

展篩選測試，對建立使用規則應該大有助益。本篇報告提醒大家：在 NICU 裡面剛出生的早產兒，有著較高機率在一天之內會使用抗生素，這表示早發型感染在 NICU 的確是一重要問題。可是真正早發型新生兒感染相對於抗生素的使用率是相當低的，此乃依據 Gladstone 等人的報告：雖然敗血症較常發生在小於 2500 公克的早產兒，但在 700 至 1700 公克的早發型感染率卻只有 2.3%。

抗生素使用的監控制度在美國各醫院早已施行，但對 NICU 的管理細則仍尚未建立。在台灣監控制度已慢慢受到重視，尤其在全民健保實施之後。嬰兒的感染及用藥問題，特別是早產兒和低體重兒，藉由各方面類似的統計資料，可以對抗生素的使用方法給予較佳的匡正，並能避免過量使用。（侯世婷摘評）

### 參考文獻

1. Fonseca SNS, Ehrenkranz RA, Baltimore RS: Epidemiology of antibiotic use in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:156-62.
2. Goldmann DA, Durbin WAJ, Freeman J: Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1981;144:449-59.
3. Jarvis WR: Epidemiology of nosocomial infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:344-51.
4. Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC, et al: A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:819-25.
5. Lesko SM, Epstein MF, Mitchell AA: Recent patterns of drug use in newborn intensive care. *J Pediatr* 1990;116:985-90.
6. Philip AGS: Decreased use of antibiotics using a neonatal screening technique. *J Pediatr* 1981;98:795-9.
7. Echols RM, Kowalsky SF: The use of an antibiotic order form for antibiotic utilization review: influence on physicians' prescribing patterns. *J Infect Dis* 1984;150:803-7.

## 利用分子生物學分型來減少分枝桿菌在實驗室的偽陽性培養

結核病維持一段走下坡的局勢後，戲

劇性的又在全美引起一陣騷動。也因此造





成臨床微生物實驗室作分枝桿菌培養的檢體數目增加。相對的突然增加測試的量可能使某些設備超過其最大之負荷力，如此一來只會提高操作步驟的錯誤及儀器的故障罷了。當收到較多陽性的檢體，進行一批檢體處理時，陽性檢體之菌株可能經由檢體處理過程被帶到陰性檢體內，所以形成陽性率增加的機會。而實驗室的交互污染發現是因曾對病患做追蹤偵測，病患培養出結核桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 菌株，但無任何結核病臨床表徵或現象，並且不需治療病情就轉好，所以 1992 年 Fischl 表示當這些標準應用在目前各醫院發生的 MDR-TB (multidrug-resistant tuberculosis)，他評估 140 個病患中發現率達 16%，必須考慮是不是因實驗室污染所造成的結果。無論如何，追蹤辨別交叉污染對處理急性的病患是稍有幫助。預期往後病患身處於肺結核桿菌感染增加的危險時，而由醫師去辨別偽陽性培養，似乎變成是最大的問題。結核病的診斷特別是在感染愛滋病毒的病人身上，表示結核病對他們而言有著非常大的變異。

Small 等人利用 RFLP (restriction fragment length polymorphism) 分型法來確定他們所懷疑分枝桿菌實驗室的交叉污染。RFLP 是一種 DNA 指紋技術，曾被應用在區分細菌是否為同一種 (strain)。而在此 RFLP 是利用肺結核桿菌菌株內的基因 (即是 repetitive DNA sequence IS6110) 在不同的數目及位置經 RFLP 分析時被顯示出產生

菌株專一的模型 (strain-specific patterns)。顯現足夠的模型變化以確定流行病學不相干的菌株具有不同的 RFLP 模型，反而相關的菌株即可以 RFLP 模型鑑定出來，實驗室分離 RFLP 模型連續的過程，證明在陽性培養發現前後，同一種的肺結核桿菌菌株都有一定的 RFLP 模型特徵，相反的，分離偽陽性的菌株，因為其近似抹片陽性的檢體處理及當這些分離菌株從個別的抹片陽性索引病例以 BACTEC 系統判讀時，有相同的 RFLP 指紋。病人之間無流行病學上的相關而實驗室的儀器也無任何的故障，但偽陽性培養的產生仍是由不同種類的檢體而來。同時也發現當陽性培養報告一出現，醫師就發覺每六個病患分離出肺結核桿菌菌株時，相信有一個偽陽性培養是因實驗室交叉污染引起的。

雖然真正引起實驗室交叉污染的原因尚未被證實。學者認為可能是檢體在去污染過程中，BACTEC 機器故障，檢體拌合，檢體或試劑被水中環境的分枝桿菌污染，或是檢體與檢體之間的污染。

Small 等學者對檢體去污染的過程提出五點的建議，以供各位醫檢師參考：

1. 當使用吸管吸取試劑時，每個檢體及每次吸取試劑均應使用不同的吸管。
2. 事先將試劑分配成小量，如在加磷酸緩衝液時，先分裝到個別的試管再加入檢體內會比直接由大桶裝的試劑中分配到檢體來的好。
3. 每個檢體的試管在加測試檢體或試劑時，





應將試管的蓋子移開或更換新的蓋子。

4. 測試檢體離心之後，上清液直接倒在單獨丟棄之試管取代一般的容器。
5. 完整的實驗室操作手冊，以便隨時查閱。

Small 等學者對以 BACTEC 系統測試分枝桿菌的醫院提出七點的建議，以供參考：

1. 嚴格遵守原廠建議的保養及品管作業，包括每天更換測試針組，更換下的針組必需仔細的清洗及消毒，當針頭發現鈍時，更換針隻；一年更換三次針組加熱器 (needle heater)；接種後的測試瓶立即以 5% phenol 消毒瓶蓋，再以酒精消毒；測試瓶勿傾斜或倒置，測試瓶的測試應依原廠之建議執行，當 BACTEC 12B 生長指數 (growth index, GI) 值大於 500 或 BACTEC 13A GI 值大於 20 時，不可再測試，避免污染發生。
2. 測試瓶在接種檢體或上機之前每個瓶子應以個別的棉棒消毒瓶蓋。
3. 每次上機之前，以肉眼先觀察針組是否被加熱消毒。
4. 如果瓶子是放在架內一起培養，則需隔一段時間後，將瓶子的方向稍為更換。
5. 檢體接種處理後，以抹片染色法檢視，將抹片陽性的檢體一起測試。
6. 將疑似陽性的檢體放在一起測試。
7. 測試瓶若要增加培養機率，空瓶應事先以機器填充二氧化碳。

Small 等學者對追蹤檢體可能造成偽陽性培養提出五點的建議，以供各位參考：

1. 嚴格執行培養的判讀及檢體的處理。
2. 利用 BACTEC 機器判讀培養時，瓶子以相反的次序進行測試，這樣或許可以找到交叉污染的來源。
3. 追蹤陽性比率與建立一個閾值，當閾值一超過時直接觸發調查。
4. 當實驗室發生偽陽性培養時，與醫師及衛生主管部門溝通，加強注意實驗室的報告和臨床上的病徵。
5. 若流行病學的資訊證實病患不是被同一株菌株感染時，應將檢體立即送至其它教學實驗室，以確定是否為偽陽性的發生。

**【譯者評】**這是一篇陳述如何應用分子生物學分型技術，來區分實驗室所分離的肺結核桿菌是病人真正的病原菌，或是因為實驗室在操作過程污染而導致病人偽陽性反應。畢竟肺結核病之診斷必須依賴實驗室證實。一經確定，病人就得要服用好幾個月的抗結核藥物，而且藥物所引發的副作用亦不小。因此，結核菌實驗室確實有需要嚴格管制，不論是品管、檢體處理的每一個步驟、或者是機器維修與保養，均不可大意。當醫院分枝桿菌分離率有著顯著增加時，實驗室負責人就應該提高警覺，此時應檢視該院愛滋病毒感染者住院人數是否有明顯增加，否則也應該加強實驗室品管之各項管制措施。（周翠雲摘評）

### 參考文獻

1. Small PM, McClenny NB, Singh





- SP, et al: Molecular strain typing of *Mycobacterium tuberculosis* to confirm cross-contamination in the mycobacteriology laboratory and modification of procedures to minimize occurrence of false-positive cultures. J Clin Microbiol 1993;31:1677-82.
2. Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL: An outbreak of tuberculosis caused by multi-drug resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. Ann Intern Med 1992;117:177-83.
  3. Graham LJ, Warren NG, Tsang AY, et al: *Mycobacterium avium* complex pseudobacteruria from a hospital water supply. J Clin Microbiol 1988;26:1034-6.
  4. Gubler JG, Salfinger M, Gravenitz A: Pseudoepidemic of non tuberculosis mycobacteria due to contaminated bronchoscope cleaning machine. Report of an outbreak and review of the literature. Chest 1992;101:1245-56.
  5. Hermans PW, van Soolingen D, Dale JW, et al: Insertion element IS896 from *Mycobacterium tuberculosis*: a useful tool for diagnosis and epidemiology of tuberculosis. J Clin Microbiol 1990;28:2051-8.
  6. Mauer JR, Desmond EP, Lesser MD, et al: False positive cultures of *Mycobacterium tuberculosis*. Chest 1984;86:439-44.
  7. Murray PR: Mycobacterial cross contamination with the modified Bactec 460 TB. Diagn Microbiol Infect Dis 1991;14:33-5.
  8. Centers for Disease Control: National multidrug-resistant tuberculosis task force. National action plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. MMWR 1992;41:1-48.
  9. Smith WB, Vance DWJ: Specimen cross contamination by a strain of *Mycobacterium tuberculosis* lacking nitrate reductase activity. Diagn Microbiol Infect Dis 1991;14:523-6.
  10. van Embden JDA, Cave DM, Crawford JT, et al: Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standard methodology. J Clin Microbiol 1993;31:406-9.