ISSN: 1727-3269 DOI: 10.6526/ICJ

感染控制雜誌

雙月刊 第30卷 第 期 中華民國109年6月

Infection Control Journal Vol.30 No.3, June, 2020



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
奈米技術應用於環境清潔消毒的效果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
南部某區域醫院中心導管組合式照護介入措施對醫療照顧
相關血流感染與致病菌變化分析 · · · · · · 王俊隆等 · · · · 167
綜論
接種季節流感疫苗後的保護效力與抗體減退之探討許玉龍等···· 179
血液培養歷史演進、臨床重要性及常見的問題・・・・林凱翔等・・・・ 188
專欄
對抗新型冠狀病毒之疫苗與藥物發展趨勢・・・・・・林哲志等・・・・ 196
國内外新知
真菌菌群 (mycobiome) 促進胰臟癌形成 · · · · · · · · · 201
可彎式内視鏡取樣方法與沖洗液的選擇對於確效檢驗的影響···· 204
驗證抗碳青黴烯的腸桿菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae)
移生風險預測模型:韓國加護病房的回顧性世代研究・・・・・・ 208
編者的話
投稿須知・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
版權頁封底



奈米技術應用於環境清潔消毒 的效果

喻慶祥¹ 沈政瑩¹ 李育霖² 賴健文³ 李國維⁴ 許志仁⁵ 賴惠雯⁶ 張蕙蘭⁶ 黃芳裕⁵ 廖恩慈¹

¹馬偕醫學院 醫學系 彰化基督教醫院 ²感染科 ³院長室 ⁵工務部 ⁶感染預防暨控制中心 ⁴員林基督教醫院 員基院長室

醫院發生醫療照護相關感染 (healthcare-associated infections, HAIs) 是國家醫療體系重大的經濟負擔。醫院的清潔度會影響到醫護人員與病人是否暴露在致病菌的危險環境之中。因此本研究與台灣中部某醫學中心合作,使用結合奈米微粒分子、四級銨 (3-(trimethoxysilyl)-propyloctadecyldimethyl ammonium chloride)、與觸媒科技的物理防疫系統 (Bio-Kil system),探討其在手術室的抑菌殺菌效果,以及對於院內空氣品質與水質的改善程度。經近一年的研究結果顯示:一、手術室 30 個取樣點,經由霧化處理後之平均總菌落數由 49 CFU/cm² 降為 21.5 CFU/cm²,更甚於之前紫外燈殺菌的效果。二、呼吸照護中心的平均總菌數經自超過 500 CFU/m³ 降至低於 50 CFU/m³。三、八個加護中心暨病房共計 44 取樣點在介入放流後,水質不合格率幾乎都有顯著的降低改善,且其中 28 個出水口的退伍軍人菌數也不再不合格。四、於實驗室中證實,使用本奈米防疫系統霧化後,金黃色葡萄球菌與大腸桿菌都有顯著的抑制生長的能力。整體而言,使用本奈米防疫系統可使得空氣、水質及手術室的細菌獲得顯著的抑制,達到減少病原菌蔓延及 HAI 的機率,進而減輕醫療體系的負荷。(**威控雜誌 2020**:30:153-166)

關鍵詞: 奈米防疫系統、醫院醫療照護感染、退伍軍人菌、金黃色葡萄球菌、大腸桿菌

民國 108 年 4 月 1 日受理 通訊作者:廖恩慈

民國 108 年 12 月 4 日修正 通訊地址:新北市三芝區中正路三段46號

民國 109 年 4 月 15 日接受刊載 連絡電話: (02) 26360303轉1244

DOI: 10.6526/ICJ.202006_30(3).0001

中華民國 109 年 6 月第三十卷三期

前言

醫院環境的乾淨與否會影響到 病人是否會被潛在的致病菌所傳染, 進而造成一連串的醫療相關群聚 而於醫院發生的醫療照護相關 原發生的醫療照護相關 (healthcare-associated infection, HAI) 將帶給國家健康體系重大的負擔 著近年來抗生素高度使用及菌種抗變 性衍生的問題日趨嚴重,HAI 已是影 性衍生的問題日趨嚴重,HAI 已是影 響全球病人住院時健康安全的主要 題,根據世界衛生組織的統計。

手術室是醫院內對無菌操作要求 甚高的場所,而術中醫療器械設備的 使用、醫護手部汙染、工作人員及空 調換氣與清潔皆是影響手術室空氣中 微生物之因素[3]。在手術過程中, 不論是灰塵粒子、衣服脫落的紡織纖 維、醫護人員與病人皮膚所掉落的皮 屑毛髮均有機會在手術室裡的空氣內 飄盪,空氣中活著的微生物亦然,而 這些防不勝防的微生物,受到地心引 力的吸引,可能附著在手術器械或傷 口,進而增加手術部位感染風險、乃 至於引發併發症,根據統計術後發 生手術部位感染的病人死亡率約為 3%,其風險係未發生感染者的 2~11 倍[4.5],而目前國內手術室之消毒方 式,仍普遍採取紫外線燈消毒法做為 例行性消毒程序。

物理防疫 (Bio-Kil) 係 1996 年開發出的產品,結合 四級銨 (3-(trimethoxysilyl)propyloctadecyldimethyl ammonium chloride)、觸媒科技與奈米製程技 術,為具有多國認證專利之物理抗 菌殺菌技術,其四級銨與奈米成分 已被研究證實對人體毒性極低[6]。 因 Bio-Kil 奈米微粒分子帶正電荷, 對細菌細胞壁具有高親和力,故能以 物理性方式破壞細胞膜, 導致細菌死 亡。經此防疫技術處理後之目標表 面,將形成一層無毒性且長效性的抗 菌層。此技術可以處理諸如塑膠、塗 料、空氣濾網、紡織品(如病人服、 口罩、床單)、牆面…等各種材料組 成之表面。台灣已有多個醫療院所曾 與之合作研究,發現於 ICU 裡使用 此技術後,可以有效降低細菌的滋生 與 HAI 發生率[7]。

本研究與台灣中部某醫學中心合作,主要目的是探討新技術奈米防疫系統 (Bio-Kil) 可否於手術室取代紫外線燈消毒法。以此整體評估奈米防疫系統 (Bio-Kil) 是否可以有效降低細菌的滋生。

材料與方法

一、手術室的取樣與實驗進行流程

本研究期間為 2016 年 4 月至 2017 年 3 月,原先醫學中心之手術 室是採用以紫外線燈消毒 30 分鐘。本實驗之實驗組乃是以奈米防疫系統 (Bio-Kil) 取代原先使用紫外線燈消毒 之程序,而其餘手術室日常清潔,包括以 500 ppm 漂白水擦拭消毒桌子、 儀器等表面,並以 75% 酒精擦拭手

二、手術室使用奈米防疫系統 (Bio-Kil) 動態殺菌流程

人員穿著隔離衣/帽/鞋/口罩後進 入手術管制區內, 先將手術室內之麻 醉機、手術照明檯燈、顯微鏡、牆壁 上監視攝影鏡頭、以及火警煙霧警報 器用保護罩覆蓋,而門縫與冷氣出風 口則用大塑膠布或紙膠帶密封,再 將 Bio-Kil 動態殺菌機置於中間並啟 動,以氣霧化方式使之均匀散布, 進行空氣中的動態式消毒 (本文將此 種消毒簡稱動態殺菌),維持 5~8 分 鐘(依各手術室環境而定)後即結束 消毒,將覆蓋布移除且將手術室回復 成原狀。因為奈米防疫系統 (Bio-Kil) 動態殺菌技術是將奈米微粒分子以氣 霧化方式均匀散布,故需將精密儀器 與火警煙霧警報器覆蓋,待結束消毒 後,再將覆蓋布移除且將手術室回復 成原狀。如同上述採樣方法取樣及培 養後觀察紀錄,評估使用後效果。

三、醫院室內空氣暨空調出風口 Bio-Kil 空氣濾網建置

為測試導入 Bio-Kil 防疫系統是 否能有效改善醫院各處空氣中細菌 含量,甚至達到環保署建議之1,500 CFU/m³以下[8], 我們將 Bio-Kil 防 疫系統建置於呼吸照護中心及候診區 的空調系統上,含空調箱、風管管 道、出風口等空調流經區域,且供應 Bio-Kil 濾材定時替換, Bio-Ki 空氣 瀌網約6個月替換一次;並提供數台 Bio-Kil 落地式及吸頂式空氣清淨機 於指定擺放位置。採樣期間為 2016 年 8 月至 2017 年 4 月。至少每個月 使用空氣衝擊採樣器 (QuickTake 30 No. 228-9530, SKC, USA) 採樣出風口 與室內空氣中細菌含量,以 TSA 培 養皿採集樣本,並於30℃培養48小 時後觀察總菌落數。

四、水質改善裝置建置、水質檢驗 與退伍軍人菌檢測方法

為探討 Bio-Kil 淨化水質之成 效,我們將奈米觸媒塗佈至水管線 末端及設備的管壁上,並於醫院水 源上游端建置 Bio-Kil 抑菌淨水器 接著於五個加護病房共計 28 個出水 接著於五個加護病房共計 28 個出水 以鄉一次 詳細採樣步驟,係先將無菌棉 以螺旋方式 著管壁旋轉而出,再放置於 5 ml 無

菌生理食鹽水中,以取得其出水口 末端環境表面之樣本。至於放流後 的樣本則為水樣,乃是在放流 2 分鐘 後,以無菌水袋採樣 300 ml 以上。 樣本帶回實驗室除計算其中之總菌 數外,接著經濃縮及酸處理後,塗 抹於活性碳酵母萃取物選擇性培養 基 (buffered charcoal yeast extract agar with selective supplements, BCYE with selective supplements),在二氧化碳培 養箱,以36±1℃,培養5±2天, 若觀察到疑似退伍軍人菌 (Legionella spp.) 的菌落,則需進行半胱氨酸需 求試驗 (1-cysteine requirement test)、 革蘭氏染色 (gram stain), 再經乳膠 凝集試驗 (latex agglutination test) 確 認。凡生長於含半胱氨酸之活性碳酵 母萃取物培養基 (BCYE),革蘭氏染 色下為無莢膜、不產孢子、短胖型或 長絲型,再經乳膠凝集試驗呈陽性反 應的革蘭氏陰性桿菌,即判定為退伍 軍人菌。只要放流前與放流後任一樣 本檢驗顯示為退伍軍人菌陽性結果, 即將該出水口定義為不合格 (本研究 之計算方式較我國現行標準更為嚴 苛)。

五、實驗室抑菌效果評估

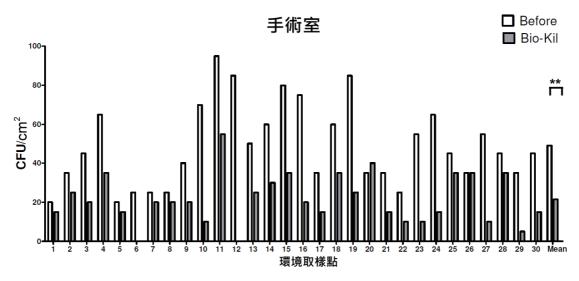
前面幾點之研究,除水質檢測 有針對退伍軍人菌,其餘皆僅有進行 總菌落數的分析,無法得知減少的菌 落中,究竟致病菌佔了多少,因此, 為探討奈米防疫系統針對致病菌的殺 菌與抑菌功效,本研究尚建構一封閉

結果

一、奈米防疫系統於手術室之適用 性評估

隨機於手術室中選定 30 個取樣點,做使用奈米防疫系統前後之環境,做使用奈米防疫系統前後發現,雖各個採樣點的菌落數差異極大(圖一),然而在使用奈米防疫系統殺菌人。 一),然而在使用奈米防疫系統殺菌之趨勢(使用前之平均總菌落數為 49 CFU/cm²,使用後之平均總菌落數為 21.5 CFU/cm²,兩者 p < 0.001,具統計學上之顯著差異),甚至如取樣點 6 與 12 者,可以達到近乎完全殺菌與抑菌的效果。

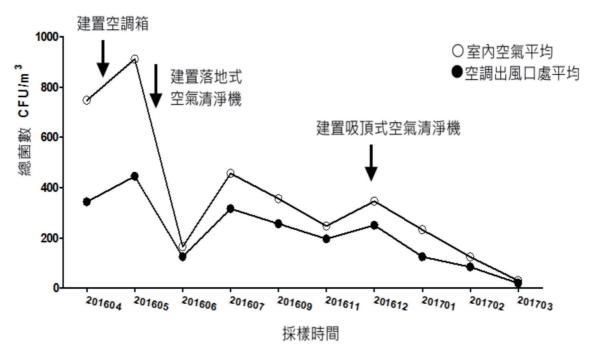
二、醫院呼吸照護中心空氣暨空調 出風口菌落數之變化



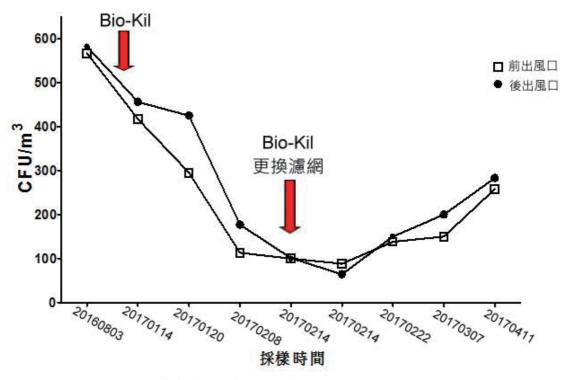
圖一 手術室中不同取樣點於使用 Bio-Kil 前後之細菌數量比較

分别針對呼吸照護中心空調出 風口與室內空氣進行採樣,並做為 期一年的觀察。從圖二中可知,起 先呼吸照護中心的室內空氣平均總 菌落數 700 CFU/m³ 以上;隔月導入 奈米防疫系統到空調箱及其風管等原 始環境後,其總菌落數有上升趨勢, 但於 2016 年 5 月開始啟動含有 Bio-Kil 濾材之裝置後,總菌落數開始明 顯下降;為尋求總菌落數之穩定,設 置 Bio-Kil 落地式空氣清淨機數台, 並維持24小時的運作。2016年6月 顯示,不論是室內空氣、抑或空調出 風口的平均總菌落數,皆得以控制在 500 CFU/m³以下,有顯著下降。雖 然隔月數據又回彈,但可以看出接連 幾個月的數據皆有下降之趨勢,表示 奈米防疫系統的導入有明顯效果。為 測試是否能夠改善的更好,於 2016 年 12 月再設置 Bio-Kil 吸頂式空氣清淨機,達到「雙管齊下」之效果,使最終總菌落數可低於 50 CFU/m³。

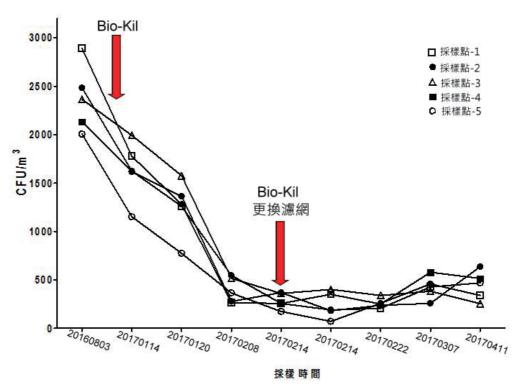
三、醫院候診室導入奈米防疫系統 後總菌數之變化



圖二 呼吸照護中心之室內空氣與空調出風口的各月份平均總菌落數變化情形



圖三 候診室之空調出風口的各月份平均總菌落數變化情形



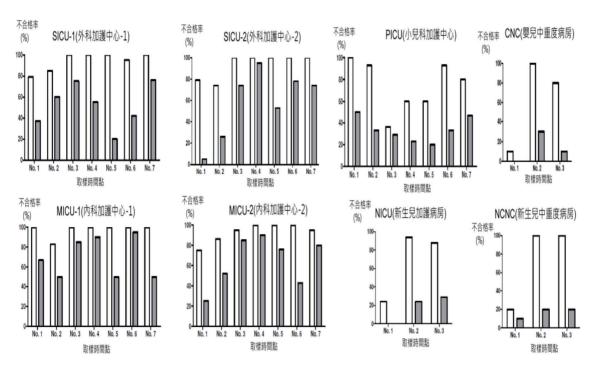
圖四 婦產科與神經內科候診室之室內空氣的各月份平均總菌落數變化情形

四所示,從 2017 年 2 月 14 日起,兩組樣本的平均總菌量皆遠低於環保署建議之 1,500 CFU/m³。然而,在濾網更換後一個月,菌落數又開始有上升的趨勢,尤其在「室內空氣」組,3月7日時已有幾組超過的 1,500 CFU/m³ 標準,代表該濾網的滅菌抑菌功效已達極限,需進行更換,方能確保候診室常保於低菌量的狀態。

四、醫院院內出水口微生物總菌數 與退伍軍人菌之變化

本研究除了探討奈米防疫系統應 用於空氣的功效外,亦評估將之用於 水質淨化,因此在奈米防疫系統已導 入水系統的狀態下,取得放流前後的 樣本,並探討各處總菌數之變化。放 流前總菌落數之判定標準為大於 2.1 CFU/ml 為不合格,放流後總菌落數 之判定標準為大於 100 CFU/ml 為不 合格。為了使結果更易判讀,圖五與 圖六皆以不合格率為縱座標,而不呈 現總菌落數。

圖五是評估中部某醫學中心中, 各加護中心水質總菌落數不合格率。 因 CNC (嬰兒中重度病房)、NICU (新生兒加護病房)、NCNC (新生兒 中重度病房)為研究後期加入,因此 僅採樣三個時間點。其餘五處加護中 心皆採樣了7個時間點進行採樣與分

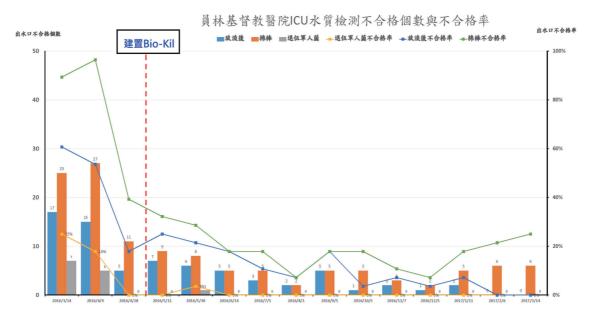


圖五 中部某醫學中心各科加護中心出水口採樣之比較

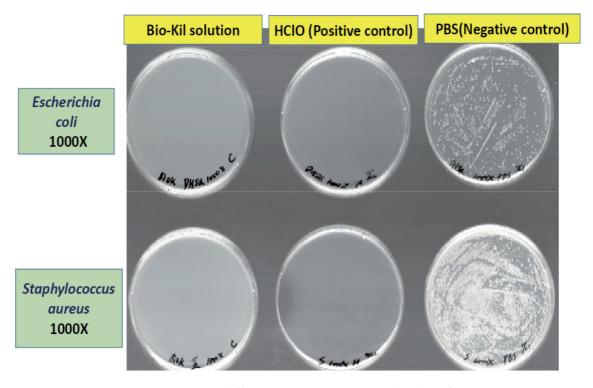
圖六以不合格個數 (長條圖,左 方縱座標) 與不合格率 (折線圖,右 方縱坐標) 加以呈現,從中可知,自 2016年4月中旬建置奈米防疫系統 後,不論是三條折線圖還是三種顏色 之長條圖都明顯下降,自 2017年2 月6日起,放流後與退伍軍人菌這兩 項指標,都不再有不合格之情形, 表奈米防疫系統對於致命的退伍軍人 菌,能達到妥善之控制。

五、實驗室抑菌效果評估

如圖七所示,可以看到在負向對 照組 (磷酸鹽緩衝溶液)中,不論是大 腸桿菌還是金黃色葡萄球菌,確認該 培養皿之菌落數均多到不可計數;但 測試組別奈米防疫系統與正向控制組 (漂白水)的結果則是完全一致,培養



圖六 中部某地區醫院加護病房水質檢測不合格個數與不及格率



圖七 Bio-Kil 對金黃葡萄球菌與大腸桿菌的抑制殺菌效果

皿上並未發現菌落。此結果顯示,奈 米防疫系統的抑菌能力與此實驗使用 之漂白水效果相似。

討 論

本研究數據顯示,在初期建置此 套防疫系統於各地時,採集菌落後已 經開始進行,因此建置時所導致的揚 塵,可能是造成第一次總菌落上升的

因素,但是在開啟落地式空氣清淨機 即有顯著的殺菌抑菌功效,可使總菌 落數銳減至原來的一半之後。導入後 落地式空氣清淨機的菌落增加,也因 此才又建置吸頂式空氣清淨機來進一 步測試防疫效能。導入奈米防疫系統 (Bio-Kil) 後可使環境中的空氣菌量迅 速降低四倍,但現實環境中之限制, 若要長治久安,則必須定期更換 Bio-Kil 濾材及監控總菌落數,如此方能 將總菌量壓制於 500 CFU/m³ 以下。 雖環保署建議室內空氣中總菌數數值 為 1,500 CFU/m3 以下,但參考他國 標準得知[8],不同室內環境的標準 可以 500 CFU/m3 做為高標準,而過 去台灣也曾經採用相同的分級標準。 因此, 針對醫院中具特殊管制的環 境,若於設計能承載該環境菌落數負 荷的空調系統時,亦導入奈米防疫系 統 Bio-Kil 的設計,可成為未來發展 與改良之方向。

 完全去除細菌。圖五顯示放流前的不 合格率皆高於放流後者。推測因水系 統中,出水口是直接接觸外部空氣的 出入口,又因為水龍頭鵝頸在使用後 會有水殘存於管路中, 供應細菌孳生 之各種條件。待水閥開啟,則順勢從 管壁上被沖刷進入水中,汙染水源。 其二,加護病房以外科與內科加護中 心的不合格率較為嚴重,相較之下, 兒科、新生兒加護中心則好些,針對 内科與外科加護中心的出水口不合格 率,高於兒科與新生兒科者,可能是 因為內科與外科加護中心收治之病人 多為成人,探訪之家屬與進出之人 員,也較小兒科複雜許多,使內科加 護中心之菌量與菌種歧異度,較兒科 來得高,造成水汙染較嚴重之情形; 其三,在中部某地區醫院加護中心的 結果顯示, Bio-Kil 能有效殺死與抑 制細菌滋生,尤其是水汙染最令人聞 之色變的退伍軍人菌,更是能達到趨 近於零的結果, 使放流後的自來水, 不再是安全上的隱憂,如此之控制, 亦能達到減少暴露於退伍軍人症而導 致 HAI 的風險。針對 Bio-Kil 四級銨 成分是否會釋入水中導致毒性的疑 慮,已有研究指出其中位數致死劑量 為12.27±0.116 g/kg [12], 而本研究 僅將之塗抹於水管末端及 Bio-Kil 淨 水器的管壁上,相較於整個醫院供水 系統之管道長度,與每日龐大之用水 量,要使人體吸收到有害劑量的機會 可說是微乎其微,當然,若能搭配定 期採樣檢測水中四級銨濃度,可以讓

醫院人員更加安心地享受 Bio-Kil 殺菌抑菌的可觀福祉。

致 謝

本研究承蒙彰化基督教醫院總院 及員林基督教醫院各參與單位 (工務 部、感染科、感管部及護理部等), 以及凱記科技股份有限公司提供等 院疫系統 Bio-Kil 技術之使用建議 防疫系統 Bio-Kil 技術之使用建議 使得研究得以順利進行完成,謹此感 謝。本研究部分經費來自凱記科技股 份有限公司與馬偕醫學院產學研究計 畫 (No. 1061D02) 及馬偕醫學院校外 研究計畫獎助款 (No. 1061B26)。

參考文獻

- 1. Pittet, D., J.M. Boyce, and B. Allegranzi, Hand hygiene: a handbook for medical professionals. 2017: Wiley Online Library.
- 2. 顧祐瑞:圖解衛生行政與法規。2016。台北 市:五南出版社。

- 3. 吳惠馨,陳傅玲:影響手術室空氣中微生物之 因素與控制。感控雜誌 2016;26:195-202。
- Carter EB, et al: Evidence-Based Bundles and Cesarean Delivery Surgical Site Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol 2017;130:735-46.
- 5. 黃淑如,吳,陳郁慧,劉有增,莊銀清,薜博仁,盧敏吉:預防手術部位感染:應用組合 式照護措施的本土挑戰與執行策略。感控雜誌 2018;28:17-26。
- 6. Li, L., Y. Fu, and H. Liu, Development of effective and safe compound disinfectant for space cabins. Acta Astronautica 2019;159:480-5.
- Lee WS, Hsieh TC, Shiau JC, et al: Bio-Kil, a nano-based disinfectant, reduces environmental bacterial burden and multidrug-resistant organisms in intensive care units. Journal of Microbiology, Immunology and Infection 2017;50:737-46.
- 8. Chang CY, Tseng L, Yang LS: Microbial air contamination in an intensive care unit.

- International Journal of Public Health Science 2015;4:145-51.
- 9. 行政院衛生福利部疾病管制署 (2015,11 月 2 日)。醫療機構環境清潔感染管制措施指引。 台灣衛生網路。摘自 https://www.cdc.gov.tw/ File/Get/We55y3OvHbRITKF4_8aewQ
- Ghosh, B., H. Lal, and A. Srivastava, Review of bioaerosols in indoor environment with special reference to sampling, analysis and control mechanisms. Environment international 2015;85:254-72.
- 11. Mathai, A.S., A. Phillips, and R. Isaac, Ventilatorassociated pneumonia: A persistent healthcare problem in Indian Intensive Care Units! Lung India: official organ of Indian Chest Society 2016;33:512.
- 12. Ren, X. and J. Liang, Smart anti-microbial composite coatings for textiles and plastics, in Smart Composite Coatings and Membranes 2016:235-59.

Evaluation of the antibacterial and antiepidemic of Bio-Kil nanotechnology at a medical center in central Taiwan

Ching-Hsiang Yu¹, Cheng-Ying Shen¹, Yu-Lin Lee², Chien-Wen Lai³, Kwo-Wei Lee⁴, Chih-Jen Hsu⁵, Huei-Wen Lai⁶, Hui-Lan Chang⁶, Fang-Yu Huang⁵, En-Chih Liao¹

¹Department of Medicine, Mackay Medical College, New Taipei City, Taiwan, ROC

²Division of Infectious Diseases,

³Superintendent's Office,

⁴Superintendent's Office, Yulin Christian Hospital, Taiwan, ROC,

⁵Department of Engineering,

⁶Center For Infection Prevention And Control, Changhua Christian Hospital, Taiwan, ROC

Healthcare-associated infections (HAIs) are a huge burden on individual hospitals and the healthcare system of a country. The cleanliness of the hospital environment determines healthcare professionals and patients' risk of exposure to microorganisms. The nano-epidemic prevention system (Bio-Kil) is an antimicrobial agent comprising inorganic metal components and organic quaternary ammonium compounds (QACs) that can effectively attract and kill pathogens. We cooperated with a medical center located in Central Taiwan for addressing and evaluating the application of the Bio-Kil system for the sterilization of an operating room and improvement in air and water quality. The number of bacteria significantly decreased from 49 CFU/cm² to 21.5 CFU/cm² in the operating room after atomized treatment, and this was better than the number resulting from UV light treatment. By constructing ceiling and floor-standing air purifiers in the respiratory care center, the number of bacteria in the air decreased from 500 CFU/m³ to 50 CFU/m³. Both the rate of substandard samples and the number of Legionella species in water decreased. These results showed that the Bio-Kil system can effectively inhibit the growth of Staphylococcus aureus and Escherichia coli. In summary, setting up the Bio-Kil system in the hospital can help significantly reduce the number of bacteria in the air, water, and operating room. This can help protect medical professionals

and prevent HAIs from exposure, decrease the generation of antimicrobial resistance, and, finally, significantly reduce the burden on the national healthcare system.

Key words: Nano-epidemic prevention system (Bio-Kil), Healthcare-associated infections (HAIs), *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, antimicrobial

南部某區域醫院中心導管組合式照護 介入措施對醫療照顧相關血流感染與 致病菌變化分析

王俊隆^{1,4} 黄于津¹ 林嘉凌^{1,2} 蔡淑娟^{1,2} 陳雅嵐^{1,2} 劉尹仙^{1,2} 賴重彰^{1,4} 莊慧瑛^{1,2} 沈美蘭^{1,3}

佛教慈濟醫療財團法人大林慈濟醫院 感染管制中心¹ 護理部² 臨床病理科³ 慈濟學校財團法人慈濟大學⁴

本研究採回溯性觀察研究設計,收集 2008 至 2017 年間南部某區域醫院 住院病人醫療照護相關血流感染資料,本院於 2013 年起推動中心導管組合式 照護,研究目的探討本院中心導管組合式照護介入措施對醫療照護相關血流感 染率和致病菌變化。研究結果顯示 2008 至 2017 年醫療照護相關血流感染密 度為 0.79‰。研究前期 (2008~2012) 相較後期 (2013~2017) 醫療照護相關血 流感染密度有下降的趨勢 (0.91% vs. 0.67%), 其相對風險為 0.73 倍 (95% CI: 0.66~0.79)。整個研究期間之醫療照護相關血流感染致病菌株共 2,090 株,革蘭 氏陰性菌最常見 (53.1%),次為革蘭氏陽性菌 (36.4%) 和念珠菌 (8.8%)。血流感 染最常分離的菌種依序為 coagulase negative staphylococci (CoNS) (19.3%)、 Staphylococcus aureus (8.7%) > Escherichia coli (8.2%) > Acinetobacter baumannii (8.1%) 及 Klebsiella pneumoniae (6.0%)。中心導管組合式照護對醫 療照護相關血流感染致病菌影響,發現革蘭氏陽性菌下降最多,降幅 4%,相對 風險為 0.59 倍 (95% Confidence Interval [CI]: 0.52~0.69)。菌種分析以金黃色葡 萄球菌 S. aureus 下降最多,相對風險為 0.56 (95% CI: 0.41~0.76)。總結中心 導管組合式照護介入措施降低醫療照顧相關血流感染且革蘭氏陽性菌下降明顯。 (感控雜誌 2020:30:167-178)

關鍵詞: 感染管制、血流感染、抗藥性細菌

民國 108 年 8 月 23 日受理 通訊作者:王俊隆

民國 109 年 2 月 12 日修正 民國 109 年 4 月 15 日接受刊載 通訊地址: 嘉義縣大林鎮民生路2號 連絡電話: (05) 2648000轉5913

DOI: 10.6526/ICJ.202006_30(3).0002

中華民國 109 年 6 月第三十卷三期

前言

醫療照護相關感染 (healthcareassociated infection) 不僅僅是醫療 品質的問題,更是全球公共衛生議 題。醫療照護相關感染在全世界都 造成醫療資源與社會成本耗用[1-3]。 常見的醫療照護相關感染包括泌尿 道感染、血流感染、肺炎及外科部 位感染[4],過去研究顯示醫療照護 相關血流感染 (healthcare-associated bloodstream Infection, HABSI) 會增加 病人的死亡與併發症,而且延長病 人住院天數與增加醫療成本[5-9]。 美國研究顯示醫療照護相關血流感 染革蘭氏陽性菌佔 65%,革蘭氏陰 性菌佔 25%,血流感染常見菌種依 序為 coagulase-negative staphylococci (CoNS) (31%), Staphylococcus aureus (20%), enterococci (9%) 及 Candida species (9%) [10]。依據疾病管制署 2017 年醫療照護相關感染監視, 國內醫學中心加護病房醫療照護相 關血流感染常見的致病菌依序為 Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Enterococcus faecium, Candida albicans 及 Enterobacter species。國內區域醫院加護病房醫 療照護相關血流感染常見的致病菌 依序為 K. pneumoniae, A. baumannii, CoNS, E. faecium, Enterobacter species 及 Pseudomonas aeruginosa [11]。 國 內外的研究顯示醫療照護相關血流感 染危險因子包括:中心靜脈導管使

用,住院天數延長,使用呼吸器, APACHE II 分數增加,外科病人, 白血球過低,年紀大,潛在性疾病 [12-16]。美國密西根州醫院協會研 究,在103個加護病房同時期導入中 心導管組合式照護措施 (central line bundle), 3 個月後中心導管相關血 流感染密度的中位數就從 2.7‰ 降至 0‰ [17]; 國內研究顯示中心導管組 合式照護能降低中心導管相關血流感 染[18]。過去很少研究中心導管組合 式照護對醫療照護相關感染感染的影 響,本研究目的在探討本院中心導管 組合式照護介入措施對醫療照護相關 血流感染率和致病菌變化、加護病房 與一般病房血流感染致病菌變化,藉 以提升醫療照護相關血流感染的預防 與治療。

材料與方法

一、研究對象

以南部某區域醫院醫療照顧相關血流感染個案為對象,本院總床數共 842 床,一般病房 786 床,加護病房 56 床,每月約有 17,837 住院人日數。

二、研究方法

本研究採回溯性觀察研究法 (retrospective study),收集 2008 至 2017 年間住院病人醫療照護相關血 流感染個案資料並進行流行病學調 查、分析感染率及感染菌種趨勢變 化,但排除 20 歲以下個案。血流感染個案之判定,由專任感染管制護理師收案,收案雖於 2008~2013 但依美國疾病管制中心 2008 年公布之醫療照護相關感染定義收案[19],進行監測並紀錄,感染個案同時經感染症專科醫師確認。

資料收集內容包含:

- (一) 病人基本屬性:性別、年齡、潛在疾病、主要診斷、感染前住院天數、是否為加護病房、感染時是否發生休克現象(收縮壓 < 90 mmHg)及出院狀態。
- (二) 感染前 48 小時內留置之侵 入性管路及留置天數:中心靜脈導管 (central venous catheter, CVC)、頸靜 脈導管、股靜脈導管等。
- (三) 微生物檢驗結果: 感染菌種及其抗生素敏感試驗結果,並記錄分離出之抗藥性菌種,包含methicillin-resistant S. aureus (MRSA), vancomycin-resistant Enterococcus (VRE), carbapenem-resistant P. aeruginosa (CRPA), carbapenem-resistant A. baumannii (CRAB)。

三、定義

依美國疾病管制中心 2008 年公 布之醫療照護相關感染定義:

(一)醫療照護相關感染

因感染的病原體或其毒素而導致 的局部或全身性不良反應,且這項感 染在入院時未發生或未處於潛伏期階 段。 (二) 血流感染 (bloodstream infection, BSI)

具有下列條件任一項者:

- 1. 至少 1 套的血液培養出確認之 致病原,且此致病菌與其它部位之感 染無關。
- 2. 有發燒 (> 38℃)、寒顫、低血壓 (收縮壓 ≤ 90 mmHg) 任一症狀, 且至少兩套不同時段之血液培養分離 出微生物為皮膚常在性菌叢,且此微 生物與其它部位之感染無關。
- (三) 2008~2012 年為研究前期, 2013~2017 年為研究後期。
 - (四) 中心導管組合式照護
 - 1. 介入措施時間

介入期前期從 2008 年 1 月 1 日至 2012 年 12 月 31 日,介入期從 2013 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日。

2. 介入措施內容

中心導管組合式置入措施,包括 選擇適當的置入部位、手部衛生、最 大無菌面防護、選擇適當且有效的 責消毒劑等 4 項措施。中心導管組 育消毒劑等 4 項措施日評估是否拔 ,包括每日評估是否拔除 導管、手部衛生、更換無菌敷料、消 毒注射帽、更換延長管等輸液裝置等 5 項措施。

四、統計分析

醫療照護相關血流感染密度 (‰) 計算公式為:(醫療照護相關血流感 染人次數/住院人日數)×1,000,抗藥 性細菌的分離率計算公式為:(抗藥 性菌數/該菌株總數)×100,例如, MRSA 分離率公式為 (MRSA 菌株數 /所有 S. aureus 菌株數)×100,菌種 降幅 (%) 計算公式為:[(2013~2017 發生密度~2008~2012 發生密度)/ 2008~2012 發生密度]×100。

本研究採 SAS 9.3 for Windows 進行數據處理與分析,首先以發生密度 (件數/每千人年)呈現不同研究年度 (2013~2017 vs. 2008~2012)之醫療照護相關血流感染發生率,而後利用雙變量卜瓦松回歸模式 (Loglinear Poisson regression)檢視兩死年度之醫療照護相關血流感染發生率風險 (relative risk)差異。為進一步產清不同菌株的感染風險,則以此角度執行分層分析 (stratification),而後亦檢定不同菌株於加護病房和一般病房之感染風險差異與 95% 信賴區間 (confidence interval, CI)。

結 果

2008 至 2017 共有 1,691 人次醫療照護相關血流感染,血流感染密度為 0.79‰。研究前期血流感染密度為 0.91‰,後期血流感染密度為 0.67‰。研究發現研究後期相較於前期有較低的血流感染發生風險,相對

風險為 0.73 倍 (95% CI: $0.66\sim0.79)$,亦即降低 27% 的感染風險 (表-)。追蹤 2013 年至 2017 年 CVC care bundle 執行率大於 96%。研究期間本院於 2017 年 5 月內科加護病房群聚事件,有 2 個 carbapenem-resistant K. pneumoniae 的醫療照護相關血流感染。

致病菌株共 2,090 株,革蘭氏陰性菌最常見佔 53.1%,次為革蘭氏陽性菌 36.4%,再次為念珠菌 8.8%,其他細菌為 1.7%。革蘭氏陽性菌中最常分離的菌種依序為 CoNS $(19.3\%) \times S$. aureus (8.7%) 及 Enterococcus spp. (5.8%)。革蘭氏陰性菌中最常分離的菌種依序為 E. coli $(8.2\%) \times A$. baumannii (8.1%) 及 K. pneumoniae (6.0%)。念珠菌最常分離的菌種依序為 C. albicans $(4.3\%) \times C$ andida tropicalis (1.8%), C andida parasilosis (1.3%)。

華蘭氏陽性菌研究前期佔38.3% 最常分離的菌種依序為CoNS (19.7%)、S. aureus (9.4%)及Enterococcus spp. (5.6%),後期佔33.6%最常分離的菌種依序為CoNS (18.7%)、S. aureus (7.8%)及Enterococcus spp. (5.9%)。革蘭氏陰性菌研究前期佔50.9%最常分離的

表一 醫療照護相關血流咸染密度 (2013~2017 vs. 2008~2012)

研究年度	醫療照護相關血流感染	住院人日數	發生感染密度 (‰)	相對風險 (95% 信賴區間)
2008~2012	980	1071508	0.91	1
2013~2017	711	1068932	0.67	0.73 (0.66~0.79)

菌種依序為 A. baumannii (9.0%)、 E. coli (8.0%) 及 Enterobacter cloacae (5.8%),後期佔 56.4% 最常分離的 菌種依序為 A. baumannii (8.4%)、 E. coli (8.4%) 及 K. pneumoniae (7.8%)。 念珠菌研究前期佔 8.8% 最常分離的菌種依序為 C. albicans (4.3%)、 C. tropicalis (1.9%) 及 C. glabrata (1.6%),研究後期佔 8.8% 最常分離的菌種依序為 C. albicans (4.4%)、 C. tropicalis (1.5%) 及 C. parapsilosis (1.5%) (表二)。

比較研究前期與後期醫療照護相關血流感染致病菌差異,後期革蘭氏陽性菌降幅為 4%,相對風險為0.59 倍 (95% CI: 0.52~0.69),革蘭氏陰性菌降幅為 2%,相對風險為 0.75 倍 (95% CI: 0.67~0.85),念珠菌降幅

為 3%, 相對風險為 0.67 倍 (95% CI: 0.50~0.90), 結果顯示革蘭氏陽性菌 下降最多,降低 41% 的感染風險。 比較研究前期與後期血流感染菌種差 異分析,結果顯示革蘭氏陽性菌中以 金黃色葡萄球菌 S. aureus 菌下降最多 其降幅達 5%, 相對風險為 0.56 (95% CI: 0.41~0.76), 其次是 E. faecalis 之 降幅達 3%,相對風險為 0.56 (95% CI: 0.33~0.93)。 革蘭氏陰性菌中以 E. cloacae 菌株下降最多其降幅為 4%, 相對風險為 0.52 倍 (95% CI: 0.36~0.78), 其次是 P. aeuginosa 其 降幅達 3%,相對風險為 0.64 (95% CI: 0.43~0.94), A. baumannii 之降 幅達 3%, 相對風險為 0.63 (95% CI: 0.47~0.85) (表三)。

研究結果顯示加護病房相較

表二 醫療照護相關血流感染致病菌

致病菌	2008~2012		2013~2	2013~2017	
	(菌數/總菌數)	(%)	(菌數/總菌數)	(%)	
革蘭氏陽性菌	476/1,244	(38.3)	284/846	(33.6)	
CoNS	245/1,244	(19.7)	158/846	(18.7)	
S. aureus	117/1,244	(9.4)	66/846	(7.8)	
Enterococcus spp.	70/1,244	(5.6)	50/846	(5.9)	
革蘭氏陰性菌	633/1,244	(50.9)	477/846	(56.4)	
A.baumannii	112/1,244	(9.0)	71/846	(8.4)	
$E.\ coli$	100/1,244	(0.8)	71/846	(8.4)	
E. cloacae	72/1,244	(5.8)	38/846	(4.5)	
K. pneumoniae	71/1,244	(5.7)	66/846	(7.8)	
念珠菌	110/1,244	(8.8)	74/846	(8.8)	
C. albicans	53/1,244	(4.3)	37/846	(4.4)	
C. tropicalis	24/1,244	(1.9)	13/846	(1.5)	
C. glabrata	20/1,244	(1.6)	6/846	(0.7)	
C. parapsilosis	14/1,244	(1.1)	13/846	(1.5)	

不同菌株	發生密度 (%)		HA III (1)	相對風險	
	2008~2012	2013~2017	降幅 (%)	(95% 信賴區間)	
Gram positive	0.44	0.27	-0.4	0.59 (0.52~0.69)	
Gram negative	0.59	0.45	-0.2	0.75 (0.67~0.85)	
Candida spp	0.10	0.07	-0.3	0.67 (0.50~0.90)	
S. aureus	0.11	0.06	-0.5	0.56 (0.41~0.76)	
E. faecium	0.03	0.03	0	0.94 (0.56~1.57)	
E. faecalis	0.04	0.03	-0.3	0.56 (0.33~0.93)	
S. epidermidis	0.07	0.05	-0.3	0.79 (0.56~1.09)	
P. aeuginosa	0.06	0.04	-0.3	0.64 (0.43~0.94)	
E. coli	0.09	0.07	-0.2	0.71 (0.52~0.96)	
K. pneumoniae	0.07	0.06	-0.1	0.93 (0.67~1.30)	
A. baumannii	0.10	0.07	-0.3	0.63 (0.47~0.85)	
Acinetobacter spp	0.02	0.05	1.5	1.25 (0.73~2.14)	
S. maltophilia	0.02	0.03	0.5	1.23 (0.73~2.07)	
Serratia speceis	0.02	0.02	0	0.98 (0.62~1.65)	
E. cloacae	0.07	0.04	-0.4	0.52 (0.36~0.78)	

表三 醫療照護相關血流感染致病菌種之發生率和相對風險差異

於一般病房發生念珠菌血流感染風險最高,其相對風險為 5.69 倍 (95% CI: 4.19~7.72),革蘭氏陽性菌次之,其相對風險 4.38 倍 (95% CI: 3.73~5.14),第三則為革蘭氏陰性菌,相對風險為 3.67 倍 (95% CI: 3.20~4.21)。加護病房相較於一般病房華蘭氏陽性菌血流感染的相對風險達 8.74 倍 (95% CI: 5.18~14.74), E. faecalis 次之,其相對風險 5.33倍 (95% CI: 3.13~9.07),第三則為 S. epidermidis,相對風險為 5.29 倍 (95% CI: 3.70~7.57)。加護病房相較於一般病房革蘭氏陰性菌血流感

染的相對風險, S. maltophilia 之風險最高, 其相對風險 5.88 倍 (95% CI: 3.43~10.12), A. baumannii 次之, 其相對風險 5.20 倍 (95% CI: 3.82~7.08), 第三則為 E. cloacae, 相對風險為 4.20 倍 (95% CI: 2.76~6.38) (表四)。

MRSA 研究前期 68.4% (80/117),後期 67.7% (44/65)。VRE 研究前期 14.3% (10/70),後期 20% (10/50)。CRPA 研究前期 5% (3/60),後期 CRPA 8% (3/37)。CRAB 研究前期 25% (28/112),後期 CRAB 19% (14/71) (表五)。本院醫療照護相關血流感染抗藥性細菌分析 VRE 與 CRPA

表四 加護病房與一般病房醫療照護相關血流感染致病菌發生率和相對風險差異

不同菌株	Incidence	density ratio (%)	
	(95% cor	nfidence interval)	相對風險
	2008~2017	2008~2017	(95% 信賴區間)
	(加護病房)	(一般病房)	
Gram positive	1.27	0.29	4.38 (3.73~5.14)
Gram negative	1.69	0.46	3.67 (3.20~4.21)
Candida spp	0.38	0.07	5.69 (4.19~7.72)
S. aures	0.22	0.08	2.66 (1.51~3.11)
E. faecium	0.15	0.02	8.74 (5.18~14.74)
E. faecalis	0.12	0.02	5.33 (3.13~9.07)
S. epidermidis	0.27	0.05	5.29 (3.70~7.57)
P. aeuginosa	0.13	0.05	2.87 (1.78~4.63)
E. coli	0.16	0.08	2.01 (1.32~3.05)
K. pneumoniae	0.18	0.06	3.32 (2.21~4.99)
A. baumannii	0.36	0.07	5.20 (3.82~7.08)
Acinetobacter spp	0.02	0.03	0.65 (0.21~2.11)
S. maltophilia	0.12	0.02	5.88 (3.43~10.12)
Serratia speceis	0.06	0.02	3.61 (1.77~7.35)
E. cloacae	0.18	0.04	4.20 (2.76~6.38)

表五 醫療照護相關血流感染抗藥性細菌分離率

	2008~2012	2013~2017
	抗藥性細菌	抗藥性細菌分離率 (抗藥性菌數/該菌株總數)
MRSA	68.4% (80/117)	67.7% (44/65)
VRE	14.3% (10/70)	20% (10/50)
CRPA	5% (3/60)	8% (3/37)
CRAB	25% (28/112)	19% (14/71)

有上升的趨勢,MRSA 與 CRAB 有下降的趨勢。

討 論

研究後期相較於前期有較低的醫

療照護相關血流感染發生風險,相對風險為 0.73 倍 (95% CI: 0.66~0.79),亦即降低 27% 的感染風險。美國密西根州醫院協會研究,在 103 個加護病房同時期導入中心導管組合式照護措施 (central line bundle),3 個月後中

心導管相關血流感染密度的中位數就 從 2.7‰ 降至0‰ [17];台灣執行全 國性中心導管組合式照護計畫降低加 護病房中心導管相關血流感染研究, 共有 27 個加護病房參加研究,加護 病房中心導管相關血流感染由介入 前 2011 年 5.74‰ 下降至介入期 2012 年 5.04‰,有明顯下降[18]。本院 於 2013 年起推動中心導管組合式照 護,加護病房中心導管相關血流感染 由介入前 2012 年 4.68‰ 下降至介入 期 2013 年 2.52‰, 2014 年 2.46‰, 有明顯下降。中心導管組合式照護不 僅降低加護病房中心導管相關血流感 染,同時降低全院醫療照護相關血流 感染。

本研究結果顯示,研究後期相較 於前期,革蘭氏陽性菌大達 5%。國 中 S. aureus 菌降幅最大達 5%。國相 研究中心導管組合式照護對導管相關 血流感染致病细菌的變化結果顯相 中心導管組合式照護有效導管所 無 動一心導管組局 一心導管相關血流感 中心感染, 華蘭氏陽性菌 下降最期 所且 S. aureus 引起的導管相關 感染下降最大[20,21]。。

本研究結果顯示醫療照護相關血流感染菌種, 革蘭氏陰性菌最常見佔53.1%, 次為革蘭氏陽性菌 36.4%, 再次為念珠菌 8.8%, 5 個最常見的菌種依序為 CoNS, Candida spp., S. aureus (8.71%), E. coli (8.18%), A. baumannii (8.09%)。Wisplinghoff H

等人研究美國 1995 年到 2002 年院 內血流感染,收集 49 家醫院院內血 流感染,7年年共24,179個案。革 蘭氏陽性菌佔 65%, 革蘭氏陰性菌 佔 25%, 念珠菌佔 9.5%。血流感染 最常分離的菌種依序為 CoNS 31%, S. aureus (20%), enterococci (9%) 和 Candida species (9%) [10]。Wu CJ 等 人分析台南成大醫院 1996 至 2003 年 醫療照護相關血流感染,研究結果 顯示血流感染菌種中革蘭氏陰性菌 最常見佔 51%,次為革蘭氏陽性菌 37%,再次為念珠菌 10%,其他細菌 為 1.6%, 5 個最常見的菌種, 依序為 CoNS (16%), S. aureus (13%), Candida spp. (10%), A. baumannii (8%) 及 E. coli (8%) [22]。醫療照護相關血流感 染菌種分析本研究與台南成大醫院研 究相同顯示革蘭氏陰性菌最常見,但 美國研究結果則發現革蘭氏陽性菌較 常見。醫療照護相關血流感染常見的 致病菌結果本研究與美國和成大醫 院相同,常見的致病菌包括 CoNS, S. aureus 和 Candida species。

且接受侵襲性的治療,因此加護病房 病人念珠菌菌血症機會較高。

本研究加護病房相較於一般病房醫療照護相關血流感染 E. faecium之風險最高,相對風險達 8.7 倍; S. maltophilia 次之,相對風險達 5.9 倍;第三則為 A. baumannii,相對風險達 5.2 倍。成大醫院研究加護病房相較於一般病房醫療照護相關血流感染 S. maltophilia 之風險最高,相對風險達 14 倍; A. baumannii 次之,相對風險達 8.2 倍;第三則為 E. cloacae,相對風險達 6.8 倍[22]。

本院中心導管組合式照護介入, 措施後 MRSA 與 CRAB 下降趨勢。 VRE 與 CRPA 有上升趨勢。台灣院 內感染監視資訊系統資料顯示充後期 究前期 (2008~2012 年) 與研究後期 (2012~2017 年),台灣的區域醫院與 醫學中心 VRE 與 CRPA 皆有上升 數響本院 VRE 與 CRPA 抗藥性的增加會 影響本院 VRE 與 CRPA 抗藥性增加 是可能的原因,但本院中心導管組 是可能的原因,但本院中心導管組 是可能的原因,但本院中心導管組 是可能的原因,但本院中心導管組 是可能的原因,但本院中心導管組 是可能的原因,但本院中心 (50%) 抗藥性低於區域醫院 (50%) 與 醫學中心 (57%),CRPA (8%) 抗藥 性低於區域醫院 (14%) 與醫學中心 (13%)。

參考文獻

 Sheng WH, Wang JT, Lu DC, et al: Comparative impact of hospital acquired infections on medical costs, length of hospital stay and outcome between community hospitals and medical centers. J Hosp

- Infect 2005;59:205-14.
- R. Douglas Scott II: The direct medical costs of healthcare-associated infections in U.S. hospitals and the benefits of prevention. 2009/03. Retrieved from http://www.cdc.gov/hai/pdfs/hai/scott_ costpaper.pdf
- 3. Edwards JR, Peterson KD, Banerjee S, et al: National Healthcare Safety Network (NHSN) report: Data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. Am J Infect control 2009;37:783-805.
- 4. 衛生福利部疾病管制署 (2013,7 月 23 日)。醫療機構感染管制。摘自 https://www.cdc.gov.tw/Category/List/Wie5hDvyNkeG_ZypRcxssw。
- 5. Digiovine B, Chenoweth C, Watts C, et al: The attributable mortality and costs, of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. Am J Resp Crit Care Med 1999;160:976-81.
- 6. Harbarth S: The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. J Hosp Infect 2003;54:258-66.
- Orsi GB, Stefano LD, Noah N: Hospitalacquired, laboratory-confirmed bloodstream infection: increased hospital stay and direct costs. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:190-7.
- 8. Valles J, Alvarez LF, Palomar M, et al: Healthcareassociated bloodstream infections at admission to the ICU. Chest 2011;139:810-5.
- Rosenthal VD, Guzman S, Migone O, et al: The attributable cost, length of hospital stay, and mortality of central line-associated bloodstream infection in intensive care departments in Argentina: A prospective, matched analysis. Am J Infect Control 2003;31:475-80.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004;39:309-17.
- 11. 衛生福利部疾病管制署 (2018,12 月 26日)。院內感染監視通報系統統計分析。 摘自 https://www.cdc.gov.tw/Category/ MPage/4G8HuDdUN1k4xaBJhbPzKQ。
- Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, et al: Severe bloodstream infections: A population based assessment. Crit Care Med 2004;32:992-7.

- 13. 鄧碧珠,張藏能,沈淑惠等:某醫學中心加護病房原發性菌血症危險因子之探討。感控雜誌 2005;15:273-85。
- AL-Rawajfah OM, Stetzer F, Hewitt JB: Incidence of and risk factors for nosocomial bloodstream infections in adults in the United States, 2003. Infect Control Hosp Epid 2009;30:1036-44.
- 15. Pien BC, Sundaram P, Raoof N, et al: The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. Am J Med 2010;123:819-28.
- 16. Zhang X, Tong MM, Zhang MZ, et al: Risk factors of nosocomial bloodstream infections in surgical intensive care unit. Int J Clin Exp Med 2015;8:16682-7
- 17. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al: An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. N Engl J Med 2006; 355:2725-32.
- Lai CC, Cia CT, Chiang HT, et al: Implementation of a national bundle care program to reduce central line-associated bloodstream infections in intensive care units in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2018;51:666-71.
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA: CDC/ NHSN surveillance definition of health careassociated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008;36:309-32.
- Marcos M, Soriano A, Iñurrieta A, et al: Changing epidemiology of central venous catheter-related bloodstream infections: increasing prevalence of Gram-negative pathogens. J Antimicrob Chemother 2011;66:2119-25.
- Worth LJ, Spelman T, Bull AL, et al: Central line associated bloodstream infections in Australian intensive care units: Time-trends in infection rates, etiology, and antimicrobial resistance using a comprehensive Victorian surveillance program, 2009-2013. Am J Infect Control 2015;43:848-52.

- 22. Wu CJ, Lee HC, Lee NY, et al: Predominance of Gram-negative bacilli and increasing antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infections at a university hospital in southern Taiwan, 1996-2003. J Microbiol Immunol Infect 2006;39:135-43
- 23. Kullberg BJ, Arendrup MC: Invasive Candidiasis. N Engl J Med 2015;373:1445-56.
- Yapar N: Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. Ther Clin Risk Manag. 2014;10:95-105.
- Bouza E, Muñoz P: Epidemiology of candidemia in intensive care units. Int J Antimicrob Agents 2008;32:S87-S91.
- 26. 張上淳,王昱蒼,周偉惠等: 2010~2011 年台灣院內感染監視系統分析報告:實驗室通報常見致病菌臨床菌株之抗生素感受性統計資料分析。感控雜誌 2012;22:308-14。
- 27. 張上淳,王昱蒼,周偉惠等:2012 年台灣院 內感染監視系統分析報告—實驗室通報常見致 病菌臨床菌株之抗生素感受性統計資料分析。 感控雜誌 2014:24:250-55。
- 28. 張上淳,朱建華,王昱蒼等:2013 年台灣院內 感染監視系統分析報告—區域級以上醫院實驗 室通報常見致病菌臨床菌株之抗生素感受性統 計資料分析。感控雜誌 2014;22:301-7。
- 29. 張上淳,朱建華,王昱蒼等: 2014 年台灣院內 感染監視系統分析報告地區級以上醫院實驗室 通報常見致病菌臨床菌株之抗生素感受性統計 資料分析。感控雜誌 2016;26:118-25。
- 30. 張上淳,楊佳興,朱建華等:2015 年台灣院 內感染監視系統分析報告一地區級以上醫院實 驗室通報常見致病菌臨床菌株之抗生素感受性 統計資料分析。感控雜誌2017;27:233-40。
- 31. 張上淳,胡孟凱,王立信等: 2016 年台灣院內 感染監視系統分析報告一地區級以上醫院實驗 室通報常見致病菌臨床菌株之抗生素感受性統 計資料分析。感控雜誌 2018;28:286-93。

Analysis of the trends and causative pathogens of healthcare-associated bloodstream infections after implementation of central line bundles at a regional hospital in southern Taiwan, 2008-2017

Chun-Lung Wang^{1,4}, Yu-Chin Huang¹, Jia-Lin Lin^{1,2}, Shu-Juan Tsai^{1,2}, Ya-Lan Chen^{1,2}, Yin-Hsien Liu^{1,2}, Chorng-Jang Layi^{1,4}, Hui-Ying Chuang^{1,2}, Mei-Lan Shen^{1,3}

¹Infection Control Committee, ²Nursing Department,

³Clinical Pathology Department, Dalin Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, ⁴School of Medicine, Tzu Chi University, Hualien, Taiwan

This retrospective study aimed to determine the rate of healthcare-associated bloodstream infection (HABSI) that occurred at a regional hospital in southern Taiwan during 2008~2017. A central venous catheter (CVC) bundle was implemented in 2013. The results indicated that HABSI incidence was 0.79 per 1000 inpatient days during the study period. Furthermore, the incidence density of HABSI decreased from 0.91% in T1 (2008~2012) to 0.67% in T2 (2013~2017) with an incidence density ratio of 0.73 (95% CI: confidence interval [CI]: 0.66~0.79). In the study period, 2,090 cases of HABSI were detected, and 53.1% of HABSI were caused by gram-negative bacteria, followed by gram-positive bacteria (36.4%) and Candida species (8.8%). The most common organisms causing HABSI were coagulase-negative staphylococci (19.3%), Staphylococcus aureus (8.7%), Escherichia coli (8.2%), Acinetobacter baumannii (8.1%), and Klebsiella pneumoniae (6.0%). We compared the difference in bacteria that caused HABSI between the two study periods. We observed that the incidence of gram-positive infections decreased from 0.44% to 0.27% with an incidence density ratio of 0.59 (95% CI: 0.52~0.69), while the incidence of gram-negative infections and

Candida infections decreased from 0.59% to 0.45% and from 0.10% to 0.07% with incidence density ratios of 0.75 (95% CI: 0.67~0.85) and 0.67 (95% CI: 0.50~0.90), respectively. The reduction in the HABSI incidence at our institution coincided with the implementation of the CVC bundle. Moreover, there was a significant decrease in the proportion of gram-positive infections in the post-intervention period. Therefore, the implementation of a CVC care bundle was associated with a reduction in HABSI at a regional hospital.

Key words: bloodstream infection, infection control, antibiotic resistance

接種季節流感疫苗後的保護效力與 抗體減退之探討

許玉龍1,2 黄高彬1,3

中國醫藥大學兒童醫院 1感染科 2急診科 中國醫藥大學附設醫院 3感染管制中心

接種流感疫苗是預防流感最有效的方式,尤其是流感重症好發族群如嬰幼 兒、孕婦、老年人、慢性病人、免疫功能不全者、肥胖等,更應接種流感疫苗來 減少重症的產生。然而年紀、是否存在共病、接種疫苗類型、之前是否有接種流 感疫苗、接種後抗體消退、群體免疫等因素也皆會影響流感效力。其中接種後抗 體消退與疫苗保護效力息息相關。各病毒株抗體消退速度並不一致,在高齡的成 年人有較快消退速度,進而減弱流感疫苗的保護效力。這議題值得進一步研究探 討,並尋求解決之道。(**感控雜誌 2020:30:**)

關鍵詞:季節流感疫苗、抗體減退、疫苗保護效力

前言

每年進入秋冬季節,便是流感 開始盛行之時。台灣於 2019~2020 流感季節 (自 2019 年 10 月 1 日起至 2020 年 2 月 29 日), 共累計 965 例 重症,其中 112 例死亡[1]。美國於 2019~2020 流感季節 (自 2019 年 10 月 1 日起至 2020 年 3 月 7 日) 估計

約有3千萬至5千萬人經歷流感病毒 感染,其中37萬至67萬人需住院治 療,約有 2.2 萬至 5.5 萬人因流感而 死亡[2]。其中,嬰幼兒、孕婦、老 年人、慢性病人(如患有氣喘、糖尿 病、心血管、肺臟、肝臟、腎臟等慢 性疾病)、免疫功能不全者、肥胖(身 體質量指數 BMI≥30) 等族群,是流 感重症好發的高危險族群[3]。

民國 109 年 1 月 10 日受理 民國 109 年 3 月 25 日修正 民國 109 年 4 月 15 日接受刊載

DOI: 10.6526/ICJ.202006_30(3).0003

中華民國 109 年 6 月第三十卷三期

通訊地址:台中市育德路2號 連絡電話:(04)22052121轉1930

通訊作者: 黄高彬

諸如注意個人衛生習慣、勤洗 手、減少出入公共場所等,皆為預防 個人被傳染流感的辦法[3]。然而 接種流感疫苗仍是預防流感最有效的 方式。依據台灣的經驗,流感重症 方式成以上,皆未接種流感疫苗。因 此,接種流感疫苗除了可以預防流感 抵據 的發生[3]。

美國 ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) 建議只要年紀滿六個月以上每年在流感季之前應接種一劑流感疫苗,特別是流感重症好發的高危險族群及該族群親近接觸者或照顧者[5,15]。

季節流感疫苗

目前流感疫苗可分為非活化型疫苗 (inactivated influenza vaccines) 及減毒型疫苗 (live attenuated vaccine) 兩種類型。非活化型疫苗依據主要抗原來源又可分為由死病毒製造 (killed virus) 及合成製造 (recombinant hemagglutinin proteins)。

非活化型疫苗皆為肌肉注射劑型(IM),減毒型疫苗則是經由鼻腔噴霧給予(intranasal spray)[4]。2019~2020流感季,美國 FDA 所認可的非活化型疫苗,包含 1. 標準劑量雞胚胎養成非活化型四價流感疫苗 (standarddose egg-grown quadrivalent inactivated influenza vaccines (SD-IIV4))、2. 標準劑量細胞培養非活化型四價流

感疫苗 (standard dose cell-culturebased quadrivalent inactivated influenza vaccine (ccIIV-4))、3. 重組型四價 流感疫苗 (quadrivalent recombinant influenza vaccine (RIV4))、4. 高劑 量雞胚胎養成非活化型三價流感 疫苗 (high-dose egg-grown trivalent inactivated influenza vaccine (HD-IIV3))、5. 標準劑量雞胚胎養成含佐 劑非活化型三價流感疫苗 (standarddose egg-grown adjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (aIIV3)), 6. 減毒型疫苗 (live attenuated vaccine) 僅有雞胚胎養成減毒型四價流感疫苗 (quadrivalent egg-grown live-attenuated influenza vaccine (LAIV4)) [5]。由上 可知,流感疫苗可經由雞胚胎養成 (egg-grown), 細胞培養 (cell-culturebased) 或合成製造 (recombinant)。 2019~2020 流感季,台灣所使用公費 四價流感疫苗皆為雞胚胎養成的非活 化型疫苗。

三價流感疫苗包含兩種 influenza A 及一種 influenza B 病毒株 (山形系 Yamagata lineag 或維多利亞系 Victoria lineage 擇一)。四價流感疫苗包含兩種 influenza A 及兩種 influenza B 的病毒株 (包含山形系及維多利亞系)。標準劑量是指疫苗中每病毒株抗原 (hemagglutinin antigen, HA) 為15 微克 (mcg),而高劑量則是將每病毒株抗原提高至 60 微克。

標準劑量雞胚胎養成非活化型四價流感疫苗建議可施打的年紀原則上

為六個月以上,除非有特殊規定。細胞培養非活化型四價流感疫苗為四歲以上,重組型四價流感疫苗為 18 歲以上,高劑量雞胚胎養成與含佐劑非活化型三價流感疫苗則為 65 歲以上專用,減毒型四價流感疫苗為 2 到 49 歲[5]。

各季節流感疫苗的疫苗保護效力

一篇美國的回顧研究,比較接65 大學中,包17~2018流感季苗 2017~2018流感季苗 2017~2018流感季苗 四劑型的流感疫苗 四劑型形態 成類 10 大學中包流、 疫苗 四劑量價量 10 大學中包流、 疫苗 20 大學中包流 20 大學中包 20 大學中 20 大學中包 20 大學中包 20 大學中包 20 大學中 20 大學中

在 2018~2019 流感季,再次運用相同研究設計及族群來評估五種和同研究設計及族群來評估五雞胚問注射劑型的流感疫苗的效力。雞胚胎養成高劑量三價流感疫苗與雞胚胎養成含佐劑標準劑量三價流感疫苗效力遊無明顯優於雞胚胎培養四疫苗效力並無明顯優於雞胚胎培養四價流感疫苗[7]。

美國在 2017~2018 流感季所盛行的病毒株為 Influenza A (H3N2),而 2018~2019 流感季所盛行的病毒株為 Influenza A (H1N1) pdm09,是否細胞培養與雞胚胎培養流感疫苗對不同病毒株所具有的優勢效力不同,這議題值得未來研究探討。

在 2014~2015 流感季,該年盛 行病毒株為 Influenza A (H3N2), 美國五十歲以上成年人進行的重組感 四價流感遊與非活化型四價流感 遊頭 苗隨機試驗,發現重組型四價流感 對預防類流感效力高於非活化型四價流 實經 質流感疫苗三十個百分比[8]。 便組流感疫苗百分比[8]。 免疫生成性 (Immunogenicity), 被證實[9],而該疫苗在兒童族群的 保護效力仍尚待研究。

在免受針劑注射疼痛的想法下, 經由鼻腔噴霧給予減毒型流感疫苗或 許是另一種選擇。然而使用減毒型流 感疫苗有些許限制,氣喘病史、懷孕 婦女、免疫不全者、正在服用阿斯匹 靈 (aspirin) 或水楊酸 (salicylate) 者、 會接觸或照顧免疫不全者、或流感併 發症高危險族群等,不建議使用。若 有嚴重鼻塞可能會影響鼻腔噴霧給予 减毒型流感疫苗的效力,也是需要注 意的小細節[10]。美國 CDC 及 ACIP 在 2016~2017 及 2017~2018 流感季 曾將減毒型流感疫苗移出建議之外 [11]。理由是因為幾篇於 2013~2014 及 2015~2016 流感季的觀察研究發 現對於當時流行的病毒株 Influenza A (H1N1) pdm09 保護效力相較非活化型疫苗來得差[12-14]。在2017~2018流感季後,製造減毒型流感疫苗的疫苗廠將新的 Influenza A (H1N1) pdm09疫苗株置換為減毒型流感疫苗[10]。目前根據英國的觀察性研究發現,在2018~2019流感季,減毒型流感疫苗對 Influenza A (H1N1) pdm09 效力可達50%,並不劣於非活化型疫苗[4]。因此,減毒型流感疫苗又重回ACIP建議之列[5]。

抗體消退與疫苗保護效力

流感疫苗的保護效力最主要 在於流感疫苗的疫苗株是否有與當 年度流行的病毒株相符合。美國於 2004~2005 年流感季所使用的流感疫 苗與當季流行病毒株僅有5%吻合, 因此當季的疫苗效力僅有 10%,反 觀 2006~2007 流感季的流感疫苗株與 流行病毒株高達 91% 吻合,疫苗的 效力也上升到 52% [16]。在此便有個 疑問,為何如此高的吻合度,疫苗效 力僅有一半而已?因為決定疫苗的效 力,除了疫苗株吻合度外,其他如年 紀、是否存在共病、接種疫苗類型、 之前是否有接種流感疫苗、接種後抗 體消退、群體免疫 (herd immunity) 等 原因也皆會影響流感效力[17]。

之所以每年需要接種流感疫苗, 主要的原因在於每年的流行病毒株可 能因產生抗原性轉移 (antigenic shift) 或抗原性飄移 (antigenic drift) 造成或 多或少的改變,即使沒有出現變異, 因接種流感疫苗所產生的抗體也會隨 時間而減退。

在接種流感疫苗的 18 到 49 歲健康成人中,發現血液 中 HA (hemagglutination) 及 NA (neuraminidase) 的抗體濃度會在 18 月內緩慢下降,且預估抗體下 降兩倍的時間需花費長達 600 天 以上[18]。觀察性研究發現,僅接 種單一流感季流感疫苗疫苗效力 (vaccine effectiveness) 會隨時間而減 弱,H3N2 的減弱現象會比 H1N1 及 Influenza B 更明顯,且這現象在老 年人也比較顯著[19-22]。一篇回顧 性研究發現,在接種流感疫苗後, 大於 60 歲成人,其抗體保護水平 (seroprotection levels) 對 H3N2 只達四 個月以上,而在對 H1N1 及 Influenza B 略長,可至五個月[19]。西班牙於 2011~2012 流感季研究發現流感疫 苗效力整體為 31%,但未滿 65 歲為 44%, 而 65 歲以上僅為 19%。流感 疫苗效力在接種流感疫苗後的 100 天 內,可達 61%,在 100 至 119 天下 降至 42%,之後疫苗效力就歸零。 接種疫苗過後 120 天得到流感的機 會相較於 100 天內有三倍之多 (OR = 3.45), 在年紀 65 歲以上的老年人, 接種疫苗過後 120 天得到流感的機 會相較於 100 天內可高達 20 倍 (OR = 20.81) [20]。在美國 2007~2008 流 感季針對流感疫苗中 H3N2 的效力 研究指出接種疫苗後每隔十四天在

大於 75 歲成年人中得到流感的機會會上升 1.3 倍,而在年紀小 2 歲兒童中得到流感的機會會上升 1.2 倍,但在其他年龄層並無此發現[21]。在英國 2011~2012 流感季針對流感疫苗中H3N2 研究發現在接種疫苗三個月內的效力是 53% 而三個月之後的效力會下降至 12% [22]。

除了探討單一流感季外,跨越多 個流感季的流感疫苗研究也發現疫苗 效力會隨時間減弱的現象。

在美國跨越四個流感季(從 2011~2012 至 2014~2015 流感季) 的 研究,發現疫苗效力在 H3N2 及 Influenza B 每個月會下降 7%,而 在 H1N1 每個月會下降 6~11%。 從疫苗效力出現至歸零時間在 H1N1 (influenza A (H1N1) pdm09) 及 influenza B 持續至少六個月,而 H3N2 持續至少五個月[23]。歐洲多 中心跨越 5 個流感季 (從 2011~2012 至 2014~2015 流感季) 的研究,發現 疫苗對 H3N2 的效力會在接種疫苗 38 天後掉至 50.6% 而在 111 天後歸 零,對 Influenza B 的效力在接種疫苗 44 天後掉至 70.7% 而在流感季結束 時仍有 24.1%, 對 H1N1 的效力, 在 接種疫苗 54 天後掉至 55.3% 而在流 感季結束時仍有 50.3%, 保護效力比 H3N2 及 Influenza B 兩者穩定[24]。

未來展望與思考

由以上的研究結果,也激發了

流感疫苗效力在老年人族群,無 法持續一整年,是否可以在同一流感 季接種兩劑疫苗以延長效力?在之前 對研究發現,接受兩劑疫苗相較於有 對疫苗的老年人在抗體反應可能於有 對上升或沒有上升,但就疫苗效力 時間而言,兩者並無差異性[25,26]。 美國 ACIP 也未建議老年人在同一流 感季接種兩劑疫苗來改善疫苗效力 [5,15]。

而且相較於三價流感疫苗,四價疫苗 對 Influenza B 免疫生成性,無論是新 增的或舊有的病毒株,皆有較好的免 疫生成性[28]。未來高劑量非活化型 四價流感疫苗或許有可能會列入老年 人接種建議之內,也令人期待後續相 關的疫苗效力研究。

使用含有佐劑的流感疫苗來增 強老年人的保護效力,也是被證實 的方法之一。含有 MF59 佐劑的非活 化型三價流感疫苗, 在回顧性型究 中,相較於未含佐劑非活化型三價 流感疫苗能有效預防老年人得到流 感 (adjusted odds ratio 0.37) 或因流感 而住院 (adjusted risk ratio 0.75) [29]。 而含有 AS03 佐劑的非活化型三價流 感疫苗, 臨床研究也被證實相較於未 含佐劑非活化型三價流感疫苗有較好 的保護效力[30,31]。然而,在統合分 析研究中發現,含有 AS03 佐劑的非 活化型三價流感疫苗相較於含 MF59 佐劑疫苗,有較高機率出現輕而暫 時性的副作用 (adverse events) [32]。 美國 ACIP 於 2019~2020 流感季,僅 建議老年人使用含有 MF59 佐劑的非 活化型三價流感疫苗[5,15]。如同預 想的,含佐劑的非活化型四價流感 疫苗 (MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine) 臨床試驗,也在 2020 年初發表[33]。

在前面所提到細胞培養流感疫苗或是重組流感疫苗相較於非活化型流感疫苗,在老年人的保護效力似乎有較佳的表現[6-8],然而需更多的臨床

試驗來證實支持。

因此,在老年人給予高劑量非 活化型流感疫苗或是含佐劑非活化型 流感疫苗皆可提升老年人對流感的保 護效力。未來這樣的方式,是否能夠 推及到其他對流感疫苗保護效力反應 不佳的族群身上,是值得深入研究分 析。

近幾年來,夏季流感 (summer flu) 頻繁在台灣出現,是否如本文所討論,與各病毒株抗體消退速度不同,進而影響流感疫苗保護力有關,造成流感在夏季爆發,也是一個非常有趣的議題。

結 語

參考文獻

- 1. 衛生福利部疾病管制署:台灣流感速訊 2020 年第 9 週。摘自 https://www.cdc.gov.tw/File/ Get/ejUbuj67iR43xTQnSEapgg
- USA CDC (2020, March 7): 2019-2020 U.S. Flu Season: Preliminary Burden Estimates. Centers for Disease Control and Prevention. Available https:// www.cdc.gov/flu/about/burden/preliminary-in-

- season-estimates.htm
- 衛生福利部疾病管制署:流感併發重症。疾 病資訊,摘自 https://www.cdc.gov.tw/Disease/ SubIndex/x7jzGIMMuIeuLM5izvwgg
- 4. Patricia L Hibberd, Martin S Hirsch, Allyson Bloom: Seasonal influenza vaccination in adults. UptoDate Mar 05, 2020.
- Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al: Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2019-20 Influenza Season. MMWR Recomm Rep 2019;68:1-21.
- Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, et al: Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017-2018. J Infect Dis 2019;220:1255-64.
- 7. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, et al: Relative effectiveness of influenza vaccines among the U.S. elderly, 2018-19. J Infect Dis 2020.
- 8. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, et al: Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older. N Engl J Med 2017;376:2427-36.
- Dunkle LM, Izikson R, Patriarca PA, et al: Safety and Immunogenicity of a Recombinant Influenza Vaccine: A Randomized Trial. Pediatrics 2018:141.
- 10. USA CDC (2019, Nov 7): Live Attenuated Influenza Vaccine [LAIV] (The Nasal Spray Flu Vaccine). Centers for Disease Control and Prevention. Available https://www.cdc.gov/flu/ prevent/nasalspray.htm
- 11. USA CDC (2019, Sep 11): Comparisons of LAIV3/4 and IIV Efficacy or Effectiveness). Centers for Disease Control and Prevention. Available https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/immunogenicity.htm
- Chung JR, Flannery B, Thompson MG, et al: Seasonal Effectiveness of Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine. Pediatrics 2016;137:e20153279
- Jackson ML, Chung JR, Jackson LA, et al: Influenza Vaccine Effectiveness in the United States during the 2015-2016 Season. N Engl J Med 2017;377:534-43.
- 14. Chung JR, Flannery B, Ambrose CS, et al: Live

- Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine Effectiveness, Pediatrics 2019:143.
- 15. USA CDC (2010, May 16): CDC's Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommends universal annual influenza vaccination. Centers for Disease Control and Prevention. Available http://www.cdc.gov/media/pressrel/2010/r100224.htm
- 16. Belongia EA, Kieke BA, Donahue JG, et al: Effectiveness of inactivated influenza vaccines varied substantially with antigenic match from the 2004-2005 season to the 2006-2007 season. J Infect Dis 2009;199:159-67.
- 17. Radin JM, Hawksworth AW, Myers CA, et al: Influenza vaccine effectiveness: Maintained protection throughout the duration of influenza seasons 2010-2011 through 2013-2014. Vaccine 2016;34:3907-12.
- Petrie JG, Ohmit SE, Johnson E, et al: Persistence of Antibodies to Influenza Hemagglutinin and Neuraminidase Following One or Two Years of Influenza Vaccination. J Infect Dis 2015;212:1914-22.
- Skowronski DM, Tweed SA, De Serres G: Rapid decline of influenza vaccine-induced antibody in the elderly: is it real, or is it relevant? J Infect Dis 2008;197:490-502.
- Castilla J, Martinez-Baz I, Martinez-Artola V, et al: Decline in influenza vaccine effectiveness with time after vaccination, Navarre, Spain, season 2011/12. Euro Surveill 2013:18.
- 21. Belongia EA, Sundaram ME, McClure DL, et al: Waning vaccine protection against influenza A (H3N2) illness in children and older adults during a single season. Vaccine 2015;33:246-51.
- 22. Pebody R, Andrews N, McMenamin J, et al: Vaccine effectiveness of 2011/12 trivalent seasonal influenza vaccine in preventing laboratoryconfirmed influenza in primary care in the United Kingdom: evidence of waning intra-seasonal protection. Euro Surveill 2013:18.
- 23. Ferdinands JM, Fry AM, Reynolds S, et al: Intraseason waning of influenza vaccine protection: Evidence from the US Influenza Vaccine Effectiveness Network, 2011-12 through 2014-15. Clin Infect Dis 2017;64:544-50.
- 24. Kissling E, Nunes B, Robertson C, et al: I-MOVE multicentre case-control study 2010/11 to 2014/15:

- Is there within-season waning of influenza type/subtype vaccine effectiveness with increasing time since vaccination? Euro Surveill 2016:21.
- Gross PA, Weksler ME, Quinnan GV, et al: Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine. J Clin Microbiol 1987;25:1763-
- 26. MacKenzie JS: Influenza subunit vaccine: antibody responses to one and two doses of vaccine and length of response, with particular reference to the elderly. Br Med J 1977;1:200-2.
- 27. Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, et al: Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. Vaccine 2017;35:2775-80.
- 28. Chang LJ, Meng Y, Janosczyk H, et al: Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults >/=65years of age: A phase 3 randomized clinical trial. Vaccine 2019;37:5825-34.
- 29. Domnich A, Arata L, Amicizia D, et al: Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic

- review and meta-analysis. Vaccine 2017;35:513-20.
- McElhaney JE, Beran J, Devaster JM, et al: AS03adjuvanted versus non-adjuvanted inactivated trivalent influenza vaccine against seasonal influenza in elderly people: a phase 3 randomised trial, Lancet Infect Dis 2013:13:485-96.
- 31. Ruiz-Palacios GM, Leroux-Roels G, Beran J, et al: Immunogenicity of AS03-adjuvanted and nonadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccines in elderly adults: A Phase 3, randomized trial and post-hoc correlate of protection analysis. Hum Vaccin Immunother 2016;12:3043-55.
- 32. Baay M, Bollaerts K, Verstraeten T: A systematic review and meta-analysis on the safety of newly adjuvanted vaccines among older adults. Vaccine 2018;36:4207-14.
- 33. Essink B, Fierro C, Rosen J, et al: Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine versus standard and alternate B strain MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccines in older adults. Vaccine 2020;38:242-50.

Vaccine effectiveness and antibody waning after season influenza vaccine injection

Yu-Lung Hsu¹, Kao-Pin Hwang^{1,2}

¹Division of Pediatric Infectious Diseases, China Medical University Children's Hospital, ²Center for Infection Control, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan

Receiving season influenza vaccine is the most effective method to prevent influenza disease, especially for high-risk individuals who are at increased risk for complications including death. Many factors may impact the immune response of season influenza vaccine. Matching the circulating influenza strains or not is important for protection effect of season influenza vaccine. However, vaccine effectiveness and antibody waning after season influenza vaccine administration is also an interesting issue to discuss and resolve.

Key words: season influenza vaccine, antibody waning, vaccine effectiveness

血液培養歷史演進、 臨床重要性及常見的問題

林凱翔1,2 林建佑1 何承懋1,3

佛教慈濟醫療財團法人台中慈濟醫院 ¹檢驗醫學科 ³臨床病理科/感染管制中心 ²國立中與大學 生命科學系博士班

經由血液培養找到造成感染症的致病微生物,在感染症病人之臨床治療決策中扮演關鍵性的角色,除了可以確定致病原之外,並同時提供抗微生物製劑的敏感性測試結果報告,以利治療藥物的選擇;臨床上有很多和血液培養相關的習慣性規則,但不一定是正確的或是有文獻上的佐證,如:抽幾套血液培養最合適、不同套中間需間隔多久、接種時是否要更換針頭、採檢時應如何消毒皮膚、延長培養時間是否可提高陽性率、為何小兒專用的血液培養沒有厭養瓶等問題;藉由文獻及指引的內容,釐清較有爭議的部分,以正確及嚴謹的態度來處理及理解這個常規的臨床檢驗。(**感控雜誌 2020:30:188-195**)

關鍵詞: 血液培養、污染、檢體採集、血流感染

 結果的正確性。了解血液培養的方法學、正確的檢體採集與報告判讀,可讓這個對於治療感染症病人具關鍵性 角色的檢驗方法,在臨床上發揮最大 的價值。

血液培養的歷史(圖一)[1]

和血液培養有關的歷史最早可追

民國109年1月10日受理

民國 109 年 3 月 25 日修正

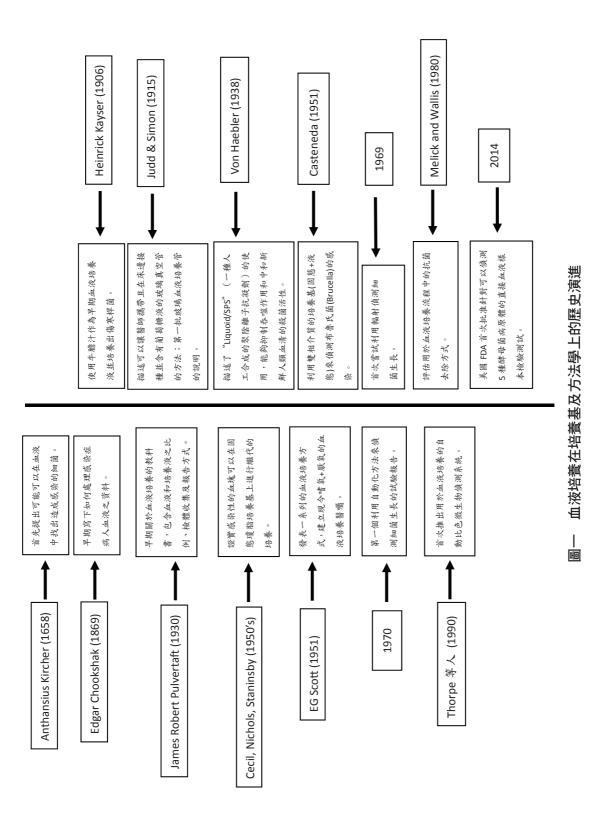
民國 109 年 4 月 15 日接受刊載

DOI: 10.6526/ICJ.202006 30(3).0004

通訊作者:何承懋

通訊地址:台中市潭子區豐與路一段66號

連絡電話:(04)36060666轉3150



中華民國 109年6月第三十卷三期

溯到 1658 年: Anthansius Kircher 首 先提出有機會在感染症的病人血液 中找出造成感染的病原菌。1906年 Heinrick Kayser 嘗試使用牛膽汁作為 早期血液培養液並培養出傷寒桿菌。 1915 年 Judd & Simon 提出內含有葡 萄糖液的玻璃真空管,可以讓醫護人 員便於攜帶且可在床邊執行血液培養 的方式。1930年一位美國賓州的病 理學家 James Robert Pulvertaft, 撰寫 血液培養標準方式,內容包含血液和 培養液之比例 (1:5,此比例現今仍適 用)、抗凝劑的使用、檢體收集及報 告方式。1938 年 Von Haebler 描述了 使用「Liquoid/SPS (sodium polyanethol sulfonate)」(一種人工合成的聚 陰離子抗凝劑),能夠抑制吞噬作用 和中和新鮮人類血清中補體的殺菌活 性。1951 年 Casteneda 利用雙相介質 的培養基 (固態+液態) 來偵測布魯 氏菌的感染;同年 EG Scott 發表一系 列的血液培養方式,建立現今嗜氧加 厭氧的血液培養建議。1969 年有人 首次嘗試利用輻射偵測細菌生長,隔 年發展出第一個利用自動化方法來偵 測血液培養中是否有微生物的生長。 1980 年 Melick and Wallis 評估用於血 液培養流程中的抗微生物製劑之去除 方式。1990年 Thorpe 等人首次推出 用於血液培養的自動比色微生物偵測 系統。

血液培養在臨床診斷上的價值及 重要性

執行血液培養時應使用何種 消毒劑 (disinfectant) 清潔皮膚?

使用含 chlorhexidine gluconate 或是碘酊 (tincture of iodine) 都是 目前建議使用的消毒劑,聚維酮碘 (Povidone iodine) 或其它種類的酒精 類消毒劑較不建議,因為它們的消 毒作用較差[2];另外含 chlorhexidine 的消毒劑不適用小於二個月之嬰幼 兒,因為可能會造成接觸性皮膚炎 或是經皮膚吸收後可能具有潛在的 中樞神經系統副作用[3];相較於聚 維酮碘 (povidone iodine), 使用含 chlorhexidine gluconate 的消毒液做皮 膚的清潔,不論在置入中心靜脈導 管或是周邊靜脈導管,都可以減少 導管相關的血流感染 (分別下降 1.6% 及 0.5%) [4];若使用分流器將最初 1.5~2.0 ml 的血液在執行血液培養的 採檢過程中先移除,也可降低血液培 養的污染率約 1.76%, 但不會減少陽

性率[5]。

可以從置入的靜脈導管內採集 血液培養的檢體嗎?

什麼時間點抽血液培養陽性結果 較高

血液培養抽幾套最好? 採檢的體積要多少?

目前的建議是抽二套到三套是最 理想的方式 (找出致病微生物的比率 分別可達 80~90% 及 95% 以上,表 一) [8], 抽取多套之最大目的是增加 培養的血液體積使陽性率增加,另外 對結果的判讀也有幫助,可排除污染 的結果;另外除了在心內膜炎、念珠 菌血症和金黄色葡萄球菌血症之外, 是不需要用血液培養為陰性的結果, 來確認治療的效果或確定病人是否已 經完成治療;影響血液培養陽性率最 重要的因素是送檢的總體積:總體積 越高從血液培養找出致病微生物的機 會也越高,但持續性菌血症如心內膜 炎,較不具有這種相關性[9];一般 的成人的血液培養之血瓶建議採檢體 積為 10~15 ml, 故執行一套血液培養 約需 20~30 ml 的病人血液,大於等 於 12 歲的兒童比照成人建議,未滿 12 歲的兒童執行血液培養所需之檢 體量,通常是依體重去做換算,但換

表一 [8]

血液培養套數	血液培養套數在該研究中發現微生物的比率(%)			
	Washington[20]	Weinstein et al[14]	Cockerill et al[9]	Lee et al[21]
1	80	91.5	67.4	73.1
2	88	> 99	81.8	85.7
3	99		95.7	98.2
4			100	99.8

算的方式依不同單位 (美國感染症醫學會、美國微生物學會、臨床微生物學手冊或 CLSI) 有不同建議[10,11]。

為何成人的血液培養有區分嗜氧 瓶及厭氧瓶,而兒童的專用血瓶 只有嗜氧瓶而無厭氧瓶?

臨床上常見的致病菌若為兼性 厭氧 (facultative anaerobes) 菌,則無 論用嗜氧瓶或厭氧瓶都有機會可以培 養出來;但對於絕對厭氧菌,通常只 有厭氧瓶可以培養出來;因為從血液 培養的菌種結果分析中,絕對厭氧菌 在成人的致病菌中佔了 10~20%,故 在成人執行血液培養,最好同時抽取 嗜氧瓶及厭氧瓶,若抽血量不足,則 先把檢體接種到嗜氧瓶中,剩餘的檢 體再接種到厭氧瓶內[12]。在兒科病 人中,厭氧菌佔的比率相較於成人而 言低很多 (0.16%), 所以兒科專用的 血液培養通常只有嗜氧瓶,但若在 兒科病人懷疑有厭氧菌的感染 (特別 是免疫抑制、頭頸或腹腔內感染的病 人), 仍可使用厭氧瓶來進行厭養菌

的培養[11]。

接種血液培養檢體時,是否需要更換針頭?

在接種血液培養檢體時是否要更換針頭以減少染,並沒有定論;考量到針扎的風險,目前並沒有建議要在接種時要更換針頭;也可使用安全性的轉接器來接種檢體,以減少針扎的風險[2]。

血液培養的病原菌,其來源通常 為何?

 血性的鏈球菌為最高 (分別為 22% 及 23%);血液培養陽性的病人其死亡率和年齡及潛在共病 (comorbidity)的數量呈現正相關的關係[13]。

依菌種而言[,]什麼病原菌通常是 致病菌/污染菌?

一定是致病菌的菌種為 Brucella spp. `Francisella tularensis ` Streptococcus pneumoniae;超 過 80% 機會為致病菌的種類為 Staphylococcus aureus > Streptococcus pneumoniae > Enterobacteriaceae ; Pseudomonas aeruginosa 、 β 溶血 性的鏈球菌及 Candida albicans; 小於 20% 機會是致病菌的種類為 Propionibacterium spp.、非 Bacillus anthracis 的其它 Bacillus spp. \ coagulase-negative staphylococci 及 大部分的 Corynebacterium spp. [13,14]。草綠色鏈球菌 (viridans group streptococci) 雖然有較高的比例 被認為是污染菌 (50~70%),它同時 也是感染性心内膜炎最常見的致病菌 之一[15],特别是有二套以上的陽性 檢驗結果,所以在判讀其臨床義意需 要格外小心,必要時應安排心臟超音 波的檢測。

延長血液培養的時間可以增加 陽性的結果嗎?

以目前血液培養的技術而言,

大部分真正的致病菌,包含一般認為對培養環境較挑剔且生長速、Aggregatibacter (previously Actinobacillus)、Cardiobacterium、Eikenella、Kingella],通常在培養多足機的 Cryptococcus neoformans,在第五天的陽性率可達 94% (第一天之內別 [16,17],因為目前大部份實驗室都會將血瓶置放在培養時間不完好的實驗室都會將血瓶置放在培養時間需要,除非有特殊的考量,否則不完好的

僅管目前有越來越多的新技術 或上市的檢驗平台 (如次世代定序、 即時聚合酶鏈鎖反應或抗原快篩等) [18,19],強調可在數小時或一天之 內,提供感染症的致病原診斷或抗藥 性的快速報告,但在診斷細菌或部 分黴菌血流感染的菌種範圍或準確度 大多有其局限性,仍然無法取代血液 培養這個傳統上被認為是黃金標準的 方法;因為敗血症的病人並非都可經 由血液培養找到致病微生物,故這些 新的檢驗方式目前一般都被認為可以 補強血液培養的不足之處,特別是無 法用傳統血液培養做出診斷的病毒、 立克次體、披衣菌、部分黴菌或原蟲 等;另外在判讀血液培養結果通常也 需要結合病人之臨床症狀及整體狀 況,才能決定是否為污染菌、有無原 發的感染病灶需要進一步處置,及依 藥性敏感性報告用何者抗微生物製是

最合適的。

參考文獻

- 1. Hansen GT: Laboratory Blood Cultures: Past, Present, and Future. Clinical Microbiology Newsletter 2016;38:119-28.
- CLSI: Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline. CLSI document M47-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute 2007.
- 3. Chapman AK, Aucott SW, Milstone AM: Safety of chlorhexidine gluconate used for skin antisepsis in the preterm infant. J Perinatol 2012;32:4-9.
- Chaiyakunapruk N, et al: Vascular catheter site care: the clinical and economic benefits of chlorhexidine gluconate compared with povidone iodine. Clin Infect Dis 2003;37:764-71.
- Rupp ME, et al: Reduction in Blood Culture Contamination Through Use of Initial Specimen Diversion Device. Clin Infect Dis 2017:65:201-5.
- Everts RJ, et al: Contamination of catheter-drawn blood cultures. J Clin Microbiol 2001;39:3393-4.
- 7. Li J, Plorde JJ, Carlson LG: Effects of volume and periodicity on blood cultures. J Clin Microbiol 1994;32:2829-31.
- 8. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP: Update on detection of bacteremia and fungemia. Clin Microbiol Rev 1997;10:444-65.
- 9. Cockerill FR, 3rd, et al: Optimal testing parameters for blood cultures. Clin Infect Dis 2004;38:1724-30.
- 10. Baron EJ, et al: A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM) a. Clin Infect Dis 2013;57:e22-e121.
- Dien Bard J, E. McElvania TeKippe: Diagnosis of Bloodstream Infections in Children. J Clin Microbiol 2016;54:1418-24.

- 12. Riley JA, Heiter BJ, Bourbeau PP: Comparison of recovery of blood culture isolates from two BacT/ALERT FAN aerobic blood culture bottles with recovery from one FAN aerobic bottle and one FAN anaerobic bottle. J Clin Microbiol 2003;41:213-7.
- Pien BC, et al: The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. Am J Med 2010;123:819-28.
- 14. Weinstein MP, et al: The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clin Infect Dis 1997;24:584-602
- Parker MT, Ball LC: Streptococci and aerococci associated with systemic infection in man. J Med Microbiol 1976;9:275-302.
- 16. Hardy DJ, Hulbert BB, Migneault PC: Time to detection of positive BacT/Alert blood cultures and lack of need for routine subculture of 5to 7-day negative cultures. J Clin Microbiol 1992;30:2743-5.
- Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS: Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. Clin Infect Dis 2005;41:1677-80.
- 18. Buehler SS, et al: Effectiveness of Practices To Increase Timeliness of Providing Targeted Therapy for Inpatients with Bloodstream Infections: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis. Clin Microbiol Rev 2016;29:59-103.
- Mancini N, et al: The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. Clin Microbiol Rev 2010;23:235-51.
- 20. Washington JA: 2nd, Blood cultures: principles and techniques. Mayo Clin Proc 1975;50:91-8.
- 21. Lee A, et al: Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? J Clin Microbiol 2007;45:3546-8.

Evolving history, clinical significance, and common issues of blood culture

Kai-Hsiang Lin^{1,2}, Chien-Yu Lin¹, Cheng-Mao Ho^{1,2,3}

¹Department of Laboratory Medicine,

³Department of Clinical Pathology and Infectious Disease, Taichung Tzu Chi Hospital,

Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Taichung, Taiwan,

²Department of Life Sciences, National Chung Hsing University, Taichung, Taiwan

Blood culture plays a pivotal role in clinical infectious diseases for the determination of etiology and treatment option using antimicrobial susceptibility tests. There are some "concepts" or "habits" in the daily practice of blood culture that may not be scientifically accurate. These include what are the most reasonable sets for each patient, how long should be the duration between different sets, should needles be changed during inoculation, what kind of antiseptics are best for skin preparation, could prolonged incubation increase positive rates, and why only aerobic culture, but not anaerobic culture, is used in pediatric patients? We clarify these common ambiguous issues in the practice guidelines and scientific literature on blood culture.

Key words: syphilis, reverse algorithm, diagnosis, immunoassay

DOI: 10.6526/ICJ.202006_30(3).0005

專 欄

對抗新型冠狀病毒之疫苗與 藥物發展趨勢

林哲志 田至峰 余冠儀

國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所

前言

高致病性高死亡率的冠狀病毒 (Coronavirus, CoV) 感染,常對人類 造成極大威脅與惶恐,如 2003 年 嚴重急性呼吸道症候群 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 及 2012 年中東呼吸道症候群 (middle east respiratory syndrome, MERS) 的爆發 許多人仍餘悸猶存。2019年12月底 開始在中國武漢發現有許多具傳染性 的嚴重肺炎病人,一度以為是 SARS 的再度爆發,後經病原鑑定發現是 由新型的冠狀病毒(新冠病毒; 2019nCoV) 感染造成的肺炎,因病毒序列 與 SARS 冠狀病毒相近,後經世界 衛生組織定名為 SARS-CoV-2, 所造 成的疾病統稱為 COVID-19。 迄 2020 年 1 月至今,在中國已有超過八萬確 診 COVID-19 病例與四千以上的死亡 病例,病毒亦已散播到全球 187 個國

家,累積近六百萬名病例,新確診病例數仍在持續增加中,新冠病毒對人類威脅與經濟衝擊是全球防疫情控影影。藥物與疫苗是對於疫情控制的兩樣重要武器,但我們開發的速度,但提上病毒的傳播速度並及時擋下的課題。

冠狀病毒介紹

冠狀病毒可細分為 α -、 β -、 γ -及 δ -CoV 四個屬。在七種人類冠狀病毒中,229E、NL63 屬於 α -冠狀病毒,HKU1、OC43、SARS-CoV、MERS-CoV,以及目前的新冠病毒則屬 β -冠狀病毒[1]。很多冠狀病毒則源於蝙蝠或齧齒動物進而傳到人類則源於蝙蝠或齧齒動物進而傳到人類明能是蝙蝠,目前但是否有中間宿主還無定論[2]。臨床上,229E、NL63、HKU1、OC43 為常見致病源造成普

通感冒等上呼吸道疾病,偶爾引起嚴重的肺炎和細支氣管炎[3]。SARS-CoV 及 MERS-CoV 則在病人造成嚴重的下呼吸道病症及高致死率[4,5]。類似於 SARS-CoV,目前的新冠病之。類似於 SARS-CoV,目前的新冠病,可避虚,以多造成下呼吸道感染,有损,有效。是有其他共病人者。不会,是有其他共,致死。是有其他共,致死。是有其他共,致死。是有其他共,致死。是有其他共,致死。是有其他共,致死。是有其他共,致死。是有其他共,致死。是有其他共,致死。是有其能,以及死。

冠狀病毒為單股、正股的 RNA 基因組,長度約 30 kb,病毒 顆粒的外套膜鑲嵌有棘蛋白 (Spike glycoprotein, S) 使病毒顆粒在電子顯 微鏡下呈現冠狀。棘蛋白主要的功能 為在病毒感染的過程中與宿主細胞表 面受體接觸,也因此是阻斷病毒感染 的重要標的。冠狀病毒複製需要靠 許多非結構蛋白來完成生命週期, 包括幾個重要的病毒蛋白酶: papainlike protease (PLpro) \ 3-chymotrypsinlike protease (3CLpro)、RNA 依賴 性 RNA 聚合酶 (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp) 和解螺旋 酶 (Helicase), 這些分子皆是藥物發 展的重要標的,可以阻斷病毒在感 染的宿主細胞大量複製增殖[3,7]。 新冠病毒的 RNA 序列與 SARS-CoV 相似度高達 79%,基因排列結構 相似,也同樣利用血管收縮素轉化 酶-2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 作為受體感染細胞[8],預期 抗 SARS-CoV 病毒藥物或是疫苗等

相關的研究發現與經驗,可應用於加速新冠病毒的相關研究。

藥物發展

迄今為止,尚未有冠狀病毒臨 床用藥可以直接用於治療新冠病毒感 染病人。為加速新冠病毒的抗病毒藥 物開發,目前的開發模式有採用老藥 新用模式或是針對新冠病毒本身開發 新藥。老藥新用策略是以現有臨床用 藥或是已在進行臨床試驗用藥,包 括非專一性廣效型抗病毒藥物、針對 其他病毒感染或其他疾病的用藥, 來找尋可能的抗新冠病毒藥物,可以 大量縮短臨床試驗的時間,最有機 會應用於這一波疫情, 尤其是已知可 有效對抗 SARS-CoV 及 MERS-CoV 的藥,有很高機會用於新冠病毒。 例如一般抗病毒的干擾素、抗瘧疾 Chloroquine 和 Hydroxychloroquine \ 以及已通過臨床二期用於 MERS 病 人的 Remdesivir, 現在可能對抑制 新冠病毒有效[3,9]。尤其由美國 生物製藥公司吉利德科學 (Gilead Sciences) 所開發的廣效性抗病毒藥 物 Remdesivir,主要是抑制 RNA 病 毒 RdRp 的活性,過去曾用於治療 Ebola virus \ Marburg virus \ Nipah virus \ Respiratory syncytial virus \ Junin virus 以及 Lassa fever virus 感 染病人[10,11]。於 2020 年 1 月底 Remdesivir 已被用來臨床治療美國首 位新冠肺炎病人,發現病人在服用藥

物一天後病情好轉[12],因此各國皆 積極參與 Remdesivir 針對新冠肺炎 病人的臨床試驗。目前多國多中心的 臨床試驗結果顯示,接受 Remdesivir 治療的病人,其康復時間比接受安慰 劑的病人快。Lancet 期刊亦於 4 月底 發布 Remdesivir 臨床試驗結果,發 現 Remdesivir 對抑制體內病毒複製 和重症病人的臨床改善可能無效,但 若於症狀發作的 10 天內,接受治療 則可加速康復的速度[13]。美國、英 國、加拿大、德國、法國和日本皆 發出緊急使用授權,允許 Remdesivir 作為治療新冠肺炎的藥物。此外, 過去利用老藥新用策略對 SARS-CoV 和 MERS-CoV 進行大規模篩選所得 的藥物,亦值得對新冠病毒進行測 試,例如 Lycorine、Chlorpromazin、 Loperamide \ Saracatinib 以及 Cathepsin inhibitor 等藥物,雖然在臨 床上的適應症與作用機制不同,但皆 有抑制效果,若也能在動物模式實驗 上對抗新冠病毒感染,將可評估進 入人體試驗[3]。近期澳洲的研究團 隊發現,過去常用的抗寄生蟲藥物 Ivermectin, 在體外細胞實驗中,能 在 48 小時內殺死新冠病毒[14],若 是確定有療效,將對逐日嚴重的疫情 控制有極大的幫助。

新冠病毒的高傳播率和無症狀病人的存在,使防疫更加困難,很容易發生社區型傳播,有可能會像流感一樣長期存在於人群中,因此新冠病毒具有專一性的藥物開發也是刻不容

緩。新藥的研發上,可以採用的策略 很多,可針對病毒特定酵素或蛋白進 行抑制,或是針對宿主阻斷病毒的感 染。配合新的工具如抗體蛋白藥篩選 技術的精進和人工智慧運算技術協助 藥物的設計,預期能加速新藥的開 發。尤其新冠病毒與 SARS-CoV 的 高度相似性,讓新藥研發有好的基 礎,例如兩種病毒在感染過程同樣利 用病毒棘蛋白與宿主受體 ACE2 作用 進入細胞,先前已發現能阻斷 SARS-CoV 棘蛋白與 ACE2 作用的單株抗 體或小分子物[12-14],可能有機會直 接或是加以修飾後應用於測試阻斷新 冠病毒感染的可行性,可大幅降低新 藥開發的時程。此外,病人恢復期血 清可能含有中和性的抗體,可做為緊 急治療中抗體的來源,在中國的研究 顯示 11 名新冠病毒感染的重症病人 接受恢復期血清注射治療有顯著療效 [15]。更值得期待的是從恢復的病人 分離出具有分泌中和抗體的B淋巴細 胞,用以產生治療性的中和抗體。

疫苗開發

新冠病毒新藥的開發對於降低感染病人的症狀或是疫情的控制極為重要,如何增強一般民眾對於新冠快更事的免疫力,就需要有效疫苗的皮质,就需要有效疫苗界及方,以下,多度不够不够不够不够,是以新冠病毒,等發免疫反應造成中和病毒或是

迅速清除體內受感染的細胞。以國衛 院目前啟動的研發策略來說,將同步 測試針對新冠病毒棘蛋白所合成的胜 肽疫苗、DNA 疫苗、重組腺病毒及 水疱性口炎病毒疫苗以及次單位疫苗 搭配獨特的專利設計,並將在第三危 險等級的動物實驗室快速建立動物感 染模式,以利於評估各候選疫苗的效 力,作為後續人體試驗的依據,也會 與國內疫苗公司合作,開發這些候選 疫苗。國外各國也都陸續投入資金與 人力進行疫苗研發,最值得關注的是 2017 年成立的流行病防範創新聯盟 (the coalition for epidemic Preparedness Innovations, CEPI) 在一月 23 日就宣 布支持三個疫苗研發計畫,希望能 將辨識病毒基因序列到疫苗臨床試 驗縮短到 16 週,比一般的疫苗研發 計畫的時程縮短許多。CEPI 支持的 計劃包括 Inovio 公司的 DNA 疫苗開 發策略,澳洲昆士蘭大學的分子鉗 (molecular clamp) 技術以及 Moderna 的 mRNA 疫苗平台。一週後, CEPI 再宣布支持 CureVac 公司的 mRNA 疫苗平台參與新冠病毒的開發,後續 英國與挪威政府相繼宣布投入資金贊 助 CEPI 的各項疫苗研發計畫[16]。 雖然這些計畫能否成功尚未可知,但 確實加快了疫苗研發的速度,若能成 功,將對這一波新冠病毒的疫情或是 未來新興感染症的防疫有直接的幫 助。

新冠病毒與 SARS-CoV 的高度 相似性,從先前 SARS-CoV 的研究 基礎出發,各國科學家、大型藥廠以 及疫苗公司的相繼投入,結合各界的 努力,相信這一場來勢洶洶的新興病 毒防疫戰人類可以寫出新頁。

參考文獻

- Forni D, Cagliani R, Clerici M, et al: Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. Trends Microbiol 2017;25:35-48.
- Cui J, Li F, Shi Z-L: Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2019:17:181-92.
- Pillaiyar T, Meenakshisundaram S, Manickam M: Recent discovery and development of inhibitors targeting coronaviruses. Drug Discov Today 2020.
- 4. Bradley BT, Bryan A: Emerging respiratory infections: The infectious disease pathology of SARS, MERS, pandemic influenza, and Legionella. Semin Diagn Pathol 2019;36:152-9.
- Hui DSC, Zumla A: Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. Infect Dis Clin North Am 2019;33:869-89.
- 6. Huang C, Wang Y, Li X, et al: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506.
- 7. van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, et al: Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. MBio 2012:3.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 2020.
- 9. Lo MK, Jordan R, Arvey A, et al: GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses. Sci Rep 2017;7:43395.
- Lo MK, Feldmann F, Gary JM, et al: Remdesivir (GS-5734) protects African green monkeys from Nipah virus challenge. Sci Transl Med 2019:11.
- 11. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al: First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med 2020;382:929-36.

- Ohnuma K, Haagmans BL, Hatano R, et al: Inhibition of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection by Anti-CD26 Monoclonal Antibody. Journal of Virology 2013;87:13892-9.
- 13. Adedeji AO, Severson W, Jonsson C, et al: Novel inhibitors of severe acute respiratory syndrome coronavirus entry that act by three distinct mechanisms. J Virol 2013;87:8017-28.
- 14. Huentelman MJ, Zubcevic J, Hernández Prada JA, et al: Structure-based discovery of a novel angiotensin-converting enzyme 2 inhibitor.

- Hypertension 2004;44:903-6.
- 15. Zhuang P, Josephine M (2020, February 14): Plea for plasma after positive results with coronavirus patients in China. South China Morning Post. https://www.scmp.com/news/china/society/article/3050698/plea-plasma-after-positive-results-coronavirus-patients-china
- Megan M (2020, March 4): Everything You Need to Know about coronavirus vaccines. Wired. https://www.wired.com/story/everything-youneed-to-know-about-coronavirus-vaccines/

國內外新知

真菌菌群 (mycobiome) 促進 胰臟癌形成

【國衛院感染症與疫苗研究所台灣黴菌實驗中心 蔡德君/周怡君/陳盈之/曾國鋆/羅秀容 摘譯】

自然界中,微生物通常與人類 是處於共生關係,它大多棲息在人類 腸道、鼻子和嘴巴內壁粘膜表面,但 研究至今發現人類疾病的產生與微生 物菌叢息息相關,例如,當微生物菌 叢失去平衡時會導致結腸直腸癌和食 道癌。近期有研究發現胰臟導管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma) 是 胰腺導管中細菌菌叢變化所導致,這 種致死性疾病通常直到晚期才被發 現,且癒後通常不佳。2019 年 Avkut 等人發現真菌菌群失去平衡也會誘 發胰臟導管腺癌發生,首先作者評估 胰臟導管腺癌發生過程中胰腺內真 菌數量是否發生變化,作者利用健康 小鼠與患有胰臟導管腺癌小鼠模型藉 由去氧核醣核酸 (DNA) 檢測證實患 有胰臟導管腺癌小鼠胰腺中真菌菌叢 明顯比健康小鼠數量多,藉此解釋了 出現胰臟浸潤狀況的原因。胰腺真菌 從何處來?作者想了解真菌是否會經 由腸道和胰管相聯接的歐迪氏括約肌

(sphincter of Oddi) 移動到胰腺,所以 利用螢光標記的真菌以管餵方式餵食 小鼠,實驗證實餵食30分鐘內可在 胰腺發現螢光標記真菌。另外研究發 現,患有胰臟導管腺癌小鼠腸道中馬 拉色菌 (Malassezia) 真菌量明顯增加 許多。馬拉色菌屬通常存在於哺乳類 動物皮膚上, 佔皮膚常見微生物菌 群 80% 以上。然而,馬拉色菌亦會 引起健康者的免疫反應,進而可能造 成疾病。例如,馬拉色菌過度生長可 能引起發炎反應,造成胃潰瘍惡化。 接著作者進一步探討馬拉色菌菌叢失 去平衡是否會促進胰臟導管腺癌的發 生,作者透過會形成胰臟導管腺癌的 小鼠動物模型 (Ptflacre; LSL-Kras G12D 小鼠),發現抗真菌藥物可阻止小鼠 胰臟導管腺癌的進展,並提高化學療 法效果,縮小腫瘤形成。為了印證上 述推論,作者先將小鼠餵食抗真菌藥 物,而後再餵食不同種類的真菌,發 現只有馬拉色菌再次加速了胰臟導管

腺癌的發展。作者透過基因表現分析發現,上述機制與胰臟導管腺癌甘露糖結合凝集素 (mannose binding lectin, MBL) 的分子表現有關。

甘露糖結合凝集素是一種由肝 臟製造的血清蛋白, 它具調理素的 功能, 並能與微生物表面碳水化合 物結合,進而刺激補體系統此過程 統稱為補體級聯反應 (complement cascade)。補體級聯反應參與了許多 免疫反應,其中包括了促使免疫細胞 吞噬及殺死真菌或微生物。補體級聯 反應同時也會經由發炎途徑促進癌細 胞的生長。作者研究發現即使胰臟中 存在馬拉色菌,在甘露糖結合凝集素 突變 (MBL-/) 小鼠模型中,腫瘤細胞 的發育會受到阻礙,相對也能減緩腫 瘤細胞的生長。另外, C3 活化補體 級聯反應已被證實與胰臟導管腺癌 和其他癌症的生長,轉移,侵襲有 關,由於甘露糖結合凝集素啟動了觸 發 C3 轉化酶的補體級聯的凝集素反 應。因此,作者利用患有胰臟導管腺 癌的 C3 突變 (C3^{-/-}) 小鼠,也可發現 腫瘤生長速度明顯降低,由此可知真 菌是透過甘露糖結合凝集素-C3 路徑 活化胰臟導管腺癌形成。

目前尚未可知的是,在胰臟導管腺癌演變過程中,甘露糖結合凝集素和補體級聯反應如何與其他的免疫系統整合作用。例如甘露糖結合凝集素和補體級聯反應如何與免疫細胞受體蛋白 dectin-1 誘發的信號路徑相互作用?dectin-1 通常能與其他受體合

作,辨認真菌細胞壁並活化對抗真菌 免疫反應途徑。相反的,dectin-1 也 能夠與識別腫瘤的受體結合,促進胰 臟導管腺癌的生長。因此,我們也需 要了解真菌誘發腫瘤生長與免疫系統 之間的複雜過程。

藉由這項研究中了解微生物 (真菌) 與癌症之間的相互關係,改變微生物菌叢有助於改善胰臟導管腺癌形成。另外,控制真菌感染時所誘發的免疫反應 (例如甘露糖結合凝集素) 可減緩胰臟導管腺癌形成,期望能夠對於胰臟導管腺癌的治療有所幫助,並且有機會找出對抗這種致命癌症的途徑。

【譯者評】微生物常廣為人知 的是如何造成人類疾病,例如退伍軍 人症、肺炎等。然而,某些微生物與 宿主在長期的演化過程中形成共生關 係。其中某些微生物群,包括細菌、 真菌、和病毒與人類宿主還能達成互 惠關係。目前已有許多研究探討了細 菌與人類宿主共生關係,如皮膚表面 的細菌菌群參與了皮膚細胞代謝也是 人體免疫的第一道屏障;腸道的細菌 具有合成維生素、蛋白質、生物拮抗 等生理作用,也維護宿主的健康。近 年也發現細菌的小分子和代謝產物對 癌症的發作,進展和治療反應均具有 局部和全身作用。微生物與癌症的關 聯在真菌與其他非細菌微生物的研究 相對少,雖然眾所周知,某些傳染性 非共生 DNA 和 RNA 病毒如人乳頭瘤

參考文獻

- Dambuza IM, Brown GD: Fungi accelerate pancreatic cancer. Nature 2019;574:184-5. doi: 10.1038/d41586-019-02892-y.
- Aykut B, Pushalkar S, Chen R, Li Q, et al: The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL. Nature 2019;574:264-7. doi: 10.1038/s41586-019-1608-2. Epub 2019 Oct 2.
- Elinav E, Garrett WS, Trinchieri G, et al: The cancer microbiome. Nat Rev Cancer 2019;19:371-6. doi: 10.1038/s41568-019-0155-3. Epub 2019 Jun 11. Review.

國內外新知

可彎式內視鏡取樣方法與沖洗液的選擇 對於確效檢驗的影響

【中國醫藥大學新竹醫院 張凱音 摘評】

本篇研究於中國的天津市進行,該地區每年用於大腸癌篩檢的大腸鏡檢查次數約八十萬次。資料收集時間自 2016 年至 2018 年,在五十九個內視鏡中心隨機分配使用傳統沖洗法 (conventional flushing sampling method, CFSM),幫浦輔助法 (pumpassisted sampling method, PASM),拭子擦拭法 (flushbrush-flush sampling method, FBFSM) 方式採樣。所有內視鏡的前處理、手洗、高層次

消毒、沖洗、乾燥、儲存均按照當地 衛生主管機關訂定之標準作業程序進 行。

使用傳統沖洗法 (CFSM) 的內 視鏡經再處理後,於內視鏡的切片 用管腔注入 50 ml 流動分析液 (eluent containing neutralizer, ECN)、使用針 筒的活塞來回抽吸,從內視鏡的末 端收集檢體。幫浦輔助法 (PASM) 則將內視鏡的末端接到震動泵後, 注入 ECN, 啟動幫浦以固定振動頻 率震盪管腔,收集檢體。拭子擦拭 法 (FBFSM) 則是於管腔插入採檢 輔助用的刷子,一路推進到內視鏡 末端外,以無菌剪剪下露出的刷毛 端,再往切片用管腔注入 ECN。 將刷毛與 ECN 進行培養。再處理 (reprocessing) 過程最後的漂清水 (final rinse water) 也於清洗步驟結束 後四小時內做取樣培養。2016~2017 年間漂清水培養使用 melted common nutrient agar (NA); 2018 年另加使 用 tryptone glucose yeast extract agar (TGEA) 與 NA 培養結果做比較。按 該地區標準,管腔培養結果超過 20 CFU/channel、漂清水的培養結果超 過 10 CFU/100 mL 視為異常或再處理 失敗;培養結果無異常值視為合格寫 負責再處理內視鏡的員工則填寫 卷,收集該內視鏡編號、使用年數、 每日再處理次數、該機構的人力。內 容與結果如表二。

三種取樣方法的培養結果以卡方檢測進行分析。清洗確效與再處理失敗的關聯以回歸分析法進行分析。並使用 Bonferroni 校正法 (設定 α 值為 0.05)。實驗結果以 R 軟體進行分析,p 值設定 0.05 視為統計學上有差異。

採檢結果:實驗最後取得 280件管腔檢體(胃鏡 124件,大腸鏡 156件),與 180件漂清水檢體。總計 64.29%管腔檢體與 63.33%漂清水檢體培養結果為陽性,最高菌落數分別為 14,900 CFU/channel 與 91,000 CFU/100 mL。管腔培養與漂清水培養的合格率分別為 84.64%與 61.11%。使用 PASM 與 FBFSM 取樣的合格率有統計上的差異。漂清水培養結果則與使用不同水源相關,使用自來水的培養率最高。

分析中與再處理確效相關的因素包含:FBFSM 取樣法、PASM 取樣法、使用純水做最後沖洗。在本實驗中,再處理失敗率與每日再處理次數沒有關聯,回應文獻記載每日再處理次數或使用次數並非再處理失敗的

單獨原因。事實上再處理失敗應與 許多因素相關,例如是否使用自動清 洗機、水質、儲存環境、或人為因 素。教育訓練、作業流程標準化、品 質監測的重要性不能輕忽。在本實驗 中, PASM 與 FBFSM 相較於 CFSM 有更高的培養率,與相關文獻相比有 一致的結論。採檢取樣的培養率應 是 PASM 優於 CFSM。使用幫浦系 統無疑會促進管腔壁生物膜中的微生 物再次游離出來。不同文獻、指引 中曾探討 FBFSM 的使用。在本實驗 中,由 FBFSM 方法採檢的報告 CFU 值明顯高於 CFSM。至於培養陽性 率,FBFSM與PASM相比並無明顯 差異。考量 FBFSM 的操作與成本比 PASM 來的簡易與便宜, FBFSM 可 能更適合用於內視鏡中心的自我監測 及外部稽核。

方法可考慮比照血液透析相關水質監 測方法。

【譯者評】內視鏡相關感染常 與管腔內的生物膜有關。內視鏡管腔 因長度、彎折性、與使用方法上可能 反覆接觸黏膜、蛋白質、細菌,有難 以確實清洗,且清洗後不易直接觀察 清洗確效的特性。無法達成清洗確效 的內視鏡,易於管腔內生出生物膜, 再以高層次消毒法也不容易祛除。更 有傳播內視鏡相關感染的疑慮。雖然 現在已有自動化儀器進行後續泡消、 沖洗與晾乾,前處理與清洗仍需人 工完成。雖然 ATP 檢測法 (adenosine triphosphate bioluminescence) 可用於 再處理確效的快速檢驗,最終仍需要 以微生物培養法作為標準。但微生 物培養本身需要作業時間,相對耗 時,而且有許多菌種的臨床意義不易 判別。微生物檢驗結果可能受到採樣 的方法與技巧影響。本篇探討感染管 制措施中,以不同的取樣方法做微生 物培養來觀察清洗確效與最後消毒確

效的方法。清洗確效由三種方法進 行,一是最基本的管腔灌水後收集流 出液做培養,優點為方便可行,缺點 是可能不容易收集處於穩定狀態的生 物膜中的微生物。縱然在採過程需反 覆抽吸與灌注,每個採檢人員仍可能 有不同的灌注速度、力道等,會影響 採檢檢體的培養率。第二種方法由幫 浦輔助,收集流經管腔的液體時加上 機器震盪的力量,希冀能促使生物膜 中的微生物因震盪「掉出」生物膜之 外,有機會呈現在取樣培養中。但幫 浦系統成本較高,並非各家醫院都有 設置。第三種方法則是利用管腔刷, 在流體採檢時同時增加管腔內生物膜 上的剪力,優點是取樣所需的物品皆 是內視鏡清洗環境隨手可得,不若幫 浦需另外購買;缺點是消耗物資,且 管腔刷刷過一次不代表會帶出足夠的 微生物量。例如膽胰鏡 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 管腔寬大,使用管腔刷未必 能增加採檢的微生物量,是本篇研究 沒有提及的地方。另外本篇亦探討漂 清水培養對於再處理程序上的角色。 在台灣近年進行醫療器材清潔消毒滅 菌研究計畫,自 2013 年消化性內視 鏡醫學會與感染管制學會便制定軟式 內視鏡再處理之原則、程序及作業規 範,其中漂清水便已建議選擇處理過 的水。多數自動清洗機使用濾膜,濾 膜或濾芯的管理便是各醫療院所需注 意管理之處。文中提及有些文獻推估 內視鏡相關感染 (EAI) 發生頻率約為

一百八十萬分之一次。但部分文獻有 過於老舊、且有檢測方法不同之嫌。 頻率被低估的原因,包含進行微生物 實驗的受限。

本篇探討內視鏡再處理過程的微 生物學監測方法,也証實採檢方法會 影響監測數據,相關結果可供制定院 內相關作業流程時參考。

參考文獻

1. Ji XY, Ning PY, Zhang W, et al: Microbiologic

- assessment of flexible gastrointestinal endoscope reprocessing using a pump-assisted sampling technique: an investigation involving all endoscopy units in Tianjin, China. American Journal of Infect Control 2018;46:e43-8.
- Alvarado CJ, Reichelderfer M: APIC guideline for infection prevention and control in flexible endoscopy. Am J Infect Control 2000;28:138-55.
- 3. Maltais JB, Meyer KB, Foster MC: Comparison of techniques for culture of dialysis water and fluid. Hemodialysis International 2017;21:197-205.
- Ofstead CL, Dirlam Langlay AM, Mueller NJ, et al: Re-evaluating endoscopy-associated infection risk estimates and their implications. American Journal of Infection Control 2013;41:734-6.

國內外新知

驗證抗碳青黴烯的腸桿菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae) 移生風險預測模型: 韓國加護病房的回顧性世代研究

【佛教慈濟醫療財團法人台中慈濟醫院 林凱翔/王瑞典 摘評】

抗碳青黴烯的腸桿 菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 是一種急迫 的威脅,因為它對包含碳青黴烯等廣 效性抗生素有抗藥性,並且造成感染 的高死亡率。美國和韓國疾病控制和 預防中心 (CDC) 都在 CRE 的指南中 引入了幾種預防措施,包括手部衛 生,接觸隔離措施,環境清潔等。其 中,主動監視有助於識別未確認的移 生病人, 這些病人可能還沒有採取接 觸隔離措施,並且可能是 CRE 傳播 的潛在來源。特別是對於從 CRE 正 流行的醫院或設施轉院及在加護病房 這類高風險環境中的病人,藉由早期 主動監測 CRE 移生的機制,可以幫 助控制和避免CRE傳播。

然而,主動監視機制伴隨著實 務面的困難,包含測試成本高,測試 人力的需求,以及報告測試結果所

研究期間自 2017 年 11 月 1 日至 2018 年 5 月 31 日止,針對在韓國梁山市 (Yangsan) 的綜合醫院中加護病房住院的病人。單位具有長期的 CRE 主動監測計劃,入住的每位病

該模型在開發階段辨識出的 4 個 CRE 移生風險因素組成:是否培 養出 MDRO,近 15 天是否使用頭孢 菌素抗生素,近15天是否使用碳青 黴烯類抗生素, APACHE II 分數是 否大於或等於 21。當以 0.20、0.25 和 0.30 的機率作為切點來區分 CRE 移生組和非移生組時,敏感性分別 為 79.8%, 61.8% 和 60.7%; 特異性 是分別為 66.2%, 84.5% 和 85.1%; 陽性預測值分別為 37.2%,50.0% 和 50.5%; 陰性預測值分別為 92.9%, 89.8% 和 89.6%;和分類準確度分別 為 68.9%, 80.0% 和 80.2%。而在內 部驗證試驗中,隨機抽取3組測試 樣本驗證,樣本中的接受者操作特 徵曲線下面積 (area under the receiver operating characteristics, AUROC) 為 0.77 (95% CI, 0.67~0.87) 至 0.78 (95% CI, 0.68~0.89) •

首先,從 2017 年 11 月 1 日至 2018 年 5 月 31 日,在加護病房的病人列出了受試者清單,根據該機構實驗室的 CRE 監測培養報告,分為 CRE 移生組和非移生組兩組,並且回顧這些受試者的電子病歷,從 2018 年 6 月 1 日至 7 月 31 日,收集了 2 個月的數據。

資料分析使用 SPSS version 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY) 進行了雙尾檢驗。運用 t 檢定和卡方檢定,以比較受試者的特徵和模型開發與驗證階段之間的 CRE 移生率。使用邏輯回歸分析來預測 CREP 模型中包含的預測因子的回歸係數。

本研究的受試者相較於模型開 發對象,有較高的平均年齡(54.27對 46.48; P=.001)、較多由急診室(ER) 入院 (72.9% 對 43.2%; P < .001), 及較高 APACHE II 分數 (18.61 對 17.12; P = .001), 而在大於 15 天呼 吸器使用 (18.4% 對 23.9%; P = .048) 和 CRE 移生率 (11.6% 對 20.0%; P = .001) 都為較低的。本研究的受試 者, CRE 移生組相較於非移生組, 經病房入院機會 (P = .006)、平均住 院時間 (P <.001)、查爾森合併症指 數評分 (Charlson Comorbidity Index score) (P = .008)、APACHE II 平均 得分 (P <.001), MDRO 培養報告 (P <.001)、使用醫療設備大於 15 天, 例如導尿管 (P = .004), 中央靜脈導 管 (P = .001), 呼吸器 (P = .001), 氣管切開術 (P = .005), 鼻胃管 (P <.001) 和引流管 (P = .004) 與使用抗生素治療大於 15 天,例如青黴素 (P = .012),頭孢菌素 (P < .001) 和萬古黴素 (P = .047),上述情形均為較高的。

於外部驗證試驗,我們評估了 CREP模型開發和驗證主體之間個案 組合與預測因素的差異性。這項研究 的受試者所估計的預測因子效應(回 歸係數),明顯不同於模型開發時 試者的預測因子效應。儘管兩者的對 試者的預測因子效應。儘管兩者的對 象來自相同的目標人群,卻具有不同 的特徵。

利用 AUROC 去評估 CREP 模型的鑑別力,不考慮切點,則是個有效指標,一般來說,AUROC 為 0.5表示沒有鑑別力,0.7~0.8 是可以接受的,0.8~0.9 是優秀的,0.9 是出眾份。CREP 模型的 AUROC 表現出優秀的鑑別力。在次族群當中,婦人以及來自病房的病人顯示更高的鑑別力。來自病房的病人顯示更高的鑑別力。

相對來說,AUROC 只能聚焦模型預測的準確性,無法考慮使用模型預測的後果。

因此,即便 AUROC 很大,決定該模型是否可以運用在臨床上使用,取決於其敏感性或特異性是否夠高。在本研究中,所有閾值概率在0.10~0.50 之間的淨效益 (net benefit) 差 (真實淨收益) > 0。此外,使用預測模型,則每 100 名加護病房病人可減少 54~76 例不必要的預防措施。我們的研究結果支持:在考慮加護病房

但是, 這項研究有兩個局限性。 首先是難以確保能將該研究應用於其 他類型的加護病房住院病人。每家醫 院可能有不同的病例混合,或是有別 於此研究的預防 CRE 措施,根據醫 院的特點,例如規模,位置和病人分 佈,在機構或加護病房執行的 CRE 預防計劃會有所不同,而這會影響 CRE 移生的風險因素和 CREP 模型的 外部效度。因此,在直接使用之前, 每家醫院都應將其病例組合和 CRE 移生特性與本研究醫院進行比較。其 次,這項研究是一項回顧醫療記錄的 回溯性研究。在住院和出院時未接受 CRE 監測培養的病人被排除在研究 之外,其特徵無法被反映。

CREP模型顯示出良好的校準和出色的辨別力。當閾值概率大於 0.10時使用 CREP模型,其淨效益 > 0,平均每 100 名病人至少減少了 54次非必要的預防性介入措施。這樣的結果在根據對象的性別,年齡,收治部門和入院途徑以及驗證 CREP模型的

一致性時,都顯示出相似的趨勢。 因此,我們建議在 CRE 移生率大約 為 10~20% 的加護病房中,積極使用 CREP 模型篩查,並進一步進行在其 他不同特性醫院的相關研究比較,以 評估外部驗證。

【譯者評】抗藥性菌株的治療與感染管制是全世界迫切的問題,尤其抗碳青黴烯的腸桿菌 (CRE) 近年來快速增加,造成相關的高死亡率與醫療支出,若能早期偵測 CRE 的移生風險,便可以盡早進行有效的預防措施,進而減少傳播或感染。

在實驗方法中,作者利用直腸 拭子培養,同步使用紙錠擴散法進行 腸內桿菌之 carbapenem 藥物敏感性 測試,此方法為微生物室之傳統鑑量性 與藥敏測試方法,對於實驗室大量 檢抗藥性微生物菌株時,需耗費量 的實驗室人力與時間,因此,實驗室 可利用 CRE detection agar 來進行, 測,但是卻需要較多的試劑成本,在 考量人力、試劑成本與臨床效益下,如何取得平衡點,臆想才是此 CREP模型開發預測之重大考驗。作者於分析過程中也發現,如考量性別來會量性別來,會增加模型之鑑別分的病人等條件,會增加模型之鑑別力,對於影響鑑別力之因素分析正的地方。

綜合以上結果,利用此 CREP 模型預測 CRE 之移生風險,可以早期區別病患,以利隔離等相關感染預防措施有效地介入,減少非必要的預防性措施,進而降低醫療成本並達到病人安全之目標。

參考文獻

- Song JY, Jeong IS: Validation of a carbapenemresistant Enterobacteriaceae colonization risk prediction model: A retrospective cohort study in Korean intensive care units. Am J Infect Control 2019;47:1436-42.
- Song JY, Jeong IS: Development of a risk prediction model of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization among patients in intensive care units. Am J Infect Control 2018;46:1240-4.
- 3. Center for Disease Control and Prevention. Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). Available from: https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/creguidance-508.pdf. Accessed
- 4. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, et al: Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Emerg Infect Dis 2014:20:1170-5.
- Kim YA, Lee KW: Active surveillance of multidrug-resistant organisms with rapid detection methods for infection control. Ann Clin Microbiol 2015;18:103-10.

編者的話

本期第一篇原著論文在編輯委員會中討論熱烈,特別邀請 陳昶華編輯著手寫了如下的評論,請大家參考提升醫院環境的 清潔程度,減少環境中的致病菌,在預防醫療照護相關感染, 是十分重要的,此外,醫院環境的清潔程度與醫療照護相關感 染呈現正相關,所以醫院環境的潔淨程度,已經成爲目前醫療 照護相關感染重要的議題之一。

針對第30卷第3期原著「使用奈米技術應用於環境清潔消毒的效果」,該研究目的主要探討二個面向,第一、探討奈米防疫系統在手術室的抑菌殺菌效果。第二、探討奈米防疫系統對於院內空氣品質與水質的改善程度。該研究設計,是選用single arm study,比較使用該系統前、後的效果。研究使用帶正電荷奈米微粒分子並結合四級銨,因四級銨帶正電荷,會吸引帶負電荷的格蘭氏陰性菌。因此,使用該研究材料,其評估方法會有所限制;在手術室使用該系統後只測量總菌落數,沒有針對格蘭氏陰性菌做分析。因此,使用四級銨進行環境潔淨程度的評估,僅能分析總菌落數,但無法詳細評估該材料對格關氏陰性菌的抑菌效果;此部分提供讀者建議與參考。

其次,該研究在評估「實驗室針對該材料的抑菌效果評估」的部分,其研究評估抑菌效果的比較對象是漂白水,系統的抑菌能力與漂白水相符,針對文章描述該系統可使得空氣、水質及手術室的細菌獲得顯著的抑制,達到減少病原菌蔓延及院内感染的機率,該系統僅與漂白水比較,推論出的抑菌效果,實際上,若要廣泛運用在各種醫療院所環境,需要更嚴謹

研究數據當作佐證資料。

該研究的材料之一是四級銨,然而四級銨是具有毒性的,將四級銨氣霧化在手術室中,對周遭工作人員與病患會有接觸到氣霧化四級銨的暴露風險。另外,將四級銨塗抹水管管壁中會渗透進入水質中,家屬與病人與工作人員都會接觸到水質中四級銨的暴露風險。雖然,該系統在環境清潔有其顯著效果。環顧現行許多噴霧式消毒劑,對人體可能有毒性、可能會破壞器材、可能會因接觸有機物質而降低消毒效果,例如常用之化學消毒劑 H₂O₂ 便是一例。編輯部在這裡提醒讀者該系統是使用具有消毒劑性質的材料,將該消毒劑氣霧化使用或是加入水質內使用,雖然使醫療相關工作人員與病患與家屬吸收到成爲有害劑量的機會不大。期待未來在使用上須對該系統的安全性進一步評估,使醫院相關人員更加安心地使用該系統。

整體而言,醫院環境清潔是策略性地整合,各個相關部門協力合作,由第一級進到第二級,逐漸提升醫院的環境清潔。同時,也要強調醫院中病人、工作人員及家屬的安全。

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耍,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横寫: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,凡數字皆應以阿拉拍數字書寫。度量衡單位應使用國際單位系統符號,如 cm、mm、 μ m、L、dL、mL、 μ L、kg、g、mg、 μ g、ng、kcal、 \mathbb{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。咸控雜誌 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.
 - 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。

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、周明淵、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、陳彦旭、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:中國醫藥醫院

本期執行編輯:黃高彬、李桂珠

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

組 : www.cdc.gov.tw、www.nics.gov.tw

出版年月:2020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

