ISSN：1727-3269
DOI：10.6526/ICJ

感染控制雜誌

雙月刊 第31卷 第4期 中華民國110年8月

Infection Control Journal Vol.31 No.4, August, 2021

ICJ

衛生福利部疾病管制署・社團法人台灣感染管制學會

Centers for Disease Control, Taiwan

Infection Control Society of Taiwan

ISSN:1727-3269

本期內容

原著

回溯性研究比較使用開放式與封閉式周邊靜脈導管之相關血流感染 ····· 陳芳珍等 ···· 161

綜論

COVID-19 疫情下之洗手液的選擇與手部保養 ···· 李寶琳等 ···· 172

導尿管拔除失敗後尿滯留原因探討 ····· 陳瑞光等 ···· 179

專欄

淺談新冠疫苗的挑戰 ····· 曾才騰等 ···· 188

國內外新知

2020 年 7 月~8 月佛羅里達州 COVID-19 專科病房爆發 *Candida auris* 感染事件 ····· 197

眞菌在人類腸道菌叢的規則與重要性 ····· 199

機器學習合併 MALDI-TOF MS 偵測細菌抗藥性的應用 ····· 201

編者的話 ····· 203

版權頁 ····· 封底

回溯性研究比較使用開放式與封閉式周邊靜脈導管之相關血流感染

陳芳珍[1] 楊斐卿[2] 韓嬿妮[2] 盧姬潔[2] 蔡虹君[2] 呂佳蓉[2] 蔡雅欣[2] 蔡宏津[1,3]

高雄榮民總醫院 [1]感染管制室 [2]護理部 [3]內科部感染科

本研究比較使用兩種靜脈連接管之合併症與原發性血流感染，並比較兩者成本效益。採回溯性時間序列病歷資料分析，收集台灣南部某醫學中心感染科病房 2016 至 2018 年間有靜脈注射的病人共 1,070 人，其中 a mounted open system MOS (Open-system) 組 439 人使用開放式連接管，a compact closed system COS (Closed-system) 組 631 人使用封閉式連接管。結果 MOS 組的導管使用時間 (9.9±8.1 天) 明顯長於 COS 組 (8.7±6.3 天)；p = .014。MOS 組經歷的靜脈腫漏次數 (0.7±1.4 次) 比 COS 組 (0.3±0.9 次) 多得多；p < .001。兩組住院期間靜脈炎的發生頻率無顯著差異 (p = .068)。在研究期間，共有 4 例病人經歷了原發性血流感染，MOS 組 3 例 (0.7%)，COS 組 1 例 (0.2%)；p = .191，所有感染都是由革蘭氏陰性菌引起的。羅吉斯回歸分析顯示血流感染與導管使用時間 (p = .006) 和靜脈炎的發生 (p = .046) 之間存在顯著相關性。計算 MOS 組中相關血流感染額外支出為 NT15,094/天，COS 組為 NT8,781/天。由於樣本量較小，MOS 組和 COS 組之間的原發性血流感染發生率沒有顯著差異。雖然 COS 組便利性及花費時間優於 MOS 組，但多變項分析結果無法推論支持任一種醫材裝置。故減少周邊導管使用人日及靜脈炎的發生，才是預防原發性血流感染的照護重點。（**感控雜誌 2021:31:161-171**）

關鍵詞： 靜脈連接管、原發性血流感染、靜脈炎

民國 109 年 6 月 24 日受理
民國 110 年 4 月 29 日修正
民國 110 年 6 月 30 日接受刊載

通訊作者：蔡宏津
通訊地址：高雄市左營區大中一路386號
連絡電話：(07) 3468299

DOI: 10.6526/ICJ.202108_31(4).0001

中華民國 110 年 8 月第三十一卷四期

前　言

周邊靜脈導管 (Peripheral vascular catheters, PVC) 是醫院中最常用的侵入性醫療設備，據估計，30~80% 的病人在住院期間會通過 PVC 接受液體或藥物治療[1]。Alexandrou 等人 (2018) 調查 51 個國家 4 萬餘導管數，約 10% 的病人打針會痛或靜脈炎，21% 的靜脈注射敷料不恰當，三分之一的靜脈注射沒有每天評估，甚至高達 49% 沒有記錄放置日期時間。它易受傳染性和非傳染性併發症的影響，併發症約占四成，其中以靜脈炎排名第一，其次是疼痛、滲漏、移位、外滲和阻塞[2-3]。

無針連接器 (needleless connecter, NC) 普遍被引入臨床實務連接 PVC，提供便於輸液的連接，是腔內流體通路的閘門，以盡量減少針扎的風險。然而，細菌移生在無針連接器被認為是主要導管相關感染原因。最近系統性回顧的結果發現 33~45% 的 NC 被污染，帶有細菌的導管導致生物膜的形成和隨後的血流感染[1,4]。若無正確消毒、經常打開靜脈留置裝置，破壞密閉式無菌，易造成菌血症，甚至造成原發性血流感染 (primary bloodstream infection, primary BSI) 影響生命徵象，嚴重造成敗血症死亡。研究顯示易造成原發性血流感染與靜脈無針連接處是否發生汙染有關，採取封閉式靜脈無針連接器會減少打開靜脈留置的暴露時間，減少破壞無菌的密閉式環境，比開放式裝置減少微生物汙染的風險[4-6]。而安全無針系統於 1992 年推出，無針注射帽通常提供魯爾鎖設計 (Luer-lock)，該無針注射蓋系統有多種設計，在此專指瓣模型隔墊帽 (Split-Septum)，注入帽覆蓋物由矽樹脂製成，提供光滑、彎曲的表面容易清潔，並最大限度地減少污染的可能性[7]。

歷年來本院皆使用開放式靜脈連接管 (a mounted open system, MOS)，從 2017 年 11 月開始，本院感染科病房進用封閉式靜脈連接管 (a compact closed system, COS)，期盼降低住院病人血流感染情形。因此，本研究採回溯性調查 2016~2018 年比較使用封閉式周邊靜脈連接管，是否比傳統使用開放式靜脈連接管有較少的靜脈炎與導管相關血流感染，並比較兩者成本效益。

材料與方法

本研究對象為南部某醫學中心感染科病房，共有 42 床，主要為收治一般感染症，其中有 7 床收治多重抗藥性菌株的病人，採接觸隔離集中照護。研究期間的護理師 (含護理長) 共 21 人，白班護病比為 1:7~8。病房靜脈注射常規是以 2% CHG (chlorhexidine gluconate) 消毒皮膚，每 3 天更換一次注射部位；拆接無針連接器時，須以 75% 酒精棉片消毒

圖一　封閉式靜脈連接管 Q-Syte

圖二　開放式靜脈連接管 PERFECT

隔墊帽或開放式出口處及靜脈注射帽。

研究採回溯性時間序列病歷資料分析方法 (retrospective study)，資料來源為暴露於 COS 組 (Q-Syte) 如圖一，即某醫學中心 2017 年 11 月 1 日至 2018 年 10 月 31 日期間，對照組暴露於 MOS 組 (PERFECT) 如圖二，回溯收集 2016 年 11 月 1 日至 2017 年 10 月 31 日同樣病房所有住院有靜脈注射的病人。我們參照 González López (2014) 等人研究的收案及排除條件，納入所有 18 歲以上留置周邊靜脈導管至少 24 小時的病人；為減少疾病嚴重度的影響及維持導管一致性，排除收案對象為：1. 18 歲以下病人、2. 沒有靜脈留置針處置的病人、3. 病危病人、4. 置放中心靜脈導管 (包含 central venous catheter、peripherally inserted central catheter、永久性 perm-Cath 及暫時性洗腎導管 femoral venous catheter) 病人、5. 住院期間同時使用過 MOS 和 COS 無針連接器者、6. 同時有兩條周邊靜脈留置。由 5 位協同研究人員經開會取得收案一致性共識，完成個案報告表資料收集[8]。使用 SPSS 22.0 套裝軟體以描述性統計進行兩組基本屬性分析，以羅吉斯迴歸分析是否發生血流感染與個案基本屬性、不同組別、隔離、靜脈注射合併症等變項之相關性，以 $p < .05$ 做為統計上有無顯著差異。靜脈炎定義參考 Ray-Barruel 等人 (2014) 記錄方式，只要在病程紀錄中記載注射部位發紅、疼痛/壓痛、腫脹、滲漏、局部溫熱，甚至可觸及的靜脈索狀硬化及化膿等徵象皆列入收案條件[9]。Primary BSI 由感染管制師依 2016 年 CDC 的醫療照護相關感染監測定義，原發性血流感染

是指「經檢驗證實之血流感染，且不是因為身體其他部位感染引致的續發性感染」收案，並經感染專科醫師判定，再進行兩組感染率及菌種比較。延長住院天數是以確診 Primary BSI 後到完治的總天數，健保額外支出的醫療費用則是計算延長住院期間的所有醫療費用，包含藥物、檢驗、處置及病房費等。本研究通過該醫學中心人體試驗委員會審核，研究計畫編號 VGHKS19-CT5-02。

結　果

收集 2016 年 11 月 1 日至 2018 年 10 月 31 日期間感染科病房所有住院有靜脈注射的病人共 1,070 人，其中 1 人重複住院，男性 630 人 (58.9%)、女性 440 人 (41.1%)，年齡分布 20~99 歲，中位數 69 歲。MOS 組收集 440 人次，COS 組收集 631 人次，COS 組平均年齡 67.8 歲，高於 MOS 組 66.3 歲；COS 組男性占 60.9%，高於 MOS 組男性 56.1%。COS 組有糖尿病史者 248 人 (占 39.3%)，略多於 MOS 組有糖尿病史者 171 人 (占 38.9%)；COS 組接觸隔離 113 人 (占 17.9%)，與 MOS 組 79 人 (占 18.0%) 相當，統整兩組在年齡、性別分布、有無糖尿病、是否接觸隔離並無統計上顯著差異 (見表一、二)。

兩組在使用導管日及靜脈合併症之比較：MOS 組平均導管日 9.9±8.1 天，比 COS 組 8.7±6.3 天使用天數長，達統計上顯著差異 (p = .014)。在靜脈腫漏方面，MOS 組共 160 人，發生率 36.4%，腫漏次數平均 0.7±1.4 次；COS 組共 121 人，發生率 19.2%，腫漏次數 0.3±0.9 次，兩組達統計上顯著差異 (p < .001)。住院期間發生靜脈炎人數，MOS 組有 17 人 (3.9%)，次數平均 0.06±0.4 次，比 COS 組 13 人 (2.1%)，0.03±0.2 次多，未達統計上顯著差異 (p = .068)，見表二。2016 年 11 月到 2018 年 10 月間共有 23 筆血流感染，排除病危、中心靜脈導管及其他部位續發性血流感染後，與周邊導管相關血流感染有 4 筆，MOS 組有 3 人 (0.7%) 皆男性，分別是 93 歲菌血症、43 歲 HIV (human immunodeficiency virus) 陽性併肺炎及 38 歲的愛滋病人併免疫重建發炎症候群。COS 組有 1 人 (0.2%)，為 90 歲女性，肺炎、泌尿道感染併有消化道潰瘍病史，兩組在感染率未達統計上顯著差異 (p = .191)；因為沒有周邊靜脈導管的細菌培養報告，Primary BSI 全部來自於血液培養，佐以注射部位紅腫熱痛等紀錄來判斷，以至於 2 組菌種全部都是革蘭氏陰性桿菌，其中以 *Klebsiella pneumoniae* 最多，分布如表三。

進一步以羅吉斯迴歸分析原發性血流感染是否與組別、年齡、性別、有無糖尿病、有無接觸隔離等變項，以及導管日、靜脈炎、腫漏之相

表一　兩組之類別變項比較 (N = 1,071)

變項	MOS 組 (n = 440) 個數 (百分率)	COS 組 (n = 631) 個數 (百分率)	*p*
性別			.122
男	247 (56.1%)	384 (60.9%)	
女	193 (43.9%)	247 (39.1%)	
糖尿病			.885
有	171 (38.9%)	248 (39.3%)	
無	269 (61.1%)	383 (60.7%)	
接觸隔離			.984
有	79 (18.0%)	113 (17.9%)	
無	361 (82.0%)	518 (82.1%)	
Primary BSI			.191[b]
有	3 (0.7%)	1 (0.2%)	
無	436 (99.3%)	630 (99.8%)	

b 表費雪精確檢定；TPN (total parenteral nutrition)；Primary BSI (bloodstream infection) 經檢驗證實之血流感染，且不是因為身體其他部位感染引致的續發性感染；MOS (open-system) 收案期間 2016 年 11 月 1 日至 2017 年 10 月 31 日，COS 組 (closed-system) 收案期間 2017 年 11 月 1 日至 2018 年 10 月 31 日。

表二　兩組之連續變項比較 (N = 1,071)

變項	MOS 組 (n = 440)		COS 組 (n = 631)		*p*
	平均值	標準差	平均值	標準差	
	中位數	四分位距 (a-b)	中位數	四分位距 (a-b)	
年齡	66.3	19.1	67.8	17.1	.183
	68.0	54.0~82.0	70.0	56.0~82.0	
總導管日	9.9	8.1	8.7	6.3	.014*
	7.0	4.0~13.0	7.0	4.0~11.0	
靜脈炎人數	17 (3.9%)		13 (2.1%)		.095
次數	0.06	0.4	0.03	0.2	.068
	0.0	0.0~0.0	0.0	0.0~0.0	
腫漏人數	160 (36.4%)		121 (19.2%)		.000**
次數	0.7	1.4	0.3	0.9	.000**
	0.0	0.0~1.0	0.0	0.0~0.0	

四分位距 (a-b) a 為 25 百分位，b 為 75 百分位，$p < .05$ * $p < .001$ **，MOS (open-system) 收案期間 2016 年 11 月 1 日至 2017 年 10 月 31 日，COS 組 (closed-system) 收案期間 2017 年 11 月 1 日至 2018 年 10 月 31 日。

表三　原發性血流感染個案菌種分布及醫療成本

組別及基本資料		菌種名稱	周邊導管總人日	延長住院天數	健保額外支出	平均每人每日額外支出
MOS 組	Case1 93 歲男性，菌血症	*Klebsiella pneumoniae*	26 天	19 天	NT85,312	NT15,094
	Case2 43 歲男性，人類免疫缺乏病毒陽性併肺炎	*Enterobacter cloacae*	46 天	36 天	NT819,175	
	Case3 38 歲男性，愛滋病人併免疫重建發炎症候群	*Acinetobacter junii*、*Klebsiella pneumoniae*	26 天	13 天	NT121,912	
COS 組	Case1 90 歲女性，肺炎、泌尿道感染併有消化道潰瘍病史	*Stenotrophomonas maltophilia*	24 天	19 天	NT166,835	NT8,781

關性。結果發現 Primary BSI 與總導管日 (p = .006) 及靜脈炎 (p = .046) 有關，亦即總導管日每增加 1 天，得到 Primary BSI 血流感染的勝算比是 1.16 倍；亦即每增加 1 天，增加 16% 血流感染的風險。發生靜脈炎的次數越多，Primary BSI 的機會也越高，靜脈炎每增加 1 次，發生 Primary BSI 的機會增加 3.6 倍。Primary BSI 與組別、基本屬性、有無接觸隔離及腫漏次數等變項無關，見表四。

討　論

根據 González López 等人 (2014) 前瞻性隨機對照試驗共收集 642 位病人，採取兩組 PVC 沒有臨床症狀下平均可放置 4.1~6.0 天評估時，靜脈炎及導管相關的合併症整體 (阻塞、浸潤、靜脈炎、疼痛、血腫、導管相關血流感染) COS 組是比較低的，達到顯著差異 (p < .001)，但單就感染率來看兩組也無顯著差異 (p = .572)，MOS 組 2.5% (75% Gram positive cocci, GPC、25% Gram negative bacilli, GNB)，COS 組 2.2% (100% GPC)，感染菌種以 *Staphylococcus epidermidis* 最多，占 52.4% (11/21) [10]。本研究採回溯性時間序列資料收集，將兩組分為暴露於 COS (Q-Syte) 組與暴露於 MOS (PERFECT) 組，兩組在年

表四　原發性血流感染之羅吉斯迴歸分析

變項	*p*	Odds ratio	95% C.I.
組別 (COS)	.698	.58	.04~9.21
年齡	.991	1.00	.94~1.06
性別 (男)	.973	1.05	.05~21.99
有糖尿病	.620	.48	.03~8.59
有接觸隔離	.127	10.50	.51~215.44
總導管日	.006*	1.16	1.04~1.28
靜脈炎次數	.046*	3.64	1.02~12.91
腫漏次數	.313	.70	.35~1.40

$p < .05$ *；COS (Closed-system)

齡、性別、糖尿病史、是否接觸隔離皆無顯著差異。遵循醫院感控政策單次 PVC 放置 3 天拔除，單變項分析 MOS 組在腫漏次數、靜脈炎發生率及 Primary BSI 都比 COS 組高，且腫漏次數達到統計上顯著差異 ($p < .001$)。單就感染率兩組無顯著差異 ($p = .191$)，感染率 MOS 組 0.7% (100% GNB)，COS 組 0.2% (100% GNB)，都比 González López 等人的研究要低，感染菌種以 *K.P.* 最多，占 40% (2/5)。在本研究 1,071 筆資料中，周邊導管使用總人日從 1~46 天不等，中位數 7.0 天 (四分位距 4.0~12.0 天)，平均 9.2 天。但就原發性血流感染的 4 位個案，MOS 組的 3 位總導管日平均高達 32.7 天，平均延長住院天數 22.7 天，若延長住院天數是以確診 Primary BSI 後到出院的總天數 (不考慮其他住院合併症)，調查這 3 位個案健保額外支出的醫療費用，包含藥物、檢驗、處置及病房費等，平均每人增加醫療費用 342,133 元，換算每增加 1 天住院，每人額外增加健保支出 15,094 元；而 COS 組 1 位的導管日為 24 天，延長住院 19 天，增加醫療費用 166,835 元，換算每增加 1 天住院，額外增加健保支出 8,781 元 (表三)，由於本研究原發性血流感染個案並不多，但都發生在住院天數較長且都是內生性 GNB，可能與個案免疫力差等疾病因素及長期使用抗生素有關，未來仍需較多調查以增加推論性。若以多變項分析，研究結果發現會影響 Primary BSI 與總導管日及靜脈炎相關，意即導管日越久、發生靜脈炎次數越多，感染的風險越高，與病人是否使用 MOS 或 COS 無關。

德國 Pohl 等人在 2014 年曾做過中心靜脈導管比較使用靜脈注射帽和 Q-Syte 的研究，由於後者操作簡單、

容易消毒，工作時間由 5.5 降到 2.97 分鐘，每次操作的人力及物料成本 Q-Syte 是 2.55 歐元，低於靜脈注射帽 3.92 歐元。在 50 個樣本培養中，靜脈注射帽汙染率是 8%，Q-Syte 是 0%，故 Q-Syte 在便利性、花費時間、成本及病人安全方面皆優於靜脈注射帽[11]。西班牙聖卡洛斯醫院 MOS 套組 1.36 歐元，COS 套組 3.50 歐元[8]；本院安全型開放式靜脈連接管 PERFECT 進價 7 元，安全封閉式靜脈導管 Q-Syte 進價 32 元，以開放式靜脈導管較節省醫療成本；但考量護理人員執行時間成本，MOS 在間歇型靜脈注射時需搭配單包裝護蓋及輸液保護套使用，拆接及消毒一位病人靜脈連接管所花費時間平均 71 秒，COS 則拆接步驟較為便利，平均 66 秒，若以全院每年平均使用靜脈連接管約 335,500 人日次，至少可節省護理時數 27,958 分鐘。排除 5 位參與研究的人員，在收案結束後，針對曾經使用過這兩種靜脈連接管的護理師共 15 位，收集她們的使用經驗，100% 認為 COS 便利性佳，相較於 MOS 不需準備靜脈注射帽，它的瓣膜特性與輸液套連接時不易脫落，且暴露血體液風險低 (表五)。目前 COS 健保給付僅限於血液感染高風險特定對象，如急診、加護病房及感染科病人，所以並未普及全院領用。因為兩組個案是採回溯性不同年代收集，因此，討論到滲漏、腫脹、靜脈炎等注射的併發症，無法控制當時工作人員的經驗與人力情形，也可能因紀錄不詳實而造成資料收集偏差，乃本研究限制。

結　語

本文旨在探討不同的醫材裝置對血流感染的影響，雖然 COS 組在單變項分析靜脈炎、感染率及腫漏次數比較低，便利性及花費時間優

表五　國內外靜脈連接管成本效益比較

項目	感染率	成本	消毒時間	便利性
KSVGH				
MOS	0.7%	NT7	71 秒	普通
COS	0.2%	NT32	66 秒	佳
González López, et al (2014)				
MOS	2.5%	€1.36	---	---
COS	2.2%	€3.50	---	---
Pohl, et al (2014)				
MOS	8%	€3.92	5.5 分	---
COS	0%	€2.55	2.97 分	---

貨幣代號 NT 為新台幣，€為歐元

於 MOS 組，在考慮靜脈合併症的風險、時間成本和額外醫療費用的增加時，我們的醫療照護經驗中使用封閉式靜脈連接管優於開放式靜脈連接管，但多變項分析結果無法推論支持任一種醫材裝置。因此，減少周邊導管使用人日及靜脈炎的發生，才是預防 Primary BSI 的照護重點。

參考文獻

1. Zhang L, Cao S, Marsh, N, et al: Infection risks associated with peripheral vascular catheters. J Infect Prev 2016;17:207-13.
2. Alexandrou E, Ray-Barruel G, Carr PJ, et al: Use of Short Peripheral Intravenous Catheters: Characteristics, Management, and Outcomes Worldwide. J Hosp Med 2018:E1-E7.
3. Abolfotouh MA, Salam M, Bani-Mustafa A, et al: Prospective study of incidence and predictors of peripheral intravenous catheter-induced complications. Ther Clin Risk Manag 2014;10:993-1001.
4. Moureau NL, Flynn J: Disinfection of Needleless Connector Hubs: Clinical Evidence Systematic Review. Nurs Res Pract 2015;2015:1-20.
5. Stango C, Runyan D, Stern J, et al: A successful approach to reducing bloodstream infections based on a disinfection device for intravenous needleless connector hubs. J Infus Nurs 2014;37:462-5.
6. Tabak YP, Jarvis WR, Sun X, et al: Meta-analysis on central line-associated bloodstream infections associated with a needleless intravenous connector with a new engineering design. Am J Infect Control 2014;42:1278-84.
7. Richardson DK: Vascular Access Nursing Practice, Standards of Care, and Strategies to Prevent Infection: A Review of Flushing Solutions and Injection Caps (Part 3 of a 3-Part Series). J Assos Vascular Access Nurs 2007;12:74-84.
8. González López JL, Vilela AA, Fernández del Palacio E, et al: Indwell times, complications and costs of open vs closed safety peripheral intravenous catheters: a randomized study. J Hosp Infect 2014;86:117-26.
9. Ray-Barruel G, Polit DF, Murfield JE, et al: Infusion phlebitis assessment Measures: a systematic review. J Evaluation Clinical Practice 2014;20:191-202.
10. López JLG, Hernández PR, Strauss KW: COSMOS Study Microbiological Results: Bacterial Colonization and Infection of Long-Term Peripheral Catheters. Clin Microbial 2014;3:1-144.
11. Pohl F, Hartmann W, Holzmann T, et al: Risk of infection due to medical interventions via central venous catheters or implantable venous access port systems at the middle port of a three-way cock: luer lock cap vs. luer access split septum system (Q-syte). BMC Infect Dis 2014;14:1-8.

Risk factors for bloodstream infections and differences in medical expenditures between open-system and closed-system needleless connectors: A retrospective study in a medical center

Fang-Chen Chen[1], Fei-Ching Yang[2], Yen-Ni Han[2], Chi-Chieh Lu[2], Hung-Jiun Tsai[2], Chia-Jung Lu[2], Ya-Shin Tsai[2], Hung-Chin Tsai[1,3]

[1]Infection Control Unit, Kaohsiung Veterans General Hospital, Taiwan
[2]Department of nursing, Kaohsiung Veterans General Hospital, Taiwan
[3]Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Veterans General Hospital, Taiwan

Purpose: Closed-system (COS) needleless connectors (NCs) have been found to reduce the risk of microbial infection compared to open-system (MOS)devices, according to previous studies. However, the cost-effectiveness and risk of venous complications and primary bloodstream infections (BSIs) have not been previously reported in Taiwan.

Methods: A retrospective time-series analysis of medical records was performed on 1,070 patients who had received intravenous injections between November 01, 2016 and October 31, 2018, in an infectious disease ward at a medical center in southern Taiwan. The MOS group consisted of 439 patients who had used MOS NCs, while the COS group consisted of 631 patients who had used COS NCs. The extra medical expenditures were calculated among patients with primary BSIs. Thereafter, logistic regression analysis was used to analyze the risk factors for patients with primary BSIs.

Results: The MOS group had a significantly longer duration of catheter use compared with the COS group (MOS, 9.9±8.1 days; COS, 8.7±6.3 days; p = 0.014). Regarding the frequency of venous swelling, the MOS group experienced

significantly greater frequency of venous swelling than the COS group (MOS, 0.7±1.4 times; COS, 0.3±0.9 times; p <0.001). In contrast, no significant differences were found in terms of phlebitis frequency between the two groups (p = 0.068). During the study period, a total of four patients had experienced primary BSIs (three in the MOS group [0.7%] and one in the COS group [0.2%]; p = 0.191). All primary BSIs were caused by gram-negative bacteria. Logistic regression analysis showed that there was a significant correlation between primary BSIs and the duration of catheter use and between primary BSIs and the occurrence of phlebitis. Additional expenditures for the primary BSIs cost NT15,094 per day in the MOS group and NT8,781 per day in the COS group.

Conclusion: There were no significant differences in the occurrence rate of primary BSIs between the MOS and COS groups due to the small sample size. The adaptation of the COS group was preferred over the MOS group because of its superior convenience and lower time consumption. However, the results of the multivariate analysis showed no superiority of one medical device over the other. Reducing the duration of catheter use and the occurrence of phlebitis are key factors in preventing primary bloodstream infections.

Key words: Needleless connecters, Q-Syte, Primary Bloodstream infection, Phlebitis

COVID-19 疫情下之洗手液的選擇與手部保養

李寶琳　張惠敏

高雄榮民總醫院　藥學部

自從 COVID-19 疫情爆發以來，已經對全世界造成嚴重的威脅，越來越多的人處於危險之中。為防範疫情傳播，人們開始勤洗手，注重手部清潔。這篇綜論將比較常用手部消毒產品的成分、配方、有效性及長期使用後可能改變皮膚屏障，造成刺激性或是接觸性皮膚炎，並依目前文獻給予平日手部保養及建議。（**感控雜誌 2021:31:172-178**）

關鍵詞： COVID-19、洗手液、皮膚炎

從 COVID-19 疫情爆發以來，人心惶惶，為防範疫情傳播，注重個人衛生，「戴口罩、勤洗手」成為對抗 COVID-19 重要的防疫措施。世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 建議使用肥皂水至少洗手 20 秒，或當沒有肥皂水時使用含有 60% 酒精的洗手液來保持手部衛生[1]。美國食品藥品監督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 則建議當雙手沒有明顯弄髒時，可使用含有 80% v/v 乙醇 (Ethanol) 或 75% v/v 異丙醇 (Isopropanol) 來清潔雙手[2]。為控制 COVID-19 的傳播使得手部消毒液的需求不斷增加，有些製造商採用自己的配方，但並未經過驗證下於市面上販售使用。為了解決這個問題，FDA、WHO、美國藥典 (United States Pharmacopeia, USP) 陸續製定有關於手部消毒液的配方和生產準則[1-4]。

這篇綜論將比較常用手部消毒產品的成分、配方、有效性及長期使用後可能產生之手部副作用，並依目前文獻給予平日手部保養及建議。

目前市面上幾種抗菌化合物

民國 110 年 6 月 9 日受理
民國 110 年 6 月 11 日修正
民國 110 年 6 月 30 日接受刊載

通訊作者：李寶琳
通訊地址：高雄市左營區大中一路386號
連絡電話：(07) 3422121 轉 76122

DOI: 10.6526/ICJ.202108_31(4).0002

已被用於手部消毒，其中包括酒精 (alcohols)、氯己定 (chlorhexidine)、氯二甲酚 (chloroxylenol)、六氯酚 (hexachlorophene)、苯扎氯銨 (benzalkonium chloride)、西曲美特 (cetrimide)、三氯生 (triclosan) 及聚維酮碘 (povidone-iodine)，由於酒精和異丙醇 (isopropanol) 能廣泛對抗細菌、病毒及真菌，故最常被用來做為皮膚消毒。一般認為，異丙醇對細菌具有很好的活性，酒精則對病毒較有效。但抗菌的程度取決於乙醇的濃度及微生物的物理性質。由於有些病毒顆粒，外層由蛋白質和脂肪組成的具保護功能包膜 (enveloped)，依照不同包膜的病毒其可抵抗酒精的濃度亦不相同，故酒精最佳的殺菌濃度範圍為 60% 至 90% v/v，一旦低於 50% v/v 則失效[3]。

引起 COVID-19 的病毒為 SARS-CoV-2 是單股 RNA 且具有包膜的病毒。依 WHO 指引，如過氧化氫 (hydrogen peroxides)、聚維酮碘、酒精、1-丙醇 (propanol)、氯己定、異丙醇、苯扎氯銨，皆可以對抗 COVID-19 [1]。但是它們對抗 COVID-19 的機轉不盡相同，像是酒精主要是破壞病毒的包膜；苯扎氯銨的結構具有陽離子基團 (cationic groups)，會與脂肪層的磷脂質 (phospholipids) 結合，藉此來達到抗 COVID-19 的效果。洗手可分為以肥皂濕洗手與酒精性乾洗手。乾洗手成分又分為含酒精與不含酒精，以酒精為基礎的洗手液 (alcohol based hand sanitizers, ABHSs) 大多有下列成分：酒精、異丙醇、過氧化氫。這些洗手產品可能會改變皮膚的屏障，降低皮膚保護能力，增加皮膚炎發生的機會。

坊間洗手液眾多，如何選擇洗手液可把握下列幾項重點：選擇有效的濃度與成分、可以依據自身膚況選擇對皮膚影響較小的洗手液、選擇有經過政府把關的洗手產品。市面上的潔手液、乾洗手液，依據使用的目的分為以下幾種：較傾向使用在消毒環境或物體表面殺菌 (如：過氧化氫、苯扎氯銨)；可使用在完整人體皮膚 (如：酒精、1-丙醇、異丙醇、聚維酮碘)；使用在受傷人體皮膚 (如：聚維酮碘、過氧化氫)；使用在手術消毒或是做為手術刷手用 (如：氯己定、苯扎氯銨)。做為醫療照護單位使用的抗菌成分洗手液包裝外盒登載許可證字號，如：「衛署藥製字第〇〇〇〇〇〇號」、「衛署成製字第〇〇〇〇〇〇號」、「衛部藥製字第〇〇〇〇〇〇號」、「衛部藥輸字第〇〇〇〇〇〇號」等等字樣，屬於藥品管理，其安全、有效及品質應符合藥事法之相關規定。

手部清潔劑方式

手部清潔的目的在於清除手部的污垢，預防因為人與人之間或是人接觸物品而造成的交互感染，可減少病

原菌的傳播。洗手的方式與手部清潔劑的選擇可以分成以下幾類：

一、濕洗手

1. 肥皂：

肥皂是由脂肪與鹼相互作用產生之具有清潔特性的脂肪酸鹽，典型 pH 值約為 9 至 10.6。肥皂可用來清除污垢和藉由破壞脂質膜和細胞內脂質使得病毒不活化。用肥皂和水洗手的額外好處是可以物理性的用水洗去碎屑和病原體。儘管肥皂可以有效去除碎屑，但它們也會去除有益的細胞內脂質和損壞在皮膚角質層中的蛋白質。去除角質層這些有益的脂質和蛋白質會增加皮膚的敏感和刺激[5,6]。

2. 合成洗劑，如：洗碗精、沐浴乳、洗髮精

由凡士林與界面活性劑混合而成的合成洗劑其含皂量 < 10%，且具有與健康皮膚相近 5.5 至 7 之 pH 值。合成洗劑含有與肥皂類似功能之界面活性劑，其疏水端能與病毒的脂質膜融合導致病毒膜破裂，同時也會去除角質層中的天然脂質。合成洗劑已被證實能有效殺死脂質包膜的病毒和大多數原蟲。但是，它們對非脂質包覆的病毒則無效。因此，可以使用合成洗劑脂類來對抗被脂質包裹的 COVID-19 病毒。由於不同界面活性劑的濃度引起不同程度的皮膚乾燥，刺激和炎症，所以目前許多合成洗劑都添加了親脂性保濕成分 (例如凡士林，植物油，乳木果油)。在合成洗劑中添加保濕成分可增強皮膚清潔的效果，同時也減少了角質層的剝落[7]。

3. 殺菌洗手液，如：使得利達殺菌液 0.5%

殺菌洗手液是肥皂或合成洗劑中再加入具有抗菌作用的成份。這些具殺菌作用的成份破壞了病毒外膜的完整性。目前市面上常見的殺菌劑以酒精，漂白劑和碘溶液能有效的對抗病毒。其中酒精的抗病毒活性在於其具蛋白質變性的能力。含碘溶液則可以迅速滲透微生物，使其不活化並損害蛋白質的合成[8,9]。

二、乾洗手

1. 酒精類乾洗手液

酒精類乾洗手液藉由穿透病毒膜使蛋白質變性，破壞細胞代謝並誘導病毒裂解而產生作用。2017 年研究評估酒精類乾洗手液對多種病毒病原體 (包括 SARS-CoV) 的殺病毒活性。這項研究證實酒精類乾洗手液在 2002 年 SARS-CoV 爆發期間是有效的消毒劑[10]。但對於 COVID-19，美國疾病管制中心則建議用於洗手液的濃度需大於 60% 的乙醇或大於 70% 的異丙醇。此類製劑可以減少肥皂和合成洗劑所產生的刺激性及接觸性皮膚炎[11]。

2. 消毒濕巾

市面上的消毒濕巾有消毒濕巾和嬰兒濕巾，這些濕巾包含抗菌成分，例如：苯扎氯 (benzethonium chloride)

或酒精，可以進行消毒。含有抗菌成分的濕巾通過破壞病毒膜來分解 COVID-19。同樣的，以酒精為基底的濕巾也會以與酒精類乾洗手液用同樣方式降低病毒膜的完整性，使其成為可用來對抗 COVID-19 的產品。為了避免此類製劑因刺激而產生接觸性皮膚炎，所以必須正確使用濕巾。另外專為清潔物體表面而設計的濕巾不可使用在皮膚上，例如 N-alkyl dimethyl benzyl ammonium chloride 由於其為強力的化學刺激劑，因此不應在手部使用[12]。

用肥皂和水或酒精類乾洗手液洗手是預防 COVID-19 傳播的主要預防措施。洗手液中酒精的濃度、使用量、接觸時間、髒污程度、產品配方和賦形劑的使用亦是影響洗手液抗病毒作用的因素。關於洗手液劑型之選用，目前市面上最常見的劑型是沖洗液、泡沫、凝膠、濕巾和噴霧劑。研究證實，若以 30% 酒精為基底的洗手液產品在暴露 30 秒後可有效抵抗非包膜病毒。在抗菌活性的試驗中，以酒精為基底的泡沫、沖洗液和凝膠劑型之間沒有顯著差異，但使用量和乾燥時間則會有影響。然而，另項研究發現，以酒精為基底的紙巾在抵抗具包膜流感 (H1N1) 病毒效果與泡沫和凝膠產品相當。這歸因於紙巾機械摩擦的物理方式，可去除在抗微生物劑治療後倖存下來的病毒。另一項研究顯示，若使用時間短於 30 秒，則凝膠的效果變差，因此儘管凝膠製劑有效，但仍不建議取代以酒精為基底的液劑或用作首選試劑。泡沫的優點在於易於使用，不易灑出和不粘膩，建議使用約高爾夫球大小的用量於雙手；與沖洗劑和凝膠劑相比，它們還具有最短乾燥時間的優勢[13]。

洗手液引起的皮膚疾病預防與保養時機

健康的皮膚其主要屏障是角質層，其由角蛋白和脂質組成。表皮保持酸性 pH 值，除了能提供皮膚結構的完整，並緩衝對皮膚屏障功能產生不利影響的環境及物質，包括鹼性肥皂和清潔劑，熱水 (和非常冷的水)，乾燥，重複使用手套，摩擦和粗糙的紙巾。嚴格的實行手部衛生會因清潔劑將脂質乳化及酒精溶解而導致表面脂質的急劇損失。由於角質層的脂質屏障被耗盡且蛋白質變性，使得表皮水分流失以及刺激性和過敏原的滲透增加，從而產生炎症反應，導致皮膚炎。雖然，局部類固醇可減輕皮膚炎症性反應，但是，其也可能產生表皮萎縮、角質形成細胞大小減少、游離脂肪酸減少和表皮水分流失增加因此，手部保養顯得重要隨著洗手的次數增加，刺激性接觸性皮膚炎 (irritant contact dermatitis, ICD) 和過敏性接觸性皮膚炎 (allergic contact dermatitis, ACD) 的案例也隨之增加。據統計，有 66.1% 健康工作照護者每天洗手超過 10 次，但是只有 22.1%

在洗手後會使用保濕產品。保濕產品可以預防和治療因清洗手部引起的乾燥症跟皮膚炎[14]。對於醫療工作者，建議至少每天使用一次保濕產品，執行手部衛生後，需待雙手完全乾燥才戴手套。

關於接觸性皮膚炎不論是刺激性或是過敏性都有可能產生急性紅斑、水腫、囊泡、亞急性 (痂、脫屑)，慢性 (苔癬化) 等情況。美國接觸性皮膚炎醫學會 (American Contact Dermatitis Society, ACDS) 建議應避免會造成刺激或是過敏的物質，並且應使用保濕產品，必要時應尋求醫療協助。

保濕劑可預防和治療由於手部清潔劑而引起的皮膚乾燥和皮膚炎。保濕劑可分為不同的劑型，以保濕程度來說軟膏 (ointments) 最佳，依序為乳液 (creams)，水劑 (lotions) 和凝膠 (gels)，那些患有嚴重的乾燥症或濕疹的人應該考慮使用軟膏。保濕成分包括有可形成物理性屏障，減少表皮水分流失的封閉性保濕劑 (occlusive) (如：凡士林、蜂蠟)；可從深層真皮抓住水分的保濕劑 (humectant) (如：尿素、甘油)、由脂質和油組成含有親水性物質，可補充外膜被破壞的脂質，防止皮膚脫水的潤膚劑 (emollient) (如：神經　胺、游離脂肪酸)；及由小分子量蛋白質組成可以補充流失的皮膚蛋白的蛋白質再生劑 (protein rejuvenators) (如：膠原、角蛋白) [13]。

使用肥皂和合成洗劑時建議用溫水或冷水和肥皂洗手至少 20 秒鐘，避免使用熱水和過冷的水，因經常使用肥皂或合成洗滌劑時，手通常很乾燥。所以清潔後應立即使用保濕劑。選用至少含 60% 的酒精以上的酒精性乾洗手液才能達到適當的抗菌效果，經常使用易會造成手部乾燥。所以使用後應立即使用保濕霜。至於保濕產品的包裝選擇上，可優先選擇管狀包裝，因為罐裝保濕產品，可能手部重複挖取使用造成污染。選擇方便攜帶的大小，增加使用依順性。另可利用密封療法即於晚上擦完保濕產品後，戴上棉質或是寬鬆的塑料手套，以促進保濕產品的滲透力，增加吸收。對於健康照護者，可適時戴上手套，但是在選擇相關產品之前，要考量保濕產品與手套的相容性，例如油性的保濕產品會分解乳膠和橡膠，而造成手套脆化。

保濕產品使用的量，每一隻手至少使用 2 個指尖單位 (Fingertip unit, FTU) 的保濕乳，可達到有效的保濕效果。使用時機為每 3~4 小時使用一次，或是在每次洗手之後使用。塗抹的範圍除了手部，在指縫和指尖上也要均勻擦一薄層，等待 1~3 分鐘後再從事其他動作[15]。美國皮膚科學院 (American Academy of Dermatology) 建議使用無香料的保濕產品，其中以凡士林或礦物油為最有效，最不易導致過敏的保濕成分[13]。

結　語

市售的洗手液與保濕產品眾多，挑選適合自己膚質的洗手液與保濕產品才能減少對皮膚的影響。了解保濕產品的特性與其使用的時機、擦的部位也是一門學問，但是若皮膚出現症狀，還是要尋求專業的醫療協助適當使用藥品才行。預防 COVID-19，各國皆提倡多洗手，肥皂濕洗手須取決於有沒有肥皂與水；而酒精屬於揮發性物質，容易造成皮膚乾燥需注意保養，以免在防疫之餘，對手部造成傷害。

參考文獻

1. World Health Organization, 2020. WHO guidelines on hand hygiene in health care: first global patient safety challenge clean care is safer care. Geneva: the Organization. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44102/9789241597906_eng.pdfExternal Link.
2. Policy for temporary compounding of certain alcohol-based hand sanitizer products during the public health emergency immediately in effect guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), March 2020. Available at https://www.fda.gov/media/136118/download.
3. Notification on: Monitoring of quality standards of hand sanitizers as per drugs and cosmetics act 1940, and rules made thereunder and expediting the licensing of manufacturers of such products. Government of India, Directorate General of Health Services, Central Drugs Standard Control Organization, New Delhi, India: FDA Bhawan, Available at https://cdsco.gov.in/opencms/opencms/system/modules/CDSCO.WEB/elements/download_file_division.jsp?num_id=NTc4Nw==.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Show me the sciencedhow to wash your hands. Available at: https://www.cdc.gov/handwashing/show-me-the-science-handwashing.html, Accessed May 28, 2020.
5. Levin J, Miller R: A Guide to the Ingredients and Potential Benefits of Over-the-Counter Cleansers and Moisturizers for Rosacea Patients. J Clin Aesthet Dermatol 2011;4:31-49.
6. Draelos ZD: The science behind skin care: Cleansers. J Cosmet Dermatol 2018;17:8-14.
7. Kawahara T, Akiba I, Sakou M, et al: Inactivation of human and avian influenza viruses by potassium oleate of natural soap component through exothermic interaction. PLoS One 2018;13:e0204908.
8. McDonnell G, Russell AD: Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. Clin Microbiol Rev 1999;12:147-79.
9. Kampf G, Todt D, Pfaender S, et al: Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect 2020;104:246-51.
10. Siddharta A, Pfaender S, Vielle NJ, et al: Virucidal activity of world health organization-recommended formulations against enveloped viruses, including Zika, Ebola, and Emerging Coronaviruses. J Infect Dis 2017;215:902-6.
11. Singh D, Joshi K, Samuel A, et al: Alcohol-based hand sanitisers as first line of defence against SARS-CoV-2: a review of biology, chemistry and formulations. Epidemiol Infect 2020;148:e229.
12. Mauleón C, Mauleón P, Chavarría E, et al: Airborne contact dermatitis from n-alkyl dimethylbenzylammonium chloride and n-alkyl dimethylethyl-benzylammonium chloride in a detergent. Contact Dermatitis 2006;55:311-2.
13. Rundle CW, Presley CL, Michelle M, et al: Hand hygiene during COVID-19: Recommendations from the American Contact Dermatitis Society. J Am Acad Dermatol 2020;83:1730-7.
14. Lan J, Song Z, Miao X, et al: Skin damage among health care workers managing coronavirus disease-2019. J Am Acad Dermatol 2020;82:1215-6.
15. Kilpatrick C, Allegranzi B, Pittet D: WHO First Global Patient Safety Challenge: Clean Care is Safer Care, Contributing to the training of health-care workers around the globe. International J Infect Control 2011;7:2.

The choice of hand sanitizer during the COVID-19 pandemic and hand care

Li, Pao-Lin Chang, Hui-Min

Department of Pharmacy, Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung, Taiwan

The ongoing coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has caused a serious public health threat worldwide, with millions of people at risk in a growing number of countries. To prevent virus transmission, people have increased hand hygiene and cleansing awareness. This article provides an overview of the most frequently used hand sanitizers based on their ingredients, formulas, and effectiveness. These hand hygiene products may alter skin barrier integrity and function and may increase irritant contact and allergic contact hand dermatitis. The study is based on the current literature recommendations on the treatment and prevention of further dermatitis.

Key words: COVID-19, hand sanitizer, dermatitis

導尿管拔除失敗後尿滯留原因探討

陳瑞光[1]　陳逸軒[3]　蔡宏津[1,2]

高雄榮民總醫院　[1]內科部感染科　[2]感染管制室　[3]外科部泌尿外科

近年來組合式照護 (care bundle) 普及，包含中心靜脈導管、呼吸器、導尿管等組合式照護，都能有效地降低相關的管路感染。然而，我們常注重導尿管使用天數，導尿管使用率、導尿管相關感染率等，但是臨床上對於導尿管拔除失敗造成尿滯留的危險因子，比較少去討論，本文著重於探討導尿管拔除前需注意的危險因子，以減少導尿管拔除失敗的機會，以及拔除導尿管失敗後，如何評估失敗原因和進一步處置。（**感控雜誌 2021:31:179-187**）

關鍵詞： 導尿管、尿滯留

前　言

導尿管相關泌尿道感染是加護病房常見的感染之一，其造成過多的醫療費用支出、住院天數延長、增加病人死亡率、甚至因抗生素的使用造成抗藥性細菌的上升。依據準則建議，導尿管置放的適應症包含：1. 病情嚴重需進行血流動力學監測；2. 相關手術需要，如泌尿道手術或泌尿道鄰近結構之手術、手術中需要監測尿量等；3. 薦部或會陰部開放傷口合併尿失禁病人；4. 尿路阻塞合併急性尿滯留；5. 生命末期照護的舒適，只要上述的適應症不符合，就需要考慮拔除導尿管[1]。導尿管組合式照護相關策略包含兩個部分，第一部分是「置放導尿管組合式照護」，其內容包含：置放時的手部衛生、清潔會陰部、無菌技術操作、正確消毒、無菌連接導尿管與尿袋；第二部分是「維持系統組合式照護」，其內容包含：每日評估導尿管適應症是否及早拔除導尿管、手部衛生、避免尿液滿超過尿袋 80%、固定尿管於適當位置、維持無菌密閉且通暢的系統[1,2]。在

民國 110 年 6 月 9 日受理
民國 110 年 6 月 11 日修正
民國 110 年 2 月 23 日接受刊載

通訊作者：蔡宏津
通訊地址：高雄市左營區大中一路386號
連絡電話：(07) 3422121 轉 72029

DOI: 10.6526/ICJ.202108_31(4).0003

2013 年，台灣疾病管制署與感染管制學會主導全台醫療照護品質提升計畫，其中導尿管組合式照護，經過一年的介入獲得良好的成效，導尿管相關泌尿道感染率下降了 22.7% [2]。近年來，膀胱超音波的運用與相關評估流程，能夠有效避免不必要的導尿管重置，進而避免重置的風險[3,4]。然而，導尿管拔除失敗後的原因，以及後續是否進一步評估，或是再次嘗試拔除，甚少探討。

膀胱儲尿與排尿的生理機制

儲尿：正常膀胱儲存尿液的速率大約每分鐘 1 毫升，在膀胱尿液開始灌注時，基本上不會有任何感覺，直到灌注到一定容積時才會有尿液感，當灌注到膀胱逼尿肌肉纖維伸張，膀胱內壓力上升，其傳入神經藉由逼尿肌上的伸張受器所傳導，經由脊隨傳到橋腦的排尿中樞，並傳遞訊息到大腦皮質，當脹尿到 300~400 毫升後，人體會有下腹脹的感覺；當脹尿到 400~500 毫升以上，此時膀胱極度膨脹，膀胱頸與外括約肌因反射作用，增加張力與收縮狀態，也藉由交感神經的興奮來收縮內尿道括約肌，並抑制膀胱本體的收縮。排尿：排尿的反射主要由副交感神經興奮，來收縮膀胱本體，放鬆內尿道括約肌，以及有大腦皮質 (意識) 來控制外尿道括約肌的放鬆，進而完成排尿的動作[5,6]。

尿液滯留 (urinary retention)

尿液滯留主要是膀胱無法自主排出足量的尿液，其原因可以分為急性尿液滯留和慢性尿液滯留。急性尿液滯留主要是膀胱突發地無法排出脹滿的尿液，通常會有脹痛感，而慢性尿液滯留是無痛地增加膀胱尿液容積而不自覺。尿液滯留之發生率通常男性比女性高，和年齡成正相關，在 70 歲男性的發生機會為 10%，而 80 歲的男性則可以高達 30% 的機會[7]。

尿液滯留的原因

尿液滯留的原因可以分為阻塞性、感染性及發炎性、醫源性、神經性的四大類原因。

一、阻塞性原因：男性阻塞性原因中以攝護腺良性增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 最為常見，約佔 53% 的個案，其他原因包含攝護腺腫瘤、包莖等。攝護腺的症狀主要是下泌尿道症狀，包含有阻塞性及刺激性症狀兩種，阻塞性症狀包括解尿時斷斷續續，尿柱較細且無力，需要用力才解得出來，小便解不乾淨；刺激性症狀包括頻尿，急尿 (urgency)，夜尿等[7,8]。族群的研究顯示，超過 65 歲以上男性有 50% 的人有攝護腺肥大的組織學證據，而超過 80 歲的男性則高達 80~90%。攝護腺體積大於 30 ml 者，會有 3.5 倍中度到重度的下泌尿道症狀，降低尿

液流速 2.5 倍，有急性尿滯留 3~4 倍高的風險。此外，血清攝護腺特異抗原 (prostate specific antigen, PSA) 若是大於 1.4 ng/mL，則有 3.9% 的風險發生急性尿滯留 (0.5% 在小於 1.4 ng/ml)。此外，攝護腺年成長率每年成長 3.3 ml (PSA < 1.4 ng/ml 的族群每年只成長 0.7 mL)，也有較高的急性尿滯留的風險[7]。女性阻塞性原因以骨盆腔器官脫垂為主，包括膀胱脫垂、直腸脫垂、子宮脫垂。此外，不論性別的阻塞原因包含結石、尿路狹窄、血尿血塊堵塞、膀胱腫瘤等[8]。

二、感染性及發炎性原因：最常見的感染性急性尿滯留的原因是急性攝護腺炎，主要由格蘭氏陰性桿菌引起，如大腸桿菌 (*Escherichia coli*) 與變形桿菌 (*Proteus species*)，造成攝護腺發炎腫大，進而阻塞攝護腺段的尿道。其他原因包括尿道感染或是性傳染病引起的尿路水腫，進而阻塞尿道出口，此外疱診病毒感染到腰薦神經叢的時候也會造成尿液滯留[7,8]。

三、醫源性原因：兩個最常見醫源性原因，包括藥物原因及手術後原因。

1. 藥物原因：常見的引起尿滯留的藥物，如列表一。根據報告，在一間醫學中心兩年的研究，大約有

表一　常見引起尿滯留的藥物

藥物分類	常用藥物
抗心律不整藥物	Procainamide, quinidine
抗膽鹼性藥物	Oxybutynin, atropine
抗憂鬱藥物	Amitripytyline, amoxapine, doxepin, imipramine, maprotiline, nortriptyline
抗組織胺藥物	Brompheniramine, chlorpheniramine, cyproheptadine, diphenhydramine, hydroxyzine
降血壓藥物	Hydralazine, calcium channel blockers (nifedipine, amlodipine, diltiazem, verapamil)
抗巴金森藥物	Amantadine, benztropine, bromocriptine, levodopa, trihexyphenidyl
抗精神分裂症藥物	Chlorpromazine, haloperidol, fluphenazine, prochorperazine, thiothixene
肌肉鬆弛劑	Baclofen, cyclobenzaprine, diazepam
擬交感神經藥物 (alpha-腎上腺素藥物)	Ephedrine, phenylephrine, pseudoephedrine
擬交感神經藥物 (beta-腎上腺素藥物)	Isoproterenol, metaproterenol, terbutaine
其他	Amphetamines, carbamazepine, dopamine, NSAIDs (非類固醇抗發炎藥), opioid analgesics (鴉片類止痛藥)

本表摘錄修改自 Urinary retention in adults: diagnosis and initial management. Am Fam Physician October 15, 2018, Volume 98, Number 8

2% 急性尿滯留的病人是因為藥物引起[10]。另外一篇報告指出，12% 慢性尿滯留由藥物引起[11]。最常見引起急性或慢性尿滯留的藥物是具有抗膽鹼性 (anti-cholinergic effects) 的藥物，主要是阻斷在逼尿肌上的副交感神經的 muscarinic 接受器，造成逼尿肌不收縮；alpha-adrenergic agents, 像去鬱劑 (decongestants) 會增加攝護腺和膀胱頸的張力；鈣離子阻斷劑 (calcium channel blockers, CCBs) 會減少膀胱平滑肌的收縮，在 Elhebir 的研究指出，高度血管選擇性 DHP (dihydropyridines) 這一類的 CCBs，包含 felodipine 及 lercanidipine 較不會造成下泌尿道症狀，其他的鈣離子阻斷劑不管是 DHP (如 diltiazem 及 verapamil) 或是 NDHP (non-dihydropyridines)，包含 amlodipine 及 nifedipine 都有機會造成中度到重度的下泌尿道症狀，必須注意的是收錄的個案中有 90% 以上 CCBs 的使用時間大於一年，是否短時間的使用 CCBs 會不會影響，需要進一步的探討[8,12]。此外，非類固醇抗發炎藥 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) 會抑制前列腺素合成，也有機會減少逼尿肌的收縮[8]。

2. 手術後原因：手術後尿液滯留在住院病人的發生率大約 2% 到 14%，影響的因素包括：麻醉的型式、病人的年齡、性別、潛在性疾病[8]。在兩個大型的分析研究指出年齡、下泌尿道症狀是兩個主要的危險因子，而這兩個因素都和 BPH 有相關性[8,13,14]。在 Young et al 針對胸腔手術後到尿管重新置入的前瞻性研究 (prospective study) 中，共收入 275 位個案，有 60 位 (21.8%) 在拔除導尿管後，需要重置導尿管，在多變數分析下的危險因子包括有低身體質量指數 (BMI) (27.3 vs 26.0, P = 0.021, Crude OR: 0.4)、BPH [15]。此篇研究，致力於術後 48 小時拔除導尿管，與目前我們執行的導尿管組合式照護的標準時間 5 天還要早，最後出院時還帶有導尿管的人數僅有 4 人，代表手術相關的尿滯留隨時間過去，其影響的效果會逐漸減弱。

四、神經性原因：正常的膀胱功能有賴於中樞與周邊自主神經系統與體表神經系統對於膀胱體、膀胱頸、尿道及括約肌的肌肉控制。

1. 中樞神經：在中樞神經的部分，雖然在泌尿相關的神經路徑的阻斷，比較常發生尿失禁，但合併或單純尿滯留的情形也是會發生的。Burney et al 指出出血性腦中風和缺血性腦中風對膀胱的逼尿肌有不同的影響，出血性腦中風約有 85% 會造成逼尿肌活性降低 (underactivity)，較易有尿滯留的情形，而缺血性腦中風則有 72.5% 會造成逼尿肌過動 (overactivity)，較容易有尿失禁[5,16]。事實上，隨著疾病病程發展，逼尿肌的活性是會改變的，缺血性腦血管梗塞在早期恢復期較常引起尿失禁大約 38~60%，然而，有

一部分的病人仍會有尿液滯留的情形，主要是逼尿肌低反射或是無反射，尤其病兆在腦幹的病人，較有機會產生尿滯留的情形[17]。在 Burney et al 的研究指出在 60 位中風 72 小時內的病人，約有 28 位 (47%) 有尿滯留的情形[16]；Gelber et al 在 21 位中風失禁的病人中有 4 位 (19%) 有尿滯留發生，其逼尿肌呈現低反射 (hyporeflexia) [18]。Kong et al 指出在 80 位缺血性中風的病人，平均 13.8 天內發生尿滯留的機會為 28.8% [17]。但是上述研究尿滯留的定義不一致，通常是在排尿後以膀胱超音波來檢測餘尿，若餘尿大於 50 ml 或是 100 ml 為尿滯留的定義。因此，這和我們在臨床上的觀察定義是有落差的，病人因為急性尿滯留無法解尿，經導尿後，測餘尿大於 400 ml 的情形不同。

2. 周邊神經與自主神經病變最常見的原因就是糖尿病膀胱病變 (diabetic cystopathy)，主要是逼尿肌的活性變差，隨著糖尿病的病齡增加，約有 20% 到 60% 的病人會有膀胱病變的風險，其表現包含膀胱過動、解尿失能 (voiding dysfunction)、尿液滯留[8]。在膀胱尿路動力評估下 (urodynamic analysis)，對應的主要表現為逼尿肌過動 (detrusor overactivity)、逼尿肌過動合併正常收縮 (detrusor overactivity with normal detrusor contractility)、逼尿肌收縮低下 (detrusor underactivity)，在 Majima et al 的研究指出，逼尿肌過動較常發生在糖尿病早期：尤其是糖尿病腎病變第一期，有可能是膀胱呼應尿量增加的代償反應；糖尿病的中期：逼尿肌過動合併正常收縮，較常發生在病人已經產生糖尿病視網膜病變時；糖尿病晚期：容易發生逼尿肌收縮低下，較常發生於同時有糖尿病視網膜病變及糖尿病腎病變的患者。事實上，糖尿病膀胱病變的病人主觀上的症狀並不能夠呼應真實膀胱失能的狀態，所以，常常被醫療工作者所忽略，目前臨床上也較缺乏有系統的評估計畫[19]。

導尿管拔除失敗後的評估與處置

當導尿管拔除失敗，須評估失敗的可能原因，下次才有成功拔除的機會。

基本上，使用置放導尿管的適應症評估：當適應症為急性尿滯留時，在拔除前應評估急性尿滯留的原因。從詳細的病史詢問來探討可能的原因，如表二所敘述。初始評估應該包含藥物史、男性是否平常有攝護腺肥大的下泌尿道症狀。理學檢查應包含完整的腹部評估，包括膀胱與腹部/骨盆器官的觸診與扣診，評估腰部敲壓痛；在男性進行肛門指檢以評估攝護腺大小，是否有結節，或是直腸腫塊，在女性則需進行完整的骨盆檢查；神經學檢查，主要是下胸椎、腰椎、薦椎相關的感覺、肌肉

表二　常見尿滯留原因的病史與理學檢查特徵

可能原因	病史	理學檢查
男性		
急性攝護腺炎	發燒、解尿疼痛，直腸或會陰部疼痛	肛門指檢攝護腺，攝護腺呈現壓痛、腫脹、溫熱，甚至按壓後有尿道分泌物
良性攝護腺增生 (BPH)	過去有尿儲留的病史或平常解尿不順，夜尿頻繁，解尿間斷	肛門指檢攝護腺，攝護腺呈現肥大，無明顯壓痛。或是檢查結果正常
攝護腺腫瘤	無症狀；體重減輕；全身性非特異性症狀	肛門指檢攝護腺，攝護腺呈現正常或腫大，可能可以摸到結節
女性		
膀胱脫垂、直腸脫垂、子宮脫垂	骨盆有下墜感或壓力感受	經陰道可以觸摸到骨盆臟器；膀胱，直腸或子宮突出
子宮肌瘤、骨盆腫瘤	骨盆或下腹疼痛，月經失常，腹脹	可以觸摸到子宮或卵巢
兩者		
神經性膀胱	已存在或新診斷的神經性疾病：糖尿病神經病變、多發性硬化症、巴金森氏症、中風	全身性神經缺損，局部薦椎 1~5 對神經缺損
膀胱腫瘤	無痛性血尿	明顯血尿
膀胱炎、尿道炎、泌尿道感染、性傳染病、皰疹感染	解尿疼痛、血尿、發燒、背痛、全身性症狀、皮疹、近期性行為	下腹壓痛、背部敲痛、尿道分泌物、生殖器水泡
糞便阻塞	便祕	腹部或骨盆脹痛

本表摘錄修改自 Urinary retention in adults: diagnosis and initial management. Am Fam Physician October 15, 2018, Volume 98, Number 8

張力與強度、神經反射等。對於其他非急性尿滯留的適應症，則需要評估是否有相關藥物的影響或是急性和慢性疾病的相關疾病造成的影響 (如尿道感染、腦部出血或梗塞、糖尿病膀胱病變等)。實驗室的部分可根據病史與理學檢查來計劃檢測，如 PSA、尿液分析、血糖、肌酐酸/尿素氮、電解質。影像的部分也是根據病史與理學檢查來開立檢查，如

下腹部超音波評估泌尿道系統，包含攝護腺大小、尿路動力學檢查 (如尿路流速、膀胱動力等) 可以評估膀胱功能，包含膀胱逼尿肌與括約肌的功能[8]。在重新置入尿管後，可以考慮開立甲型腎上腺素交感神經抑制劑 (alpha-blocker)，如 prazosin、terazosin、tamsulosin、doxazosin。Alpha-blocker 除了可以造成膀胱頸及尿道平滑肌的放鬆，也可以經由抑制交感神經的作用，使得逼尿肌的收縮力有增強的效果[6]。若上述評估與相關檢查排除神經性膀胱或明顯結構異常等不可逆原因或是造成尿滯留的原因已去除，可於 3 至 7 天後再進行拔除一次，若還是失敗，可以考慮會診泌尿科醫師進一步評估。

結　語

臨床上導尿管置放相當常見，每根導尿管都需要探究當初置放的適應症，若拔除失敗，也應當找出失敗的可能原因，並且針對暫時性或可逆性 (藥物或感染) 的原因進行校正。我們也可以在拔除導尿管前，先評估目前用藥是否有機會會影響拔管的成功機率，可以事先調整藥物來增加成功率。

參考文獻

1. Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, et al: Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014;35:S32-47. PubMed PMID: 25376068. Epub 2014/11/08.
2. Lai CC, Lee CM, Chiang HT, et al: Implementation of a national bundle care program to reduce catheter-associated urinary tract infection in high-risk units of hospitals in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2017;50:464-70. PubMed PMID: 28711430. Epub 2017/07/18.
3. Ozturk NK, Kavakli AS: Use of bladder volume measurement assessed with ultrasound to predict postoperative urinary retention. North Clin Istanb 2016;3:209-16. PubMed PMID: 28275753. Pubmed Central PMCID: PMC5336626. Epub 2017/03/10.
4. Lee YY, Tsay WL, Lou MF, et al: The effectiveness of implementing a bladder ultrasound programme in neurosurgical units. J Adv Nurs 2007;57:192-200. PubMed PMID: 17214755. Epub 2007/01/12.
5. Panfili Z, Metcalf M, Griebling TL: Contemporary evaluation and treatment of poststroke lower urinary tract dysfunction. Urol Clin North Am 2017;44:403-14. PubMed PMID: 28716321. Epub 2017/07/19.
6. 郭漢崇. Urology 泌尿學. 2007;第二章:41-4.
7. Selius BA, Subedi R: Urinary retention in adults: diagnosis and initial management. Am Fam Physician 2008;77:643-50. PubMed PMID: 18350762. Epub 2008/03/21.
8. Serlin DC, Heidelbaugh JJ, Stoffel JT: Urinary retention in adults: evaluation and initial management. Am Fam Physician 2018;98:496-503. PubMed PMID: 30277739. Epub 2018/10/03.
9. Chun-Kai Wang MD, Hong-Jeng Yu MD: Benign prostatic hyperplasia in Taiwan: epidemiology, diagnosis and pharmacological therapy of lower urinary tract symptoms suggestive of BPH in ageing men. Incont Pelvic Floor Dysfunct 2007;1:5-8.
10. Murray K, Massey A, Feneley RC. Acute urinary retention-a urodynamic assessment. Br J Urol 1984;56:468-73. PubMed PMID: 6534445. Epub 1984/10/01.
11. Kurasawa G, Kotani K, Kurasawa M, et al: Causes of chronic retention of urine in the primary care setting. Intern Med 2005;44:761-2. PubMed PMID: 16093603. Epub 2005/08/12.
12. Salman M, Khan AH, Syed Sulaiman SA, et al: Effect of calcium channel blockers on lower

urinary tract symptoms: A systematic review. Biomed Res Int 2017;2017:4269875. PubMed PMID: 29124064. Pubmed Central PMCID: PMC5662820. Epub 2017/11/11.

13. Wu AK, Auerbach AD, Aaronson DS: National incidence and outcomes of postoperative urinary retention in the surgical care improvement project. Am J Surg 2012;204:167-71. PubMed PMID: 22560203. Epub 2012/05/09.
14. Mason SE, Scott AJ, Mayer E, et al: Patient-related risk factors for urinary retention following ambulatory general surgery: a systematic review and meta-analysis. Am J Surg 2016;211:1126-34. PubMed PMID: 26257154. Epub 2015/08/11.
15. Young J, Geraci T, Milman S, et al: Risk factors for reinsertion of urinary catheter after early removal in thoracic surgical patients. J Thorac Cardiovasc Surg 2018;156:430-5. PubMed PMID: 29609886. Epub 2018/04/04.
16. Burney TL, Senapati M, Desai S, et al: Acute cerebrovascular accident and lower urinary tract dysfunction: a prospective correlation of the site of brain injury with urodynamic findings. J Urol 1996;156:1748-50. PubMed PMID: 8863586. Epub 1996/11/01.
17. Kong KH, Young S: Incidence and outcome of poststroke urinary retention: a prospective study. Arch Phys Med Rehabil 2000;81:1464-7. PubMed PMID: 11083349. Epub 2000/11/18.
18. Gelber DA, Good DC, Laven LJ, et al: Causes of urinary incontinence after acute hemispheric stroke. Stroke 1993;24:378-82. PubMed PMID: 8446973. Epub 1993/03/01.
19. Majima T, Matsukawa Y, Funahashi Y, et al: Urodynamic analysis of the impact of diabetes mellitus on bladder function. Int J Urol 2019;26:618-22. PubMed PMID: 30887604. Epub 2019/03/20.

Causes of Urine Retention after Removal of Urinary Catheters

Jui-Kuang Chen MD[1], I-Hsuan Alan Chen[3], Hung-Chin Tsai MD, PhD[1,2]

[1]Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,
Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung, Taiwan
[2]Infection Control Unit, Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung, Taiwan
[3]Division of Urology, Department of Surgery, Kaohsiung Veterans General Hospital,
Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung, Taiwan

Care bundles for infection control are popular in recent years, including care bundles for central venous catheters, ventilator-associated pneumonia, and urinary catheters. Although we regularly monitor the duration and frequency of urinary catheterization and the rate of catheter-associated urinary tract infection, the causes of failed trials without catheters (TWOCs) are seldom addressed. This article focuses on the association between risk factors and urinary retention to reduce the failure rate of TWOCs. In addition, further assessment and management of failed TWOCs are discussed.

Key words: urinary catheters, urine retention

專　欄

DOI: 10.6526/ICJ.202108_31(4).0004

淺談新冠疫苗的挑戰

曾才騰　劉士任

國家衛生研究院　感染症與疫苗研究所

前　言

中國武漢市於 2019 年 12 月爆發嚴重特殊傳染性肺炎 (COVID-19)，已證實是由新型冠狀病毒 (Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 所造成的疫情，截至 2021 年 5 月 4 日止，在全球已有超過 1 億 5 千萬個確診案例，並造成將近 323 萬人死亡[1]。目前發現此病毒的致死率雖然低於嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒 (SARS-CoV) 與中東呼吸症候群冠狀病毒 (Middle East Respiratory Syndrome coronavirus, MERS-CoV)，但新型冠狀病毒的傳染力應該是比這兩種病毒來得高[2]。世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 宣告武漢肺炎為國際公衛緊急事件，2020 年年底已有不少國家開始施打新冠疫苗，但全球的疫情仍未受到良好控制，仍有不少國家的確診人數持續增加中。而且新型冠狀病毒仍持續發生變異，研究指出先前開發的疫苗對於變異病毒的保護力有下降的情形[3]。至今新型冠狀病毒疫情已發生超過一年有餘，變異的新型冠狀病毒持續在在世界各地引發一波又一波的疫情，若要有效遏止新型冠狀病毒的疫情，盡快加速全球人類施打疫苗仍是不二的法門。不少科學家猜測新型冠狀病毒可能流感化並與人類長久共存[4]，除了採取定期施打新冠疫苗之外，廣效的保護力將是未來新冠疫苗的另一種開發方向。

疫苗開發的方向與種類

一、抗原標的

冠狀病毒是一種正鏈單股核醣核酸 (RNA) 套模病毒 (enveloped virus)，其顆粒中的結構蛋白有棘蛋白 (spike, S)、膜蛋白 (membrane, M)、包膜蛋白 (envelope, E) 及核蛋白

(nucleocapsid, N)。有部分新冠疫苗平台是使用全病毒顆粒 (whole virion)，顧名思義包括所有病毒的蛋白質、脂質、多醣、核酸等成分。不活化與活性減毒疫苗都屬於全病毒疫苗 (whole virion vaccine)。

棘蛋白是由 S1 及 S2 組成，是冠狀病毒的主要表面蛋白，其中 S1 包含受體結合區域 (receptor binding domain, RBD) 負責與細胞受體 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 結合，S2 區域負責與細胞膜融合促使病毒 RNA 釋放到宿主細胞中，以利進行病毒複製。SARS-CoV 與 SARS-CoV-2 的棘蛋白相似度有 76% [5]。在 SARS-CoV 的結構蛋白中，棘蛋白是誘導中和抗體的主要抗原[3]。先前 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的研究證明，以棘蛋白為目標所開發的疫苗可誘導中和抗體和 T 細胞免疫反應，並有效保護動物免於病毒攻擊[6,7]。由於棘蛋白的高免疫原性，它是目前國際上 COVID-19 候選疫苗的主要抗原標的。

相較於棘蛋白，膜蛋白、包膜蛋白及核蛋白的蛋白質序列都具有高度保留 (highly conserved) [8,9]。小鼠動物平台顯示包膜蛋白是冠狀病毒引發肺臟病變的毒力因子 (virulence factor) 之一，因此包膜蛋白不適合用作疫苗抗原[10]。SARS-CoV 的研究指出膜蛋白與核蛋白能夠引起中和抗體反應與 T 細胞免疫反應[11-13]，因此，有少部分的研究將膜蛋白與核蛋白也納入新冠疫苗的開發標的。

二、疫苗種類與新冠疫苗發展現況

有許多種疫苗 SARS-CoV 和 MERS-CoV 尚在開發階段，包括不活化疫苗、活性減毒疫苗、病毒載體疫苗、類病毒顆粒疫苗、次單位疫苗、核酸疫苗 (DNA 疫苗或 RNA 疫苗)，只有少數幾個候選疫苗進入到人體試驗階段，但截至目前為止都還沒有 FDA 核准上市[14]。不管是在疫苗開發方法或是安全考量上，MERS-CoV 和 SARS-CoV 的疫苗研究經驗深深地影響並加速了新冠疫苗開發工作。表一概述各種疫苗平台的優缺點，以及各種上市疫苗的所屬種類[14]。其中核酸疫苗是屬於新類型疫苗，除了新冠疫苗之外，此疫苗平台並沒有被授權應用在其他病原體的疫苗。目前在美國獲准緊急授權使用 (emergency use authorization, EUA) 的新冠疫苗包括兩種 mRNA 疫苗 (BNT162b2, mRNA-1273) 和一種腺病毒載體疫苗 (Ad26.COV2.S)。以下簡介各種疫苗平台的特性，並根據 WHO 所彙整的後選疫苗發展近況[15]，列出目前發展進程較快的新冠疫苗。

1. 不活化疫苗 (inactivated vaccine)

不活化疫苗是傳統疫苗的製備技術，以高溫、Ultraviolet (UV) 照射或化學物質將病毒滅活 (inactivation)，包含原始病毒的完整免疫原性成分，

表一　各種疫苗平台的優缺點

疫苗平台	優點	缺點	核准使用案例 (不含新型冠狀病毒疫苗)
RNA 疫苗	容易開發設計、安全且疫苗耐受性良好、天然抗原表達	免疫原性較低、低溫儲運要求、RNA 誘導的干擾素反應的潛在風險	無
DNA 疫苗	容易開發設計、安全且疫苗耐受性良好、在室溫下穩定、表現天然抗原	免疫原性較低、疫苗投予方法較困難、基因嵌合之風險	無
病毒載體疫苗	較強的免疫反應、保存天然抗原、模仿自然感染	複雜的製造過程、基因嵌合之風險、疫苗功效可能因既存免疫力而降低	伊波拉病毒
次單位疫苗	安全且疫苗耐受性良好	免疫原性較低、需要佐劑以增加免疫原性	B 型肝炎病毒、百日咳、肺炎鏈球菌、b 型嗜血桿菌、流感
不活化疫苗	較強的免疫反應、比活性減毒活病毒更安全	去活化過程中引起潛在的抗原改變	傷寒、霍亂，A 型肝炎病毒，鼠疫，狂犬病，流感，小兒麻痺 (沙克)
活性減毒疫苗	較強的免疫反應、保存天然抗原、模仿自然感染	殘留毒力的安全疑慮，尤其是對免疫力低下的人而言	麻疹，腮腺炎，小兒麻痺 (沙賓)，輪狀病毒，黃熱病，卡介苗，德國麻疹，水痘
類病毒顆粒疫苗	安全且疫苗耐受性良好、模仿天然病毒結構	免疫原性較低、複雜的製造過程	B 型肝炎病毒、人類乳突病毒

Li, YD, et al. (2020). J Biomed Sci [14]

常見的不活化疫苗有 A 型肝炎病毒、流感疫苗。在滅活過程中可能會導致免疫原性表位 (epitope) 發生結構變化，進而減低疫苗的效力 (potency)。儘管 SARS-CoV 不活化疫苗能夠誘導產生中和抗體，但在攻毒動物模式上會導致肺臟出現發炎病變[16]，所以普遍認為不活化疫苗不是冠狀病毒疫苗的優先開發策略。不過，中國跟印度的研究單位與生技公司正開發不活化新冠疫苗，其臨床試驗的結果顯示此類疫苗有效性介於 50~79% [17]。

2. 活性減毒疫苗 (live-attenuated

vaccine)

活性減毒疫苗是藉由刪除或突變病毒基因組而減弱病毒的致病力。活性減毒疫苗具有原始病毒的全部免疫原性成分，並像自然感染一樣刺激免疫系統。活性減毒疫苗的使用風險包括可能恢復為高致病力，以及減弱後的殘留毒力對免疫力低下的人引起危害。鑑於其風險，在臨床試驗前必須仔細審查活性減毒疫苗的生物安全性。隨著生物科技的進步，現在可以透過密碼子去優化 (codon-deoptimization) 減弱流感病毒與登革熱病毒的致病力[18]。Codagenix 公司和印度血清研究所 (Serum Institute of India) 正透過相同的方法將 SARS-CoV-2 病毒的致病力減低，並在英國進行臨床一期試驗 (NCT04619628)。

3. 病毒載體疫苗 (viral vector-based vaccine)

病毒載體疫苗的抗原與病原體較相近，可以引起較強的免疫反應，但病毒載體疫苗的製備方式比較繁瑣，而且疫苗功效可能會因為既存免疫力 (pre-existing immunity) 而降低。許多病毒載體平台曾被應用在 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的疫苗開發，包括腺病毒 (人類和非人類靈長類動物)、改良型痘苗病毒安卡拉株 (MVA)、新城病病毒 (NDV)、麻疹病毒、水皰性口炎病毒 (VSV)…等[15]。在新冠疫苗開發上，NDV、MVA、VSV、麻疹病毒等病毒載體疫苗已有進入人體臨床試驗，但其疫苗有效性尚待評估。目前只有 AstraZeneca/Oxford 的 AZD1222 [19] 與 Johnson & Johnson 的 Ad26.COV2.S [20] 腺病毒載體疫苗已完成臨床三期試驗，疫苗的有效性介於 64~76%，並取得美國、英國或歐盟的緊急授權使用。但目前有少數人接種這兩種疫苗後，造成血栓併血小板低下症候群 (thrombosis with thrombocytopenia syndrome, TTS)，所以有幾個國家停止施打兩種疫苗，或者透過限定特定年齡族群施打以降低副作用的發生。

4. 次單位疫苗 (subunit vaccine)

次單位疫苗是由病毒蛋白質或蛋白質片段組成，因不具傳染性病毒可提高安全性。大多數 SARS-CoV-2 次單位疫苗都聚焦在棘蛋白上，或棘蛋白的受體結合區域 (Receptor binding domain, RBD)。Novavax 公司的 NVX-CoV2373 疫苗已在英國進行臨床三期試驗中，是這類疫苗中進展最快的疫苗，目前的數據顯示疫苗有效性高達 96% (NCT04611802) [21]。國內廠商高端疫苗和聯亞生技也是採用類似技術開發新冠疫苗，並進行到臨床二期試驗。其中高端疫苗公司是從美國國衛院 NIH 取得重組棘蛋白 (S-2P) 的技術平台，其新冠疫苗搭配鋁鹽 (aluminum hydroxide) 及 CpG1018 佐劑以提高免疫反應。聯亞生技公司所開發的新冠疫苗則是使用另一種鋁鹽 (aluminium phosphate) 與 CpG 作為佐劑。聯亞生技公司的新冠疫苗抗原除了包括棘蛋白的 RBD 之外，

還針對 S2、M 及 N 蛋白設計特殊抗原決定位 (immunodominant epitope) 之胜肽，以期活化毒殺型 T 淋巴細胞 (cytotoxic T lymphocyte) 與輔助 T (T helper, Th) 細胞。類病毒樣顆粒 (virus-like particle, VLP) 疫苗是另一種次單位疫苗，由缺乏病毒核酸的空病毒外殼所組成，因此不具傳染性。Medicago 公司的 CoVLP 疫苗以經在加拿大與美國開始進行臨床試驗二/三期 (NCT04636697)。

5. 核酸疫苗 (nucleic acid vaccine)

核酸疫苗是理想的疫苗平台，其優點包括易於設計和生產，適用於傳染病暴發期間的快速大規模生產。核酸疫苗可以分為 DNA 與 RNA 兩種疫苗平台，其中 DNA 疫苗特性穩定又無需超低溫保存系統，然而，DNA 疫苗的主要挑戰是如何將 DNA 送到細胞中進行有效率地抗原表達。美國生技公司 INOVIO 開發了 INO-4800 DNA 疫苗搭配 Cellectra® 電穿孔設備合併使用後，此疫苗可引起抗原特異性 T 細胞反應和中和抗體，並進一步保護了動物免受 SARS-CoV-2 攻擊[22]，並已完成臨床一期試驗[23]，現正在進行臨床二/三期規劃。相對地，mRNA 疫苗需要超低的溫度進行儲存和運輸[24]。雖然過去沒有 mRNA 疫苗平台開發對抗 MERS-CoV 和 SARS-CoV 的疫苗，但在新冠疫苗上前兩個得到美國 FDA 緊急授權使用的疫苗卻是 mRNA 疫苗，分別是 Pfizer-BioNTech 所開發的 mRNA 疫苗 BNT162b2 (又稱為 Comirnaty) 與 Moderna 的 mRNA-1273，兩家疫苗的有效性都高達 94% 以上[25,26]。

疫苗的安全性與有效性

基本上生產 COVID-19 候選疫苗的製程與 SARS-CoV 的生產程序大致相同，所以製備疫苗本身並不是一項艱鉅的任務。然而，在如火如荼的進行疫苗開發的同時，2020 年 2 月就出現了傳播力增強的變異株 D614G，後續更在世界各地傳播與演化，陸陸續續出現英國、南非與印度等變異株，並且已經有相關研究指出已開發的疫苗對於南非變異株的交叉保護力有明顯下降的情形[3,21]，所以如何透過縝密疫苗設計以提高交叉保護力對抗新興變異株將是一個重大的挑戰。此外，在呼吸道融合病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 不活化疫苗的臨床使用經驗上，接種疫苗後會加劇 RSV 所引起的嚴重的下呼吸道症狀，此現象稱之為疫苗相關性增強呼吸道疾病 (vaccine-associated enhanced respiratory disease, VAERD) [27]。先前 SARS-CoV 及 MERS-CoV 疫苗的動物研究指出，接種冠狀病毒疫苗後可能會加劇病毒感染所造成的肺臟發炎病變[16,28]，因此，如何兼顧有效性與安全性將是新冠疫苗開發的另一個難題。

為了加速新冠疫苗開發，疫苗

科學家早在 2020 年 3 月就著手討論先前冠狀病毒疫苗的不良事件，並提出 COVID-19 候選疫苗必須滿足的免疫學條件，包括透過疫苗設計、臨床前動物試驗與免疫學評估，以減少安全隱憂[29]。美國 FDA 在新冠疫苗開發和許可指引中，也載明必須於臨床前的分析評估疫苗引起 VAERD 的可能性，以降低人體使用的風險。先前冠狀病毒的研究指出可以藉由誘導第一型輔助 T (type 1 T helper, Th1) 細胞反應而降低動物產生 VAERD 的風險[30]。鑑於目前對於疫苗的需求量極為龐大，使用佐劑將可節省抗原使用量、提高免疫原性、延長免疫反應，甚至可以增加疫苗對新興變異株的交叉保護力，同時又可以透過誘導 Th1 細胞反應而降低 VAERD 的風險。

SARS-CoV 和 MERS-CoV 疫苗的臨床一期試驗結果，成為了目前新冠疫苗開發的重要基石，在 2020 年 12 月國際上已有幾種新冠疫苗獲准緊急授權使用，包括 mRNA 和腺病毒載體疫苗。所有臨床疫苗試驗均已通過審查委員會的批准，並嚴格遵守 FDA 指南[31]。在疫苗安全性評估上，及時的全面評估來避免安全問題，認真評估疫苗不良事件，並將其發生率與此類事件發生的背景發生率進行比較。後續大規模人類施打疫苗的同時，疫苗的副作用仍需持續監控記錄並蒐集臨床使用數據，確保兼顧疫苗的有效性與安全性。

新型冠狀病毒流感化的可能性？

除了 SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2 之外，已知還有 4 種人類冠狀病毒 (229E、OC43、NL63、HKU1)，這 4 種病毒在世界各地對成人僅造成輕微咳嗽、流鼻水等輕微上呼吸道症狀，不過對新生兒、學齡前兒童、老年人與免疫不全的個體，偶而會引起致命的氣管炎與肺炎。值得注意的是，曾經感染人類冠狀病毒的人仍會有再次感染的形況出現，這顯示感染冠狀病毒並無法誘發長期甚至終身免疫力[32]。所以接種新冠疫苗後是否可以引發長期免疫反應，將是值得注意的議題。如果未來新冠疫苗需要像流感疫苗一樣需要每年施打，這將意味著人們將要忍受新型冠狀病毒所帶來的季節性死亡和疾病。100 多位免疫學家、病毒學家和傳染病研究者接受《自然》雜誌訪問時，約有 6 成的學者認為，恐已達到難以消除新型冠狀病毒的地步，預期新型冠狀病毒的危害將隨著時間的流逝而減少，並且推測此病毒將變成地方性流行 (endemic)，至於新型冠狀病毒會以什麼模式與人類共存尚未可知，這將取決於人們透過感染或接種疫苗獲得免疫力的狀態以及病毒的進化方式[4]。

與流感病毒相同，新型冠狀病毒也是一種 RNA 病毒，所以在病毒複製過程中容易產生突變，藉此加速變異株的出現。目前研究指出冠

狀病毒的每個複製週期的每個位點突變速率約為 1×10^{-6}，確實比流感病毒突變率 3×10^{-5} 來得低[33,34]。然而，隨著在大規模的人群中持續傳播，致使病毒突變株出現速度比預期的快得多。2020 年 2 月新型冠狀病毒就已進化成感染力更強的變異株 D614G，在同年 4 月已成為主要流行病毒株所帶有的基因突變，並持續在世界各地持續演化出不同變異株[35]。這種提高的突變率可能會降低疫苗的有效性，或增加了病毒產生抗藥性而逃逸的可能性。目前已有研究指出先前開發的 mRNA 疫苗對於變異株的保護力有下降的情形[3]。隨著疫苗接種比例增加，是否會因為選擇壓力加速新興變異株的出現仍需要繼續觀察。如果新型冠狀病毒演化成流感化，開發廣效型疫苗來對抗新型冠狀病毒可能是一個疫苗設計方向[36]，除了可以對抗新型冠狀病毒的變異株，還可以取代定期施打新冠疫苗的必要性。

未來展望

新型冠狀病毒疫情已持續在全球蔓延一年多，SARS-CoV-2 疫苗的研發與生產速度尚不足以控制目前的疫情。除了快速製備疫苗，盡快加速全球人類施打疫苗也是遏止 COVID-19 流行的當務之急。當未來新型冠狀病毒轉變成地方性流行時，是否能誘發長期免疫力與廣效的保護力是新冠疫苗的一大考驗，這將是防止再度感染此病毒的關鍵因素。此外，新型冠狀病毒仍在持續變異中，隨著疫苗接種人數增加，疫苗的交叉保護力與安全性仍需持續觀察記錄與蒐集臨床使用數據，需從控制這次疫情中汲取的教訓，以做為因應未來疫情變化之用。

參考文獻

1. Center for Systems Science and Engineering (CSSE) (2021, May 4). COVID-19 Dashboard. Johns Hopkins University. Available https://coronavirus.jhu.edu/map.html
2. Lee PI, Hsueh PR: Emerging threats from zoonotic coronaviruses-from SARS and MERS to 2019-nCoV. J Microbiol Immunol Infect 2020;53:365-7.
3. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, et al: mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. Nature 2021;592:616-22.
4. Phillips N: The coronavirus is here to stay-here's what that means. Nature 2021;590:382-4.
5. Jaimes JA, Andre NM, Chappie JS, et al: Phylogenetic Analysis and Structural Modeling of SARS-CoV-2 Spike Protein Reveals an Evolutionary Distinct and Proteolytically Sensitive Activation Loop. J Mol Biol 2020;432:3309-25.
6. Yang ZY, Kong WP, Huang Y, et al: A DNA vaccine induces SARS coronavirus neutralization and protective immunity in mice. Nature 2004;428:561-4.
7. Muthumani K, Falzarano D, Reuschel EL, et al: A synthetic consensus anti-spike protein DNA vaccine induces protective immunity against Middle East respiratory syndrome coronavirus in nonhuman primates. Sci Transl Med 2015;7:301ra132.
8. Bianchi M, Benvenuto D, Giovanetti M, et al: Sars-CoV-2 Envelope and Membrane Proteins: Structural Differences Linked to Virus Characteristics? Biomed Res Int 2020;2020:4389089.
9. Dutta NK, Mazumdar K, Gordy JT: The

Nucleocapsid Protein of SARS-CoV-2: a Target for Vaccine Development. J Virol 2020;94:e00647-20.

10. Jimenez-Guardeno JM, Nieto-Torres JL, DeDiego ML, et al: The PDZ-binding motif of severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein is a determinant of viral pathogenesis. PLoS Pathog 2014;10:e1004320.
11. Kim TW, Lee JH, Hung CF, et al: Generation and characterization of DNA vaccines targeting the nucleocapsid protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus. J Virol 2004;78:4638-45.
12. Pang H, Liu Y, Han X, et al: Protective humoral responses to severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus: implications for the design of an effective protein-based vaccine. J Gen Virol 2004;85:3109-13.
13. Liu J, Sun Y, Qi J, et al: The membrane protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus acts as a dominant immunogen revealed by a clustering region of novel functionally and structurally defined cytotoxic T-lymphocyte epitopes. J Infect Dis 2010;202:1171-80.
14. Li YD, Chi WY, Su JH, et al: Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. J Biomed Sci 2020;27:104.
15. World Health Organization (WHO) (2021, May 4). Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. WHO. Available https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines
16. Bolles M, Deming D, Long K, et al: A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge. J Virol 2011;85:12201-15.
17. Zimmer C, Corum J, Wee SL (2021, May 6). Coronavirus Vaccine Tracker. The New York Times. Available https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html
18. Stauft CB, Yang C, Coleman JR, et al: Live-attenuated H1N1 influenza vaccine candidate displays potent efficacy in mice and ferrets. PLoS One 2019;14:e0223784.
19. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, et al: Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. Lancet 2021;397:881-91.
20. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al: Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. N Engl J Med 2021.
21. Nadeem D, O'Donnell C (2021, March 12). Novavax vaccine 96% effective against original coronavirus, 86% vs British variant in UK trial. Reuters. Available https://www.reuters.com/article/uk-health-coronavirus-vaccines-novavax-idUSKBN2B32ZI
22. Smith TRF, Patel A, Ramos S, et al: Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. Nat Commun 2020;11:2601.
23. Tebas P, Yang S, Boyer JD, et al: Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of an open-label, Phase 1 clinical trial. EClinicalMedicine 2021;31:100689.
24. Pascolo S: Synthetic Messenger RNA-Based Vaccines: from Scorn to Hype. Viruses 2021;13:270.
25. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al: Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med 2021;384:403-16.
26. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al: Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2020;383:2603-15.
27. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, et al: Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. Am J Epidemiol 1969;89:422-34.
28. Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, et al: Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. Hum Vaccin Immunother 2016;12:2351-6.
29. Lambert PH, Ambrosino DM, Andersen SR, et al: Consensus summary report for CEPI/BC March 12-13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines. Vaccine 2020;38:4783-91.
30. Janice Oh HL, Ken-En Gan S, Bertoletti A, et al: Understanding the T cell immune response in SARS coronavirus infection. Emerg Microbes

Infect 2012;1:e23.

31. Edwards KM: Vaccines targeting SARS-CoV-2 tested in humans. Nat Med 2020;26:1336-8.
32. Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, et al: Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. Nat Med 2020;26:1691-3.
33. Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, et al: SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. Elife 2020;9:e57309.
34. Sanjuan R, Nebot MR, Chirico N, et al: Viral mutation rates. J Virol 2010;84:9733-48.
35. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al: Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. Cell 2020;182:812-27 e19.
36. Giurgea LT, Han A, Memoli MJ: Universal coronavirus vaccines: the time to start is now. NPJ Vaccines 2020;5:43.

國內外新知

2020 年 7 月~8 月佛羅里達州 COVID-19 專科病房爆發 *Candida auris* 感染事件

【高雄榮總微生物科 陳綺鄉 摘評】

2020 年 7 月，美國佛羅里達州衛生局接獲通報，四名新型冠狀病毒病人感染 *Candida auris*，其中三例為血流感染和一例泌尿道感染，四名病人於 2020 年在同家醫院接受新型冠狀病毒治療。*C. auris* 是一種多重抗藥性酵母菌，會造成侵襲性感染，能夠無症狀移生在病人身上或皮膚表面，造成醫療機構之群聚感染。自 2017 年在佛羅里達州發現第一件案例後，當局已採取積極措施防範傳播再發生，包括追踪接觸者和篩檢是否有新病例發生。在 COVID-19 大流行之前，該醫院對 *C. auris* 移生的病人都收治在單獨隔離病房。該醫院收置 COVID-19 病人的病房分佈四個區且跨越五個樓層，病人出院後會徹底清潔所有環境表面和地板，並以紫外線消毒。接獲通報後於 8 月 4 日至 18 日間進行全院的點盛行率調查，以查明其他 *C. auris* 移生病人。結果顯示在入院的 67 例病人中，共發現 35 人 (52%) 為移生者，8 例移生病人在調查的 30 天內死亡，但尚不清楚是否為 *C. auris* 感染造成死亡。

調查時還發現 COVID-19 病房中醫療人員在對 COVID-19 病人進行護理時穿著多層隔離衣 (gowns) 和手套。美國疾病管制署不建議醫療人員在照護疑似或確診 SARS-CoV-2 病人時，因擔憂被 SARS-CoV-2 感染，而穿戴多層隔離衣或手套，誤解可以提高保護力，其實反而造成在卸除過程增加自我污染的風險，及其他病原體在病人之間的傳播，也更加劇個人防護裝備消耗。調查人員發現許多造成污染的原因，例如在卸除隔離衣和內層手套的過程中直接與護理行動車上的電腦和醫療設備等潛在污染表面接觸，這些設備並沒有經常在使用時進行消毒，還發現醫療用品 (例如：氧氣管) 和紗布存放於走廊開放式置物箱、防護裝備使用超過期限、共用的醫療設備清潔和消毒不確實、未

落實洗手等因素導致 *C. auris* 傳播。SARS-CoV-2 專責病房，醫療人員應遵照標準流程 (例如，在指定時間進行手部衛生並建議清潔和消毒)，以防止傳播其他病原體。

【譯者評】在 COVID-19 大流行時，2020 年 7 月及 2021 年 2 月發生 *Candida auris* 兩件群聚感染事件，突顯抗藥性 *C. auris* 對住院 COVID-19 病人的威脅，泛美衛生組織/世界衛生組織 (PAHO / WHO) 因美洲地區醫療保健機構 *C. auris* 感染數量爆增，建議會員國應具備早期發現和正確鑑定的能力，實施預防措施管制病原菌在醫療機構中的傳播。

C. auris 是具有多重抗藥性的新興酵母菌，容易造成侵襲性感染且死亡率高。自 2009 年首次在日本病人的外耳道分離以來，短時間內已超過 30 個國家的醫療機構中出現。由於 *C. auris* 可在皮膚表面持續生存數週，加強其傳播的能力近年來對第一線常用的 fluconazole 產生抗藥性，對其他 azoles, amphotericin B 和 echinocandins 抗黴菌藥物也產生了不同的感受性，不但造成治療失敗，還引起群聚感染。早期發現和預防感染的措施非常重要，但與其他假絲酵母菌不同的地方是，在一般臨床實驗室使用的商業方法無法正確鑑定，容易誤判成 *C. famata*、*C. kefyr*、*C. duabushaemulonii*、*C. pseudohaemulonii* 等，可能造成感染率低估且防治困難，因此呼籲實驗室必須要提高警覺，目前更新成最新數據庫的 (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight, MALDI-TOF) 儀器及分子生物學技術或將檢體外送台北疾病管制署昆陽實驗室，是正確鑑定該微生物最可靠方法。

醫療人員亦應遵照標準流程避免使用多層隔離衣和手套，並注意醫療設備的清潔和消毒，並落實醫護人員手部衛生習慣，以防止傳播其他病原體。

參考文獻

1. Chowdhary A, Tarai B, Singh A, et al: Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April-July 2020. Emerg Infect Dis 2020;26:2694-6.
2. PAHO. Epidemiological Alert *Candida auris* outbreaks in health care services in the context of the COVID-19 pandemic 6 February 2021 https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-candida-auris-outbreaks-health-care-services-context-covid-19
3. Prestel C, Anderson E, Forsberg K, et al: *Candida auris* Outbreak in a COVID-19 Specialty Care Unit-Florida, July-August 2020. MMWR 2021;70:56-7. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e3.htm

國內外新知

真菌在人類腸道菌叢的規則與重要性

【國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所 陳盈之 曾國鋆 周怡君 羅秀容 摘評】

人類腸道菌叢是錯綜複雜的集合，包含細菌、古細菌、病毒、單細胞生物和真菌，然而真菌的鑑定方式較細菌困難，但透過多位研究員長年分析發現真菌在人類身上的分佈仍有著多樣性。例如，2010 年由 Ghannoum 等人發表自健康人口腔液中可分離出的真菌涵蓋 85 屬 101 種。又例如 2015 年由 Hallen-Adems 等人發表自 45 位健康自願者糞便檢體中，共分離出 72 個操作分類單元 (Operational taxonomic unit, OTU)，依據生物分類層級可分成 2 門 10 綱。2017 年 Nash 等人發表了更大量數據的分析報告，來自 147 位人體糞便檢體中，共分離出 701 個 OUTs 包含 247 屬的真菌。

綜觀分離自糞便的真菌，酵母屬 (*Saccharomyces*)、馬拉色菌屬 (*Malassezia*) 與念珠菌屬 (*Candida*) 為糞便中的優勢菌種。幾種念珠菌普遍被認為是人類腸道中的共生菌，而白色念珠菌 (*Candida albicans*) 被視為腸道菌叢中最普遍的真菌。腸道微生物菌叢中的真菌藉由抑制或促進發炎反應進一步影響免疫系統反應，最重要的例子為白色念珠菌為人類輔助型 T17 (Th17) 細胞的調節中心。當白色念珠菌移生於腸道時可誘導 Th17 細胞表現，Th17 主要在腸道的屏障處控制防護性免疫系統，在自我平衡的調控機制下將大部分的危害侷限於此；然而當 Th17 表現失控時則會造成局部發炎失調，例如腸炎症。

目前至少有三項證據顯示腸道共生真菌與腸道發炎疾病相關。第一、克隆氏症 (Crohn’s disease) 患者腸道中含有高量的抗體用來抵抗真菌細胞壁表面醣類。第二、已知數個在腸道辨識真菌的接受器或下游參與訊息傳遞的基因發生單核苷多型性 (nucleotide polymorphisms, SNPs)，進一步影響了細胞識別真菌的能力導致腸炎反應的發生。例如，CLEC7A (C-type lectin domain-containing 7A) 主要轉譯成 Dectin-1，Dectin-1 為一種 C 型凝集素受體 (CLR) 負責識別真菌細胞壁表面之 β-葡聚醣 (β-glucan)，Dectin-1 識別真菌後，接著透過 CARD9 傳遞訊號誘導發

炎反應與 Th1、Th7 細胞的分化。當小鼠 Dectin-1 缺乏時會造成嚴重的結腸炎，而當 CLEC7A 產生 SNP 時則會導致潰瘍性結腸炎的發生。又如 CX3CR1，當受到腸道真菌刺激時 CX3CR1 作為引發免疫反應的吹哨者。研究人員在克隆氏症患者體內發現 CX3CR1 的突變與抗真菌免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 表現下降有關。第三、在經由葡萄聚醣硫酸鈉 (dextran sodium sulfate, DSS) 誘導結腸炎的小鼠試驗中，腸道菌叢組成和共生，顯示對於調節病情嚴重程度和免疫反應有其關聯性。

白色念珠菌與其他數百種甚至數千種微生物共同棲息在胃腸道中，因此，腸道菌叢的組成與真菌的繁殖息息相關。早在 1960 年代就已經觀察到，因競爭細菌被抗生素抑制，而導致念珠菌的過度生長。最近的研究證實，抗生素治療可廣泛改變真菌的組成，目標細菌的消失會間接導致真菌菌叢失衡，反之亦然。例如，白色念珠菌藉由提高 IL-17 的表現，可預防鼠科動物被困難梭狀芽孢桿菌感染；另一方面的數據顯示數種擬桿菌屬和梭菌類纖毛蟲可拮抗小鼠腸道中的白色念珠菌。

儘管越來越多的證據顯示哺乳動物胃腸道中真菌和細菌之間存在顯著的相互依存關係，然而探討兩者在生物體內交互作用的潛在實際分子機制的進展仍受限於缺乏模擬真實腸道環境的動物模型。於是限制小鼠體內菌叢技術 (gnotobiotic mice) 被開發出做為腸道微生物研究的動物模式。經實驗證實，在此系統下對小鼠進行餵食三周定時定量的白色念珠菌，白色念珠菌可移生在小鼠腸道內且並不會對小鼠健康產生影響，且觀察結果與使用無菌小鼠建立腸道中白色念珠菌長期移生的報告相符。使用此技術觀察真菌在腸道中的分佈，顯示結腸中，細菌存在與否會影響白色念珠菌的分佈位置，當腸道中無細菌時，白色念珠菌存在於腸腔中；當白色念珠菌與細菌共存時，約 50% 的真菌會存在外粘液層。表示念珠菌與細菌共生時會改變念珠菌的某些基因表現而影響其分佈位置同時影響自體免疫反應。

【譯者評】白色念珠菌對人體具有雙重身分：作為病原體侵入腸道與內臟組織造成危害生命的嚴重感染；同時，在腸道內作為共生菌藉由調節 Th17 的表現，保護宿主免受細菌病原體侵害。然而腸道菌叢的消長間接決定白色念珠菌在腸道中的分佈與角色，腸道內細菌與真菌的交互作用與引發人類自體免疫反應等機制尚需更多模擬真實腸道實驗佐證。

參考文獻

1. Pérez JC: Fungi of the human gut microbiota: Roles and significance. Int J. Med Microbiol 2021;311:151490.
2. Schirmer M, Garner A, Vlamakis H, et al: Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. Nat Rev Microbiol 2019;17:497-511.

國內外新知

機器學習合併 MALDI-TOF MS 偵測細菌抗藥性的應用

【高雄榮總微生物科 黃采菽 摘評】

延遲使用適當的抗生素治療會導致菌血症病人死亡率增加，快速偵測抗藥性非常重要。現在越來越多微生物實驗室使用基質輔助雷射脫附電離飛行時間質譜法 (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS) 來鑑定細菌。以 MALDI-TOF MS 分析細菌，會產生專屬於某些物種的蛋白質特徵，然後依據這些特徵來鑑定菌種。雖然曾有文獻以 MALDI-TOF MS 區分對萬古黴素具有中度抗藥性 (vancomycin intermediate-resistant *Staphylococcus aureus*, VISA) 和不具抗藥性 (vancomycin-susceptible *S. aureus*, VSSA) 金黃葡萄球菌之間存在的蛋白質差異，但這些研究著重於分子量小於 2,000 Da 的小分子，並非臨床實驗室常規使用的 MALDI-TOF MS 模式。因此，本文作者研究的目標是利用機器學習法，針對 VISA 和 VSSA 這兩群細菌之間蛋白質組學差異分類，而不需像以往的模式，需要找到特異的蛋白質特徵，就可偵測細菌抗藥性。

作者使用臨床實驗室使用的機型 MicroFlex LT mass spectrometer (Bruker Daltonics) 以及設定模式，每一個菌株塗片分別打五次，每一個菌株共分析 20 個質譜。在這 20 重複裡至少出現 16 次的波峰 (> 80%) 才用於合併成這個菌株的代表性質譜。合併之後再進行菌株之間質譜的對齊。作者將在 75% 以上菌株出現，且在同一群 (如 VISA, VISSA 或 hVISA) 之中 CV (coefficient of variation) 小於 50% 的波峰納入分析。作者使用 R 程式語言的 MALDIQuant program，以及 support vector machine (SVM) 演算法，用來分類 21 株 VISA 及 38 株 VSSA 菌株。在此研究中共有 60 個納入分析的波峰，其中有 19 個波峰在 VISA 及 VSSA 兩群出現的比例有顯著的差異。但沒有任何一個波峰只存在於其中一群。同時也使用留一法交叉驗證 (Leave-one-out cross

validation, LOOCV)，也就是每次把一個菌株當作未知的測試組，其他的兩群菌株當作訓練組，利用 SVM 演算法建立模型之後，再把測試組菌株放進來分類，測試這個模型分類的正確性。就這樣每次移除一個菌株當作測試組，其他當作訓練組，依序測試正確性之後，就可以得到這個方法用於分類 VISA 的正確性為 100% 可區分，分類 VSSA 的正確性為 97%。整體正確性為 98%。

這篇研究中，作者證實以機器學習合併 MALDI-TOF MS 分類 VISA 及 VSSA 可獲得高達 98% 的正確性。這篇文章與以前文獻不同的重點是成功的以機器學習法分類抗藥性細菌，而且不需要識別質譜是否存在某一群細菌的特定波峰。

【譯者評】使用機器學習法合併 MALDI-TOF MS 質譜，將對抗生素具有抗藥性的菌株從不具抗藥性的菌株分類出來，並且使用實驗室例行使用的細菌培養方法、機器及設定，在抗藥性偵測方面是一大突破。因為 MALDI-TOF MS 已經逐漸成為臨床實驗室鑑定細菌的標準方法，利用所獲得的質譜加以處理、分析，不需額外的花費或人力即可獲得抗藥性結果，是一大突破。如果這個方法可以在不同的抗藥性細菌驗證成功，並且同一菌株只需要作一次 MALDI-TOF MS 就可達到 95% 以上的準確性，對於臨床的幫助非常大。不同的抗藥性菌株，由於使用的質譜儀不同，設定參數不同，或由於細菌特性不同，導致質譜圖資料結構可能不同，將來必須逐一經過機器學習法驗證是否可以都達到預期的分類效果。另外，從質譜儀輸出資料，以至於機器學習演算法，這一系列的步驟所使用的語言，若能使用免費且易於使用，且廣泛使用於機器學習的語言 (例如 Python 等) 串聯，而非使用特定的分析軟體，臨床實驗室就可隨時輸入質譜資料，快速得到分類的結果。相信這樣的發展指日可待。

參考文獻

1. Mather CA, Werth CA, Sivagnanam S, et al: Rapid Detection of Vancomycin-Intermediate Staphylococcus aureus by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry. J Clin Microbiol 2016;54:883-900.

編者的話

此期發表文章計有一篇原著，二篇綜論，一篇專欄，三篇國內外新知。原著「回溯性研究比較使用開放式與封閉式周邊靜脈導管之相關血流感染」，周邊靜脈導管是醫院中最常用的侵入性醫療設備，鑑於醫療法第 56 條，全國醫療院所推動醫療人員使用安全針具。本篇研究主要探討臨床長期使用的開放式導管與推行安全針具之後使用之封閉式周邊靜脈導管，其血流感染發生相關性，並顯示血流感染與導管使用時間和靜脈炎的發生相關。

本期二篇綜論，綜論主題一「COVID-19 疫情下之洗手液的選擇與手部保養」，全球 COVID-19 疫情嚴峻，「戴口罩、勤洗手」成爲對抗 COVID-19 重要的防疫措施。坊間洗手液眾多，如何選擇洗手液成爲關切議題，此篇綜論比較市面上常見手部消毒產品的成分、配方、有效性及長期使用後造成刺激性或是接觸性皮膚炎，並建議平日應如何保養雙手。綜論主題二「導尿管拔除失敗後尿滯留原因探討」，導尿管組合式照護 (care bundle)，能有效地降低導尿管相關的泌尿道感染。但臨床仍有病人面臨導尿管拔除失敗的困擾，本文提供導尿管組合式照護策略、膀胱儲尿與排尿的生理機制、尿液滯留的原因分類、常見尿滯留原因的病史與理學檢查特徵、導尿管拔除失敗後評估重點與處置建議等。

全球 COVID-19 疫情持續肆虐，先前開發的疫苗對於變異的新型冠狀病毒保護力下降，至今變異的新型冠狀病毒持續在世界各地蔓延，此篇專欄「淺談新冠疫苗的挑戰」提供新冠疫

苗開發的方向與種類、列出世界衛生組織彙整的候選疫苗發展近況中，發展進程較快的新冠疫苗，及開發疫苗如何兼顧其安全性與有效性等議題。

國內外新知部分，本期收錄三篇文章，分別爲「2020 年 7 月~8 月佛羅里達州 COVID-19 專科病房爆發 *Candida auris* 感染事件」之調查與處置，讀者可參考群聚發生原因及相關感染管制措施建議。另值得閱讀了解「眞菌在人類腸道菌叢的規則與重要性」，及「機器學習合併 MALDI-TOF MS 偵測細菌抗藥性的應用」等新知。最後，感謝作者群的用心呈現，期望讀者都有所收穫。

感染控制雜誌
Infection Control Journal

雙月刊

編　　者：衛生福利部疾病管制署、社團法人台灣感染管制學會

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

總　編　輯：張上淳

副總編輯：黃高彬、黃玉成、盛望徽

編輯委員：王復德、王梨容、李聰明、李桂珠、李南瑤、林永崇、林明儒、
邱連昭、吳怡慧、洪靖慈、柯文謙、柯金美、胡伯賢、施智源、
姜秀子、孫淑美、張育菁、陳巧慧、陳志榮、陳昶華、陳郁慧、
陳彥旭、陳瀅淳、湯宏仁、楊麗瑟、黃美麗、詹明錦、葉竹君、
劉建衛、蔡宏津、鄭舒倖、賴惠雯、顏慕庸
（依姓氏筆畫排列）

本期編輯醫院：高雄榮民總醫院

本期執行編輯：蔡宏津、柯金美

助理編輯：崔禾

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、臺北市重慶南路一段121號7樓-10

電　　話：02-23959825、02-23759181

網　　址：www.cdc.gov.tw、www.nics.gov.tw

出版年月：2021年8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