南，任何念珠菌屬對兩性黴素 B 的最低抑菌濃度 (Minimum Inhibitory Concentration; MIC) 大於 1 毫克 / 公升則被視為具有抗藥性，近期研究指出，98% 從血液得到的 *C.*

lusitaniae 分離株對兩性黴素 B (最低抑菌濃度範圍為 0.313-0.625 毫克 / 公升) 具敏感性, 96% 對氟康唑也是具敏感性 [10]。

另有研究發現, 在使用抗黴菌藥物之前所收集的臨床分離株便具有顯著對兩性黴素 B 的抗藥性, 但也有研究指出對兩性黴素 B 的抗藥性來自治療時使用兩性黴素 B 的結果, 這些文獻顯示出 *C. lusitaniae* 對兩性黴素 B 敏感性和抗藥性之間的多變性。經推測, 可能與麥角固醇生物合成途徑 (ergosterol biosynthetic pathway) 的突變有關, 直接影響基因表達, 因而造成 *C. lusitaniae* 產生對藥物可以是敏感性或抗藥性之間的轉變 [11]。

五、*Candida lipolytica* (新命名：*Yarrowia lipolytica*)

Candida lipolytica 廣泛存在於環境中, 也存在於肉類和奶製品中, 偶爾會在無症狀人類的糞便、口咽拭子、痰液和皮膚拭子中發現。另外利用其獨特生理和生化特性, 常被廣泛應用於食品、洗滌劑及醫藥領域。*Candida lipolytica* 曾經被視為低毒力性菌株, 但現在被認為與導管相關的化膿性血栓靜脈炎 (catheter-related suppurative thrombophlebitis) 及需要長期治療的免疫功能低下者或病危患者所罹患黴菌菌血症 (fungemia) 有關, 其他還包括非導管相關性菌血症、外傷性眼部感染和急性加重的慢

性鼻竇炎等臨床病症。

大多數關於 *C. lipolytica* 感染的研究都是單一病例報告或短期病例研究, Trabelsi 等人於 2015 年發表的回溯性研究, 收集在北非突尼西亞 2012 -2014 年間加護病房的 55 例 *C. lipolytica* 菌血症病例中, 發現廣效型抗生素 (Broad-spectrum antibiotic) (100%) 治療、導尿 (96%) 和加護病房住院時間延長 (91%) 是主要危險因素, 治療方式為靜脈注射兩性黴素 B (58.2%)、氟康唑 (45.4%) 和 / 或去除導管 (69%) [12]。其後 Zhao 等人發表針對 2009-2012 年在中國收集到的 13 個病例所進行的流行病學和臨床特徵的研究, 顯示其分離株對氟康唑有高的最低抑菌濃度, 但對伏立康唑、兩性黴素 B 以及棘白菌素類的最低抑菌濃度均較低, 另外也指出仍需建立標準化檢測流程以了解 *C. lipolytica* 的藥物感受性, 以利有效的臨床治療 [13]。

六、*Candida famata* (新命名：*Debaryomyces hansenii*)

Candida famata 存在於食物、海洋和陸地環境中, 之前極為罕見但現今被認為是造成人類念珠菌病的潛在新興病原體。2018 年發表的文獻指出, 8 名罹患 *C. famata* 念珠菌病的患者, 對氟康唑呈現較高的最低抑菌濃度 (4-32 毫克 / 公升), 但對泊沙康唑及卡泊芬淨仍具敏感性 [14]。另有報導指出有 2 名使用中心靜脈導管

的住院患者，其體內的 *C. famata* 分離株對唑類和棘白菌素類藥物的敏感性降低，而後使用脂質型兩性黴素 B 治癒 [15]。另一病例報導指出，*Candida famata* 造成一位多外傷但免疫功能正常的年輕男性患者發生感染性休克，但在使用兩性黴素 B 治療後康復 [16]。總結為數不多的病例報導，需建立 *C. famata* 的常規抗黴菌藥敏試驗，以達成最佳的抗黴菌治療。

七、*Candida pararugosa* (新命名：*Wickerhamiella pararugosa*)

Candida pararugosa 於 1978 年首次自人體糞便培養出來，當時被認為是對人體無害的腸胃道共生菌。2017 年美國北卡羅萊納州一名 39 歲女性病患接受腹腔手術後因傷口感染引發壞死性筋膜炎，並且引發敗血症，從其血液當中分離出 *C. pararugosa*，以抗黴菌藥物米卡芬淨治療之下改善了該病患的臨床症狀，儘管無法確認其引發敗血症的原因是念珠菌血症還是壞死性筋膜炎或者是兩者，此為首次從成人血液中分離培養出 *C. pararugosa* 的文獻報導 [17]。根據近幾年的文獻指出，*Candida pararugosa* 已成為導致侵入性黴菌感染之病原菌，為一新興之罕見病原菌。

有關 *C. pararugosa* 感染症的鑑定、抗黴菌藥物感受性測試、臨床意義以及治療方式等各方面相關的文獻

發表正在全世界逐漸增加，顯示 *C. pararugosa* 的發病率正在逐年上升中。2021 年在義大利發表的一篇病例報告顯示，一位 61 歲罹患第四期轉移性葉狀乳癌的婦人，在放置中心靜脈導管接受化學治療的過程當中，血液的葡聚醣 (glucan) 含量上升，並且培養出 *C. pararugosa*，其對氟康唑感受性測試結果呈現較低的最低抑菌濃度 (2 毫克 / 公升)。儘管隨後接受了氟康唑治療 (第一天口服 800 毫克，接著每天 400 毫克持續兩周)，最後該名病患仍然死於癌症 [18]。

一篇在希臘一家大型小兒專科醫院的回溯性研究 (2008-2020 年) 中，從 33 個遭受侵入性黴菌感染的新生兒之中央導管、腹膜、胸膜、血液以及心包膜液等組織中分離出 14 株罕見念珠菌，藉由傳統、分子以及 MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight) 質譜儀等方式鑑定出 *C. pararugosa*，並且根據臨床與實驗室標準協會 (Clinical and Laboratory Standards Institutes, CLSI) 原則進行抗黴菌藥物感受性測試。可惜此篇研究僅侷限於一間機構，一些臨床因素及結果並沒有被清楚記載於病歷當中，缺乏正式的判定方式以及治療準則 [19]。

八、*Candida norvegensis* (新命名：*Pichia norvegensis*)

Candida norvegensis 於 1954 年在挪威的三名氣喘患者的痰液中被

分離鑑定出來。而後，1990年，丹麥一名腎臟移植患者，因為腹膜透析引發之腹膜炎，被分離鑑定為 *C. norvegensis* 的感染，儘管給予了兩性黴素 B 以及弗路欣 (flucytosine) 的治療，該名病患最終仍以死亡告終，此為第一例 *C. norvegensis* 感染造成黴菌菌血症的報導 [20]。此後只有少數在癌症或愛滋病患者的感染病例被零星報導。然而，在過去十年間，其分離率增加 5-10 倍。*Candida norvegensis* 的分離株當中，已顯示 41% 對氟康唑具抗藥性，92% 對伏立康唑具敏感性。然而，近來也發現越來越多分離株對伏立康唑具抗藥性。另外，也有文獻指出其對棘白菌素類藥物是敏感性的。目前兩性黴素 B 被認為是 *C. norvegensis* 感染的首選治療藥物，但在實體器官移植的患者中，其使用劑量因其藥物毒性而受限，治療效果大打折扣。

結 論

黴菌菌血症是一種血液中感染黴菌的疾病，有相當高的致死率 [1]。一般使用侵入性導管或廣效型抗生素、免疫功能低下以及長期住在加護病房之病患，容易感染黴菌性菌血症。

念珠菌種是主要引起黴菌菌血症的病原體，近十年文獻指出，已經有一些罕見念珠菌菌株具有抗黴菌藥物的特徵，特別是針對唑類藥物，除

此之外，具有多烯類和棘白菌素類藥物抗藥性的菌株也正與日俱增，由此可見罕見念珠菌所造成的黴菌菌血症更是不容小覷。本文概述了 8 株罕見非白色念珠菌 *C. kefyr*、*C. rugosa*、*C. inconspicua*、*C. lusitaniae*、*C. lipolytica*、*C. famata*、*C. pararugosa* 以及 *C. norvegensis* 在全球感染、治療及其抗藥性之現況。

根據歷年來台灣黴菌抗藥性監測計畫顯示，造成人類念珠菌的感染以白色念珠菌為最大宗，其次是光滑念珠菌、熱帶念珠菌及近平滑念珠菌等非白色念珠菌，其餘的一小部份比例則是罕見念珠菌的感染 [21]。其中統計 1999 到 2018 年台灣黴菌抗藥性監測計畫中收集自台灣各地區醫院的 6,227 株致病念珠菌菌株中，此 8 株罕見念珠菌菌株所佔總株數的比例依序分別為 *C. lusitaniae* (0.37%)、*C. norvegensis* (0.13%)、*C. famata* (0.08%)、*C. rugosa* (0.05%)、*C. pararugosa* (0.02%)、*C. lipolytica* (0.02%)，而在監測計畫收案期間，沒有檢測到 *C. kefyr* 及 *C. inconspicua*。

由於新興的念珠菌種仍持續不斷地出現，因此定期監測並了解其發生頻率、地理分佈和對藥物的感受性是必要的。另外，更為罕見之念珠菌分別為：*C. guilliermondii*、*C. africana*、*C. nivariensis*、*C. bracarensis*、*C. blankii*、*C. intermedia*、*C. pelliculosa* 及 *C. pulcherrima* 將在下期繼續論述之。

參考文獻

- Benedict K, Whitham HK, Jackson BR: Economic Burden of Fungal Diseases in the United States. *Open Forum Infect Dis* 2022;23:9:ofac097.
- Kumar S, Kumar A, Roudbary M, et al: Overview on the infections related to rare Candida Species. *Pathogens* 2022;11:963-1007.
- Borman AM, Johnson EM: Name changes for fungi of medical importance, 2018 to 2019. *J Clin Microbiol* 2021;59:e01811-20.
- Dufresne SF, Marr KA, Sydnor E, et al: Epidemiology of Candida kefyr in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 2014; 52:1830-7.
- Nagy F, Bozó A, Tóth Z, et al: In vitro antifungal susceptibility patterns of planktonic and sessile Candida kefyr clinical isolates. *Med Mycol* 2018; 56:493-500.
- Dubé MP, Heseltine PN, Rinaldi MG, et al: Fungemia and colonization with nystatin-resistant Candida rugosa in a burn unit. *Clin Infect Dis* 1994; 18:77-82.
- Colombo AL, Melo AS, Crespo Rosas RF, et al: Outbreak of Candida rugosa candidemia: an emerging pathogen that may be refractory to amphotericin B therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;46:253-7.
- Mixão V, Hansen AP, Saus E, et al: Whole-Genome sequencing of the opportunistic yeast pathogen Candida inconspicua uncovers its hybrid origin. *Front Genet* 2019;10:383.
- Viudes A, Pemán J, Cantón E, et al: Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:767-74.
- Peyron F, Favel A, Michel-Nguyen A, et al: Improved detection of amphotericin B-resistant isolates of Candida lusitanae by Etest. *J Clin Microbiol* 2001;39:339-42.
- Rodrigues CF, Henriques M: Liposomal and deoxycholate amphotericin B formulations: Effectiveness against biofilm infections of Candida spp. *Pathogens* 2017;6:62.
- Trabelsi H, Chtara K, Khemakhem N, et al: Fungemia caused by Yarrowia lipolytica. *Mycopathologia*. 2015;179:437-45.
- Zhao Y, Chan JF, Tsang CC, et al: Clinical characteristics, laboratory identification, and in vitro antifungal susceptibility of Yarrowia (Candida) lipolytica isolates causing fungemia: A multicenter, prospective surveillance study. *J Clin Microbiol*. 2015;53:3639-45.
- Diba K, Makhdoomi K, Nasri E, et al: Emerging Candida species isolated from renal transplant recipients: Species distribution and susceptibility profiles. *Microb Pathog* 2018;125:240-5.
- Beyda ND, Lewis RE, Garey KW: Echinocandin resistance in Candida species: mechanisms of reduced susceptibility and therapeutic approaches. *Ann Pharmacother*. 2012;46:1086-96.
- Karapetsa M, Tsolaki V, Arabatzis M, et al: Septic shock due to Candida famata (Debaryomyces hansenii) candidemia in an ICU immunocompetent trauma-patient. *J Infect Public Health*. 2019;12:594-7.
- El Helou G, Palavecino E: Candida pararugosa: First reported bloodstream infection in an adult. *Cureus* 2017;9:e1283.
- Piatti G, Feltrin S, Fellini E, et al: Catheter-related sepsis by Candida pararugosa in an adult patient under chemotherapy regimen. *Case Rep Infect Dis* 2021;2021:8858157.
- Noni M, Stathi A, Velegraki A, et al: Rare invasive yeast infections in Greek neonates and children, a retrospective 12-year study. *J Fungi (Basel)*. 2020;6:194. doi: 10.3390/jof6040194. PMID: 32998455; PMCID: PMC7711555.
- Nielsen H, Stenderup J, Bruun B, et al: Candida norvegensis peritonitis and invasive disease in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol*. 1990;28:1664-5.
- Zhou ZL, Tseng KY, Chen YZ, et al: Genetic relatedness among azole-resistant Candida tropicalis clinical strains in Taiwan from 2014 to 2018. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;59:106592.

2019~2021 年美國耳念珠菌傳播惡化

【國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所台灣黴菌實驗中心
謝禮雲 / 蔡德君 / 鍾佩蓉 / 陳玉蓮 / 陳盈之 / 羅秀容 摘評】

耳念珠菌 (*Candida auris*) 是一種新興黴菌，可以定殖於皮膚並引起侵襲性感染。2009 年首次從日本患者的外耳道分離出來，美國第一個病例發生於 2013 年，Vallabhaneni 等人於 2016 年進行了回溯性報告，報告發表後耳念珠菌的感染傳播現象便一直在美國蔓延。耳念珠菌被美國疾病管制暨預防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 評為“緊急威脅”的原因有三：具有多重抗藥性、容易在健康照顧機構中傳播、被感染患者具有高死亡率，以上三點顯示耳念珠菌對人體可造成嚴重侵襲性感染。

目前美國已有超過一半以上的州檢測到耳念珠菌，根據病例分析顯示，耳念珠菌的病例分布大多是在醫療保健機構內部或機構之間進行傳播，而傳染途徑可能是透過病人與病人之間的傳播，耳念珠菌感染的好發地點大多為高危急症後急性護理機構 (high-acuity post-acute care facility)，特別是長期急性護理醫院 (LTACH) 和呼吸器配備與技術專業的護理機

構。耳念珠菌感染的危險因素與其他念珠菌屬侵入性感染的危險因素相似，包括使用中心靜脈導管、接受機械通氣…等留置性裝置，以及近年來廣效型抗生素與抗黴菌藥物的廣泛使用。根據美國 2019 ~ 2021 年耳念珠菌流行病學的研究及調查，近年來多重抗藥性菌種 (multidrug-resistant organisms, MDROs) 在照護中心的感染率有增加之趨勢。

作者在 2016 年進行一項回溯性報告，統計了從美國第一個病例發生 (2013 年) 到 2021 年 12 月 31 日這段期間所調查的耳念珠菌臨床病例和篩檢個案。臨床病例是在常規醫療照護過程中收集的耳念珠菌陽性檢體 (例如血液或尿液) 的病例，而篩檢個案是在定殖篩檢期間收集經皮膚拭子篩檢為耳念珠菌陽性的個案。自 2019 年起美國各州耳念珠菌陽性的臨床病例皆需向 CDC 通報，然而目前篩檢個案尚未規定各州皆須通報，也未統一進行篩檢，因此實際上的耳念珠菌感染病例可能被低估。

根據流行病學的重要性，美國

CDC 抗微生物抗藥性實驗室網路 (Antimicrobial Resistance Laboratory Network, AR Lab Network) 針對大多數臨床耳念珠菌分離株和一部分篩檢分離株進行抗黴菌藥敏試驗。評估耳念珠菌分離株對唑類 (azoles, 如: fluconazole)、多烯類 (polyenes, 如: amphotericin B) 和棘白菌素類 (echinocandin, 如: anidulafungin、micafungin) 藥物的感受性。由於耳念珠菌之特異敏感性尚未有統一的判斷標準, 因此該分析使用美國 CDC 定義的判讀準則。只要對其中一種 echinocandin 具有抗藥的分離株都被認為對該類藥物具有抗藥性。對這 3 種抗黴菌藥物均具有抗藥性的分離株被認為具有泛抗藥性 (pan-resistant; 對市場上所有能提供的抗生素產生抗藥性者, 稱之泛抗藥性)。

至 2021 年 12 月 31 日止, 美國報導耳念珠菌臨床病例與篩檢個案分別為 3270 例與 7413 例。在忽略篩檢率差異的情況下, 統計每年臨床案例數, 從 2016 年的 53 例, 至 2018 年增加到 330 例, 往後 2019、2020 及 2021 年分別上升 44% (476 例)、59% (756 例) 及 95% (1471 例)。篩檢個案每年也有逐漸增加的趨勢, 2020 年較去年增加 21%, 至 2021 年增加 209% (4041 例)。分析美國 CDC 抗微生物抗藥性實驗室網路進行耳念珠菌定殖篩檢測試的次數顯示, 定殖篩檢次數自 2019 年篩檢 19756 人次至 2021 年篩檢超過 40000

人次, 篩檢次數快速成長的原因為陸續在新的地區發現耳念珠菌病例, 促使這些地區的衛生部門進行擴大篩檢與加強應對能力, 因此總篩檢量高於往年, 而篩檢陽性率則保保持在每年 8% 左右。

研究發現耳念珠菌的地理分布也逐年增加, 2013~2021 年期間在美國 29 個州篩檢出耳念珠菌病例, 其中 2020 年增加的地區最多 (n=8)。進一步調查耳念珠菌對 azoles 及 amphotericin B 和 echinocandin 類藥物感受性, 調查指出 2020 年抗微生物抗藥性實驗室網路收集的分離株中有 86% 對 azoles 類藥物及 26% 對 amphotericin B 藥物具抗藥性。耳念珠菌進化枝 I、III、IV 對 azoles 類藥物具有抗藥性, 然而不同的進化枝所在的區域及抗藥比率會有所不同, 位於東北地區主要為進化枝 I (最初在南亞發現)、位於東南部和西部主要為進化枝 III (最初在非洲發現), 而在大西洋中部和山區主要為進化枝 I 和進化枝 III, 這些不同區域的分離株, 大部份都對 azoles 類藥物具有抗藥性 (>90%); 而進化枝 IV 大部份位於中西部, 其菌株對 azoles 類藥物大多呈現敏感性 (僅 11% 呈抗藥性)。耳念珠菌對 amphotericin B 也有相似區域性趨勢, 有 85% 中大西洋分離株和 45% 東北分離株具抗藥性, 東南部分離株抗藥性佔 5%, 中西部、山區和西部地區則不到 5%。中部地區幾乎沒有抗藥分離株被報導。由此

可知，不同進化枝各有流行的地區，即使是相同的進化枝對藥物感受性也因地區不同而所差異。

儘管直至目前為止所有分離株中僅 <5% 菌株對 echinocandin 呈現抗藥性，然而 2021 年對 echinocandin 具有抗性和泛抗藥性的菌株數量略微增加，亦為不容忽視的隱憂。2020 以前感染具泛抗藥性及抗 echinocandin 菌株患者僅 4 例和 6 例。調查發現這些患者是在接受 echinocandin 治療期間產生了抗藥性，且近期沒有已知的國內或國外旅行記錄及健康醫療照護史。這說明抗藥性是由抗黴菌壓力引起的，而不是透過人與人之間的傳播所產生的抗藥性。然而，2020 及 2021 年檢測到對菌株具泛抗藥性和 echinocandin 抗藥性的患者，分別為 6 例、3 例與 7 例、19 例。2021 年經流行病學調查確定了 2 例分別對 echinocandin 具抗藥性和泛抗藥性耳念珠菌的爆發，患者具有共同醫療保健暴露且之前未使用過 echinocandin，這是美國首例因醫療保健而傳播的 echinocandin 抗藥性耳念珠菌。這些病例的發生突顯了監測耳念珠菌的重要性、謹慎使用抗黴菌藥的必要性以及對所有臨床分離株進行藥敏試驗的即時性。

近年來，美國的耳念珠菌病例和傳播持續增加，不僅在已知的傳播地區，並且在先前傳播較少和沒有病例的地區也陸續出現。美國並不是近年來唯一出現顯著增長的國家，其他國

家自 2020 年以來出現了更多的病例或首例病例或疫情，如：土耳其、巴西、墨西哥與黎巴嫩等。耳念珠菌是一種持續的健康威脅，在公共衛生和醫療保健機構感染預防控制 (infection prevention and control, IPC) 能力有限的情況下，當這些資源轉移到其他威脅（例如：COVID-19 大流行）時，MDROs 的監測和預防會面臨進一步的挑戰。2021 年土耳其的研究報告中顯示，在嚴重的 COVID-19 患者或免疫功能低下的個體中，會使侵襲性黴菌感染的發病率增加，這可能導致嚴重的併發症和死亡。要有效減少耳念珠菌的傳播，需投入更多資金以改善病例檢測和感染控制，特別是在長期護理機構中，雖然在檢測到耳念珠菌後有針對性地改進 IPC 措施以減少傳播，但積極的執行高品質的 IPC 措施才是最有效的方法，耳念珠菌的傳播促使大家重新關注公共衛生基礎問題，以預防疾病和挽救生命的動力。除了藉由監測、篩檢和感染控制來遏制 MDRO 外，還需要新的工具，例如更快和更容易獲得的定殖測試、改進消毒方法，提高抗黴菌藥敏試驗的能力以及新的抗黴菌藥物，以做好對未來流行病的準備。

【譯者評】綜合美國 CDC 與台灣《感染控制雜誌》資料，耳念珠菌可能會引起血流、傷口、耳朵感染。若該菌進入血液中，就可能進一步擴散全身，導致嚴重侵襲性感染，影響血液、心臟、腦部、眼睛、骨骼等身

體其他部位。耳念珠菌感染以菌血症最為常見，但腹腔內、泌尿道、皮膚與軟組織、肺部感染等部位也有感染的可能性。會出現的症狀則包括：發燒、冷顫、流汗、低血壓、疼痛及疲勞 [2,3]。疾管署副署長羅一鈞表示，我國曾有檢出 3 例個案皆無特殊抗藥性，其中 2 例屬於輕症，並表示加護病房、使用呼吸器、洗腎患者等較易受到感染，因耳念珠菌屬非法定傳染病，且國內尚未發現多重抗藥耳念珠菌，評估未增加風險、會持續跟醫院合作來進行監測。而根據本實驗室之台灣黴菌抗藥性偵測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance of Yeasts, TSARY) 於 1999、2002、2006、2010、2014、2018、2022 所

收集的菌株中，並未偵測到耳念珠菌。耳念珠菌與念珠菌屬的其他物種不同，它難以識別、對抗黴菌藥具有多重耐藥性，並且可以在醫院環境中持續存在也容易在患者中傳播，感染後死亡率高，因此成為不容忽視的疾病。

參考文獻

1. Lyman M, Forsberg K, Sexton DJ, et al: Worsening spread of *Candida auris* in the United States, 2019 to 2021. *Ann Intern Med* 2023. doi: 10.7326/M22-3469.
2. Centers for Disease Control and Prevention (2022, December 27). *Candida auris*. Available <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/index.html>
3. 陳怡君，劉建衛：新興抗藥性念珠菌的威脅：耳念珠菌。《感染控制雜誌》2018;28(2):62-8。

感染控制雜誌投稿須知

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

編者的話

本期內容共收錄兩篇原著、三篇綜論、兩篇專欄和一篇國內、外新知。兩篇原著中，原著主題一「安養機構住民入院時帶有多重抗藥性細菌的狀況：中部某醫院的細菌監測報告」。以回溯方式對來自住宿型安養院住院者的細菌學結果加以分析，探討特定抗藥性細菌在安養機構的流行樣態。

原著主題二「某區域醫院 COVID-19 專責病房醫療人員執行個人防護評核之經驗」，本研究運用螢光乳劑監測人員手部衛生落實狀況，藉以提高洗手遵從率及正確率，並透過 N95 口罩密合度測試、個人防護裝備穿脫考核，藉由立即監測與回饋，使人員在感染控制策略執行情況下，將個人防護裝備效率發揮極大化。

三篇綜論，首篇主題「Remdesivir 於腎功能不全患者的使用」，文獻回顧發現，以 Remdesivir 治療嚴重腎功能不全的新冠肺炎患者，肝腎損傷風險並沒有顯著增加，耐受度良好，且可能有臨床上的效益。次篇主題「COVID-19 對微生物產生抗生素抗藥性的影響」，整理文獻發現 COVID-19 期間抗生素抗藥性升高，最常見的革蘭氏陰性抗藥性細菌是鮑氏不動桿菌、肺炎克雷伯菌；最常見的革蘭氏陽性抗藥性細菌是金黃色葡萄球菌和糞腸球菌。末篇主題「*Corynebacterium striatum* 造成感染之角色及感染管制措施介紹」，*C. striatum* 造成感染的比例逐漸增加，尤其是對免疫低落、長時間加護病房治療或接受過侵襲性醫療處置的病人，具有威脅性。本篇就 *C. striatum* 的生物特性、流行病學、臨床表徵、抗藥性和治療、院內感染控制等，提醒醫護人員對於此菌屬的重視。

二篇專欄主題，「從感染防治的未來需求看黴菌疫苗發展的現況與挑戰」、「罕見念珠菌感染之概況」。一篇新知，主題為「2019~2021 年美國耳念珠菌傳播惡化」，耳念珠菌與念珠菌屬的

編者的話

其他物種不同，它難以識別、對抗黴菌藥具有多重耐藥性，並且可以在醫院環境中持續存在也容易在患者中傳播，感染後死亡率高，因此成爲不容忽視的疾病。

本期雜誌內容都是目前重要的議題，期待可透過閱讀本期豐富的內容能在實際工作上提供最大的助益與應用。

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、曾淑慧、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、陳澄淳、湯宏仁、楊雅頌、詹明錦、葉竹君、劉建衛、蔡宏津、鄭舒倬、賴惠雯、顏慕庸
(依姓氏筆畫排列)

本期編輯醫院：高雄長庚紀念醫院

本期執行編輯：劉建衛、邱連昭

專責編輯：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：2023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