

KUP : 3949/548;  
F Q K : 3208748IKEL

# 感染控制雜誌

雙月刊

第33卷 第

4

期 中華民國 112 年 8 月

Infection Control Journal Vol.33 No.4, August, 2023

ICJ

衛生福利部疾病管制署 · 社團法人台灣感染管制學會

Centers for Disease  
Control, Taiwan

Infection Control  
Society of Taiwan

**本期內容**

原著

- 南部某醫學中心安寧療護的抗生素使用分析" .. 蔡家宏等".... 9;  
 醫療照護相關退伍軍人病事件處理經驗" ..... 鄭仕雯等".... ::

綜論

- 人類間質肺炎病毒感染" ..... 許玉龍等".... ;;  
 呼吸道融合病毒與副流感病毒之介紹" ..... 吳宗祐等".... 329  
 上海熱6社區型感染綠膿桿菌腸炎併敗血症" .. 陳志和等".... 337

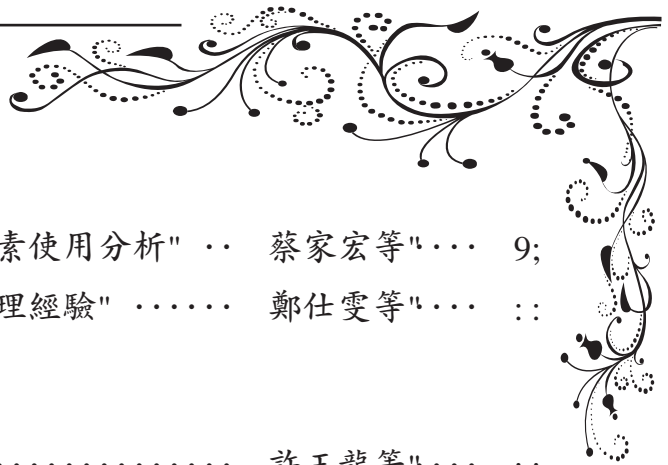
專欄

- 罕見念珠菌感染之概況(下)" ..... 陳玉蓮等".... 343

國內外新知

- 經皮質類固醇和抗生素治療導致'EQXK/3;"患者口腔感染"  
 多種念珠菌菌株之觀察性研究" ..... 353  
 次世代冠狀病毒疫苗新技術可能會提供更有效或更廣泛的  
 免疫力—但必須為市場佔有率而戰" ..... 356

- 投稿須知..... 35;  
 編者的話..... 35;  
 版權頁..... 封底



# 南部某醫學中心安寧療護的 抗生素使用分析

蔡家宏<sup>1</sup> 蔡孟修<sup>2</sup> 湯宏仁<sup>1</sup> 陳宏睿<sup>1</sup>

永康奇美醫院 <sup>1</sup>感染科 <sup>2</sup>老年醫學科

抗生素對於感染症的治療非常重要，然而對於安寧療護的末期病人來說，治療目標和一般病人可能有所不同，發生感染症時，是否使用抗生素需要考量更多的因素。目前安寧療護的抗生素使用雖然有許多建議，但尚無一定的準則。本研究目的在於瞭解安寧療護病人使用抗生素的狀況，因此我們收集安寧病房和其他科別於住院期間死亡或病危臨終出院的病人，分析使用抗生素的狀況是否有所不同。我們收錄了 2022 年 10 月 1 日到 2023 年 3 月 31 日共 164 位死亡病人，包括感染科 67 人及安寧病房 97 人，分析顯示同樣是病況差的末期病人，當病人在安寧病房 ( $p < 0.01$ ) 或是休克 ( $p = 0.03$ ) 時，較易中止抗生素使用；而當病人使用高濃度氧氣 ( $p = 0.01$ ) 時則較易繼續施打抗生素。根據結果，安寧病人在評估利弊後確實較傾向停用抗生素，其他科別的臨床醫師在面對末期病人時，或許可以利用醫病共享決策輔助工具或是相關臨床建議，和病人及家屬進行討論，提早中止不需要的抗生素治療。( **感控雜誌 2023;33:79-87** )

**關鍵詞：**安寧療護、抗生素管理計畫、抗藥性

## 前 言

安寧療護 (hospice care) 是為病況末期的病人所提供的一種全人化的緩和醫療照顧。衛生福利部自 1996 年

起推動安寧療護，安寧療護在我國照護對象主要是癌症、末期運動神經元病患以及八大重要器官末期疾病，包括老年期及初老期器質性精神病態、其他大腦變質、心臟衰竭、慢性氣道

民國 112 年 4 月 24 日受理  
民國 112 年 5 月 10 日修正  
民國 112 年 7 月 5 日接受刊載

通訊作者：陳宏睿  
通訊地址：台南市永康區中華路 901 號  
通訊電話：06-2812811

DOI: 10.6526/ICJ.202308\_33(4).0001

中華民國 112 年 8 月第三十三卷四期

阻塞、肺部其他疾病、慢性肝病及肝硬化、急性腎衰竭、慢性腎衰竭等狀況不可逆的末期病人，在 2022 年更是增加末期衰弱老人、末期骨髓增生不良症候群、符合病人自主權利法條件之病人及罕見疾病或其他預估生命受限等患者。由於病況不可逆，照顧方向會由一般的治癒性治療，轉變為支持性的症狀治療，以減緩病人身心的不適及痛苦為主要目標。

這群病人由於免疫低下、營養不良、多重管路使用，特別容易得到各種感染症。若一般的病人發生感染症時，我們通常會使用抗生素治療，但是對於緩和醫療的病人，抗生素的使用並不一定是必須的，相反的，給予抗生素可能弊大於利 [1]。因此，根據之前研究，安寧療護的抗生素使用比例從 4 到 84% 不等 [2]。

緩和和醫療中是否使用抗生素有諸多需要思考的因素。首先，安寧療護的目標是減輕病人痛苦，因此，抗生素的使用是否可以減緩病人因感染症產生的不適症狀？即使感染受到控制而減緩了症狀，若病人原本的末期疾病仍持續進展，治療感染症而延長的生命，是否其實造成了病人更多的痛苦？被延長但無生活品質的壽命，也增加了家庭和醫療體系的經濟負擔。另外，抗生素副作用所產生的不適（如腸胃道副作用）也需要被考量。最後，這些末期病人容易反覆感染，持續使用抗生素容易造成抗藥性菌株

的產生、困難梭狀桿菌感染，對機構的感染管制可能帶來不良影響 [3,4]。

除此之外，之前的研究發現，使用抗生素的安寧療護病人，有一定的比例在病歷上並沒有感染症適應症的記載 [5-6]，代表安寧療護病人中，可能有許多抗生素是不需要使用的。原因可能是由於家屬的誤解及期待而衍生出的要求，另一方面也可能是開立醫師沒有考慮到抗生素潛在的負面影響（藥物副作用、抗藥性菌株產生等）。

目前，安寧療護的抗生素使用仍未有明確規範和指引，是否使用抗生素通常是需經過多方評估之後的困難抉擇。為瞭解本院安寧療護的抗生素使用狀況，本研究收集和分析本院安寧病房和其他科別（以感染科為代表）的末期死亡病人，在死亡前抗生素的使用狀況，做相關比較及分析。

## 材料與方法

### 實驗設計與收納樣本

本研究為回溯性研究，收案期間為 2022 年 10 月 1 日至 2023 年 3 月 31 日間，研究對象來自南部某醫學中心，收案條件為：(1) 安寧病房及感染科的住院病人，於住院期間死亡或病危臨終出院；(2) 有註記 DNR（Do-Not-Resuscitate，不施行心肺復甦術）且有感染症（不限部位）的病況末期病人。



## 資料收集與研究定義

收集安寧病房及感染科於收案期間死亡（包含病危臨終出院）的病人，排除沒有 DNR 或沒有感染症者。研究資料來自於病歷紀錄，檢視病人基本資料、抗生素使用以及感染症嚴重程度指標，包含病人的年齡、性別、白血球高低、CRP 高低、氧氣使用高低、是否休克、病人死亡三天內（含）是否被給予抗生素使用、感染部位、DNR 的適應症。白血球高、CRP 高、氧氣使用高、發生休克等通常代表感染程度較嚴重。各項目界定標準如下：白血球總數是否大於 10,000(/ $\mu$ L) 或 band form 大於 10%；CRP 是否大於 50(mg/L)；氧氣使用 FiO<sub>2</sub> 是否大於 40%；休克則以 SBP<90mmHg 為標準。實驗室數據為死亡前最後一筆資料。生命徵象為死亡前三天內的紀錄。感染部位根據病歷的記載。DNR 的適應症根據醫師的末期判定紀錄。收案對象若缺乏實驗室數據則排除。

結果為觀察安寧病房和感染科收案病人的各項基本資料是否相似，以及死亡前三天內使用抗生素的比例是否有差別，並觀察哪些變項可能會影響抗生素使用的決定。

## 分析方法

描述性統計部分以平均值、標準差及次數呈現；推論性統計部分，若為連續變項則先以 Shapiro-Wilk test 進行常態性檢定，若不符合常態性分

佈時，則以 Mann-Whitney U test 進行檢定兩者有無差異；若為類別變項則以卡方檢定進行檢定兩變項有無顯著差異。多變項分析以死亡前三天內是否使用抗生素作為結果，以年齡、性別、科別、白血球高低、CRP 高低、氧氣使用高低、是否休克、感染部位與 DNR 的適應症作為校正，進行 logistic regression 分析。此研究以 R version 4.2.2 軟體進行分析，並以  $p<0.05$  表示統計上具顯著性差異。

## 結果

於收案期間共收錄死亡或病危臨終出院者，包含感染科 68 人，安寧病房 117 人。排除感染科 1 人缺少 CRP，安寧病房 19 人缺少 CRP 與 1 人同時缺少白血球與 CRP。最終收案人數為感染科 67 人，安寧病房 97 人。感染科病人平均 78.3 歲，男性占 52.2%；安寧病房病人平均 76.3 歲，男性占 52.5%。感染科病人在死亡或病危臨終出院三日內有使用抗生素者有 63 位 (94.0%)，安寧病人有 57 位 (58.7%)，達到統計差異 ( $p<0.01$ )。氧氣使用部分，感染科病人相較於安寧病房，氧氣使用有較高的傾向 ( $p<0.01$ )。關於 DNR 適應症，安寧病房病人有較高的比例為癌症 ( $p=0.01$ )。白血球高低、CRP 高低、是否休克、感染部位是否只有肺炎等項目無統計意義（表一）。

依感染科病人（67 人）及安寧

表一 感染科與安寧病房有簽屬 DNR 的死亡病人之基本資料

變項	感染科 (n=67 人)	安寧病房 (n=97 人)	p 值
年齡 (歲, mean±SD)	78.3±13.2	76.3±12.9	0.35
性別：			
男	35	51	1.00
女	32	46	
白血球：			
≥ 10000/μL 或 band form 大於 10%	37	64	0.22
< 10000/μL	30	33	
CRP：			
≥ 50mg/L	47	57	0.19
< 50mg/L	20	40	
死亡前三天內使用抗生素：			
是	63	57	<0.01*
否	4	40	
休克：			
是	40	60	0.91
否	27	37	
氧氣使用：			
FiO <sub>2</sub> ≥ 40%	50	48	<0.01*
FiO <sub>2</sub> < 40%	17	49	
感染部位：			
肺部	38	48	0.45
其他部位或多部位	29	49	
DNR 適應症：			
癌症	18	46	0.01*
非癌症	49	51	

註：\* $p < 0.05$

病房 97 人且都簽署 DNR 的抗生素使用有無分組比較，有使用抗生素者共 120 人，沒有使用抗生素者 44 人。在單變項分析中，感染科病人在

死亡前三天內使用抗生素是安寧病房的 10.57 倍 ( $p < 0.01$ )，使用高濃度氧氣的病人在死亡前三天內使用抗生素是使用低濃度氧氣病人的 3.73 倍

( $p<0.01$ )。在多變項分析中，在控制其他變項下，感染科病人在死亡前三天內使用抗生素是安寧病房的 11.21 倍 ( $p<0.01$ )，使用高濃度氧氣的病人在死亡前三天內使用抗生素是使用低濃度氧氣病人的 2.89 倍 ( $p<0.01$ )。除此之外，高齡的病人在死亡前三天內使用抗生素是非高齡病人的 1.04 倍 ( $p=0.04$ )，休克的病人在死亡前三天內使用抗生素是沒有休克的 0.36 倍 ( $p=0.03$ ) (表二)。

## 討 論

我們的研究中發現，同樣是病況差的末期病人，當病人在安寧病房或是休克時，較易中止抗生素使用；而當病人使用高濃度氧氣時則較易繼續施打抗生素。

末期病人若在安寧病房照護，會較少接受抗生素的治療，在我們的研究中，感染科病人在死亡前三天內使用抗生素是安寧病房的 11.21 倍。有 7 位病人在轉入安寧病房前、尚在急診或其他科別時仍被給予抗生素，入安寧病房後即停止給予。但因病人轉安寧病房三天內即死亡，因此還是會收錄為死亡前三天內有繼續使用抗生素的個案。所以實際在安寧病房使用抗生素的末期病人的比例會更少。這個結果符合我們的預期，在安寧療護的角度中，停止抗生素的使用對這些病人可能利大於弊。若疾病本身的預後極差，存活期預估已剩下數週到數

月，抗生素使用可能就不會提供很好的生存效益 [7,8]。除了無法延長生命之外，末期病人使用抗生素可能也無法有效緩解症狀。之前一個研究顯示，根據不同部位感染症，症狀緩解比例從 0 到 79% 都有 [9]；而在另一個研究則是平均約 37% [10]。其中，在不同部位的感染症中，泌尿道感染最有可能緩解症狀 [2,9]。在本研究中，因為無法從病歷回顧中去區別病人不適是來自於疾病末期或是來自於感染症，所以並未將症狀是否緩解納入研究變項。

本研究的多變項分析發現，當病人的氧氣使用高時，更傾向繼續使用抗生素，使用高濃度氧氣的病人在死亡前三天內使用抗生素是使用低濃度氧氣病人的 2.89 倍。這可能是因為當病人需要使用高濃度氧氣時，通常病人會伴隨喘等不適症狀，臨床會有較多痛苦的表現，因此這時候臨床醫師會決定持續使用抗生素。此現象在感染科比在安寧病房中更顯著，而安寧病房的照護中，因為與患者或家屬已達成治療目標的共識，當使用高濃度氧氣仍有呼吸不適或低血氧的症狀時，會以舒適護理或考慮低劑量的嗎啡來緩解患者的痛苦，並同時與家屬討論抗生素的治療效益。相反地，當病人休克時，反而更容易中止抗生素使用，休克的病人在死亡前三天內使用抗生素是沒有休克的 0.36 倍。這可能是因為當病人出現休克時，表示病況極度惡化，因此更可以預期病人

表二 有簽署 DNR 的病人死亡前三天內使用抗生素之分析

變項	死亡前三天內使用抗生素		單變項分析		多變項分析	
	有 (n=120人)	無 (n=44人)	OR(95%CI)	p 值	OR(95%CI)	p 值
年齡 (歲, mean±SD)	78.2±12.6	74.2±13.9	-	0.18	1.04(1.00-1.08)	0.04*
性別：						
男	62	24	0.89(0.44-1.79)	0.88	0.87(0.37-2.05)	0.76
女	58	20				
科別：						
感染科	63	4	10.57(3.93-37.79)	<0.01*	11.21(3.78-42.94)	<0.01*
安寧病房	57	40				
白血球：						
≥ 10000/μL 或 band form 大於 10%	75	26	1.15(0.56-2.34)	0.83	1.34(0.54-3.35)	0.53
< 10000/μL	45	18				
CRP：						
≥ 50mg/L	81	23	1.89(0.93-3.89)	0.11	2.25(0.93-5.63)	0.08
< 50mg/L	39	21				
休克：						
是	68	32	0.50(0.22-1.04)	0.09	0.36(0.14-0.90)	0.03*
否	52	12				
氧氣使用：						
FiO2 ≥ 40%	82	16	3.73(1.82-7.88)	<0.01*	2.89(1.25-6.89)	0.01*
FiO2 < 40%	38	28				
感染部位：						
肺部	67	19	1.66(0.82-3.37)	0.21	1.48(0.62-3.58)	0.37
其他部位或多部位	53	25				
DNR 適應症：						
癌症	45	19	0.79(0.39-1.61)	0.63	0.67(0.28-1.61)	0.17
非癌症	75	25				

註：\* $p < 0.05$



會在短時間內死亡。這時不管是醫師或是家屬都較可以接受不給予抗生素的醫療決策。此現象在安寧病房與感染科之間並無顯著差異。

感染科醫師是抗生素管理計畫 (antimicrobial stewardship program, ASP) 中的重要成員，當病情無效時會決定是否需停用抗生素 [11]。然而，本研究顯示，在病人過世前感染科醫師仍較易持續使用抗生素。這可能有以下幾點原因。首先，是否要開始使用抗生素，通常是醫師自己的決定；但是決定停用末期病人的抗生素時，醫師通常會和家屬討論過後才執行 [12]。在臨床實務上，入住安寧病房的病人及其家屬，在入住前已經和安寧團隊對於治療計畫與目標有過充分溝通，因此對於是否接受維生醫療（如抗生素）已有討論，所以當醫師因病況提出停止抗生素治療時，家屬大多可以接受。而入住感染科的病人通常是因為急性感染而住院，因此病人或是家屬對於病人可以在感染控制後順利出院仍抱有期待。所以感染科醫師何時要和病人及家屬提出中止抗生素使用的時機較難掌握。其次，根據一個美國的研究，許多醫院缺乏 ASP 和安寧療護者之間的合作，醫院的臨終照護指引也很少包含抗生素使用的部分 [13]。在臨床照護時，感染科醫師和病人及家屬討論 DNR 時，通常著重在是否不施行心肺復甦術，而對於是否接受維生醫療則無全面性的討論。隨著醫療進步及人口老化，

安寧療護的需要愈來愈大，感染症專家及安寧療護提供者都應該要了解並學習臨終抗生素的使用，決策過程中可以共同討論。感染科醫師與安寧療護專科醫療人員可以透過研討會等會議的溝通討論，取得團隊之間的共識。ASP 也可以提供安寧療護者相關的教育活動，或者將抗生素使用加入各機構的臨終照護指引 [13]。例如臺北市立聯合醫院的網頁有提供醫病共享決策輔助工具「末期病人重度感染時給予抗生素治療決定」[14]，臺北醫學大學附設醫院也有醫病共享輔助決策工具表「安寧療護末期病人感染時的醫療抉擇」[15]，臨床照護者可以使用這些工具協助病人及家屬瞭解抗生素使用可能帶來的傷害及不適，以早期停用不需要的抗生素。

本分析有一些限制。首先，病人的診斷是根據病歷紀錄得到的，若病歷記載不完全，可能會遺漏一些診斷；另外，DNR 適應症是根據判定醫師的判斷，所以可能隨著醫師判斷的標準不同而有不同。第二，本研究無法得知末期病人持續使用抗生素的醫療決策，是臨床醫師自己的判斷，或是與病人、家屬討論後的結果。第三，本研究排除無感染症診斷卻有使用抗生素的病人。因此無法得知抗生素在各科別實際使用的情形。第四，本分析是南部單一醫院的回溯性分析，後續仍需更多病例及其他醫院等更大規模的分析加以驗證。

綜合以上，在感染科的末期病人



相較於在安寧病房的末期病人，更容易持續使用抗生素。臨床醫師可以利用醫病共享決策輔助工具或是相關指引，和病人及其家屬進行討論，以提早中止不需要的抗生素治療。

### 參考文獻

1. Tahmasebi M, Hosamirudsari H, Familrashtian S, et al: Antibiotic treatment in end stage cancer patients; advantages and disadvantages. *Cancer Inform* 2023; 22:11769351231161476.
2. Rosenberg JH, Albrecht JS, Fromme EK, et al: Antimicrobial use for symptom management in patients receiving hospice and palliative care: a systematic review. *J Palliat Med* 2013;16:1568-74.
3. Levin PD, Simor AE, Moses AE, et al: End-of-life treatment and bacterial antibiotic resistance: a potential association. *Chest* 2010;138:588-94.
4. Mitchell SL, Shaffer ML, Loeb MB, et al: Infection management and multidrug-resistant organisms in nursing home residents with advanced dementia. *JAMA Intern Med* 2014;174:1660-7.
5. Albrecht JS, McGregor JC, Fromme EK, et al: A nationwide analysis of antibiotic use in hospice care in the final week of life. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:483-90.
6. Servid SA, Noble BN, Fromme EK, et al: Clinical intentions of antibiotics prescribed upon discharge to hospice care. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:565-9.
7. Vitetta L, Kenner D, Sali A: Bacterial infections in terminally ill hospice patients. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:326-34.
8. Baghban A, Juthani-Mehta M: Antimicrobial use at the end of life. *Infect Dis Clin North Am* 2017;31: 639-47.
9. Reinbolt RE, Shenk AM, White PH, et al: Symptomatic treatment of infections in patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage* 2005;30:175-82.
10. Helde-Frankling M, Bergqvist J, Bergman P, et al: Antibiotic treatment in end-of-life cancer patients—a retrospective observational study at a palliative care center in Sweden. *Cancers (Basel)* 2016;8:84.
11. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al: Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the infectious diseases society of america and the society for healthcare epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e51-77.
12. Stiel S, Krumm N, Pestinger M, et al: Antibiotics in palliative medicine—results from a prospective epidemiological investigation from the HOPE survey. *Support Care Cancer* 2012;20:325-33.
13. Datta R, Topal J, McManus D, et al: Perspectives on antimicrobial use at the end of life among antibiotic stewardship programs: A survey of the society for healthcare epidemiology of America Research Network. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019;40:1074-6.
14. 臺北市立聯合醫院 (2023)。醫病共享決策輔助平台：「末期病人重度感染時給予抗生素治療決定」，臺北市立聯合醫院網頁。摘自 <https://sdm.tpech.gov.tw/xcsdm/cont?xsmsid=01344395713692901115&sid=01355371832212177463>。
15. 臺北醫學大學附設醫院 (2023)。醫病共享輔助決策工具表：「安寧療護末期病人感染時的醫療決策」，臺北醫學大學附設醫院網頁。摘自 <https://www.tmu.org.tw/decree/SMD>。

# Antibiotic Use in Hospice Care: An Analysis at a Medical Center in Southern Taiwan

Chia-Hung Tsai<sup>1</sup>, Meng-Hsiu Tsai<sup>2</sup>, Hung-Jen Tang<sup>1</sup>, Hung-Jui Chen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Disease, <sup>2</sup>Department of Geriatrics and Gerontology,  
Chi-Mei Medical Center, Tainan, Taiwan

Antibiotics are important for the treatment of infectious diseases. However, the treatment goal of hospice care may differ from that of a cure. The use of antibiotics needs to be considered for patients in hospice care. Despite existing recommendations, guidelines are still lacking. This study aimed to understand the differences in antibiotic use between hospices and other specialties in cases of end-stage mortality. We enrolled 164 patients, 67 in the infectious disease specialty ward and 97 in the hospice ward. The results showed that physicians tended to cease antibiotic use in hospice wards or when patients presented with shock. In contrast, antibiotics were more likely to be maintained in patients with high oxygen demand. According to these results, physicians were more inclined to discontinue antibiotics in patients in hospice care after evaluating their benefits and disadvantages. To discontinue unnecessary antibiotic therapy early, clinicians from other disciplines may use shared decision-making tools or relevant existing recommendations to discuss with patients and their families when facing terminal conditions.

Key words: Hospice care, antimicrobial stewardship program, drug resistance

# 醫療照護相關退伍軍人病事件處理經驗

鄭仕雯<sup>1</sup> 江惠莉<sup>1</sup> 張淑萍<sup>1</sup> 何翠華<sup>1</sup> 李仁智<sup>3</sup> 王立信<sup>2</sup> 黃妙慧<sup>1</sup>

佛教慈濟醫療財團法人花蓮慈濟醫院 <sup>1</sup> 感染管理控制室 <sup>2</sup> 感染科 <sup>3</sup> 胸腔內科

醫療照護相關退伍軍人病死亡率高達 30-50%，突顯出醫療機構中控制及監測環境中退伍軍人菌在預防院內感染中扮演重要角色。本院自 2013 年起定期每半年進行退伍軍人菌水質檢測，均無異常檢出報告。2019 年 6 月於外科大樓骨科病房發生一例醫療照護相關退伍軍人病個案，經退伍軍人菌尿液抗原檢測陽性確診，同時於指標病室熱水供水管線中檢出退伍軍人菌 2-14 型，遂展開相關調查及改善措施，包括：(1) 回溯性檢視過去半年醫療照護相關肺炎個案是否有群聚之情形，(2) 加強監測新收案醫療照護相關肺炎個案，主動進行退伍軍人菌尿液抗原篩檢 2 個月，期間共收案 23 例肺炎個案，其中 12 例有進行主動篩檢，陽性率為 0%，(3) 因未常規執行熱水儲水槽之清洗消毒，故工務單位緊急進行相關維護作業，(4) 於病室安裝 0.2 $\mu$ m 過濾器作為緊急應變之用，並僅開放非高風險病患入住該病室，(5) 於環境調查中，增加水質檢測頻率，藉由擴大採檢釐清管線汙染範圍，進行汙染區域局部管消，於改善後半年內未再有案例發生。( **感控雜誌 2023:88-98** )

**關鍵詞：**退伍軍人病、醫療照護相關感染

## 前 言

退伍軍人菌 (*Legionella*) 以嗜肺性退伍軍人菌 (*L. pneumophila*) 為造成退伍軍人病 (Legionnaires disease) 最常見病原體，約占 80-90%。其中又以血清型第一型 (*L. pneumophila*

serogroup 1) 占最多 [1]。此菌普遍存在於自然界及人造用水設施中，常見於 25-50°C 溫度之水環境，當水溫超過 60°C 情形下亦可存活 [1-3]，因此，舉凡供水系統冷熱水管線、水龍頭、蓮蓬頭等淋浴設備、空調的冷卻水塔蓄水槽等皆可能有退伍軍人菌存在。

民國 111 年 12 月 27 日受理  
民國 112 年 1 月 16 日修正  
民國 112 年 7 月 5 日接受刊載

通訊作者：黃妙慧  
通訊地址：花蓮縣花蓮市中央路三段 707 號  
通訊電話：03-8561825

DOI: 10.6526/ICJ.202308\_33(4).0002

人類感染退伍軍人菌最常見原因是經由吸入或嚥入含有該菌的氣溶膠或水而致病 [4]，目前普遍認為不會造成人與人之間的傳播，但近年來曾有一案例指出可能存在著這種傳播形式 [5]。根據研究顯示，免疫功能較差的人，例如：年齡大於 50 歲者、吸菸者、慢性肺部疾病或惡性腫瘤患者、糖尿病或肝腎功能衰竭患者，器官移植者等高危險族群更容易罹患退伍軍人病 [6]。退伍軍人菌肺炎的死亡率約占 10%，然而在醫療照護相關退伍軍人菌肺炎個案死亡率則高達 30-50% [1]。

退伍軍人症在臨床表現上並無特異之處，故需仰賴實驗室診斷以利早期診斷治療。目前實驗室診斷方法主要有細菌培養、尿液抗原檢測、血清學檢測及分子生物學檢測 [7,8]。血清學檢測主要為偵測病患恢復期血清抗體效價是否有四倍上升作為診斷依據，對於病患早期診斷上較沒有幫助。細菌培養目前在各國仍為診斷退伍軍人症之黃金標準 (gold standard) [3]，且可與環境檢體分離出的環境菌株進行脈衝電泳法 (pulse field gel electrophoresis, PFGE) 圖譜比對 [9]，以利流行病學調查，然而要從臨床檢體或環境檢體培養出退伍軍人菌並不容易，需使用特殊選擇性培養基才得以培養出來。故目前临床上第一線的診斷方法大多採用的是尿液抗原檢測 (urinary antigen test, UAT) [9,10]，

其原理為偵測尿液中退伍軍人菌細胞壁之 lipopolysaccharide (LPS) 成分，最快在出現症狀後 1-3 天即可檢測出來，操作簡單快速，可用來偵測嗜肺性退伍軍人菌血清型第一型，其他血清型則無法偵測出來。

在醫療院所內，冷熱供水系統為退伍軍人菌主要感染來源 [11-15]，老舊管線、低流速區域容易形成生物膜造成退伍軍人菌繁殖 [16-18]，使醫院內免疫力低下或疾病嚴重度高的病人受感染風險增加，為維護病人就醫安全，各國均制訂相關預防措施來減少醫療照護相關感染的發生 [3, 19]，依據有無病例發生分為初級與次級預防，初級預防包括提高臨床醫師對疾病的警覺性、確保供水系統維護符合標準，如：定期清洗去汙、熱水儲水槽水溫需維持在 60°C 以上、循環熱水至少維持在 50°C 以上 [20,21] 及水中有效餘氯應維持在 0.2~1.0 ppm 等，及環境定期退伍軍人菌檢測機制；當發生病例時即採取次級預防策略，加強監測、展開環境調查尋找可能感染來源等 [22]。本院自 2013 年起定期每半年進行供水系統退伍軍人菌檢測，未有異常檢出報告。2019 年 6 月發生首例醫療照護相關退伍軍人病案例，遂展開調查，在進行介入與相關改善措施後無再發案例，本研究分享本次事件之處理經驗作為醫療照護相關退伍軍人病發生時之參考。



## 材料與方法

### 一、機構簡介

本院為醫學中心，總床數 987 床，院內收治病人區域分別有三棟大樓，供水系統採用簡易自來水系統，其中冷、熱水供水系統分別設有冷水水塔及熱水儲水槽，每年定期進行冷水水塔之清洗及消毒。空調系統設有冷卻水塔，每月執行氯錠消毒、每季定期清洗、排水及去汙，每年定期進行檢測。

### 二、背景

院內訂有「退伍軍人症感染管制作業標準」，自 2013 年起常規進行退伍軍人菌水質檢測，依據本院總床數設置，定期於每半年進行退伍軍人菌水質檢測 12 點，至本次事件發生前最後一次常規採檢為 2019 年 1 月 22 日，均無異常檢出報告。

### 三、事件發生經過

2019 年 6 月發生一例退伍軍人病個案，一名 69 歲女性，經骨科醫師診斷為脊椎狹窄需進行手術，於 6 月 2 日入院，有高血壓、糖尿病、心臟病、腎功能不全病史，個案於 6 月 3 日開刀後轉普通病房照護，6 月 15 日出現發燒、意識改變、C-reactive protein (CRP) 數值異常、胸部 X 光顯示肺炎情形，轉至加護單位續照護，6 月 19 日因呼吸衰竭插管，6 月 25 日個案退伍軍人菌尿液抗原檢

測陽性，因病人自發病前 10 天內持續停留於醫院內，屬醫療照護相關退伍軍人病個案 (healthcare - associated Legionnaires disease)，衛生單位接獲通報後，即派員至醫院進行環境調查及水體採樣。

### 四、流行病學調查及加強監測

回溯性檢視過去半年退伍軍人菌尿液抗原檢驗陽性個案，是否為醫療照護相關感染個案；並檢視 6 個月內醫療照護相關肺炎個案是否有單位聚集之情形，以評估過去 6 個月內是否已有病例發生。針對與指標個案同棟大樓之新收案醫療照護肺炎感染個案進行加強監測 2 個月，主動通知臨床醫師進行退伍軍人菌尿液抗原主動檢測，尋找醫院內是否還有其他醫療照護相關退伍軍人病個案，以評估有無持續傳播跡象。

### 五、退伍軍人菌水質檢測採樣點

1. 每半年定期採樣：採樣點包含骨髓移植病房、器官移植病房及加護單位等高風險區域出水口 6 點，加上各大樓冷卻水塔，共計 12 點。指標病室為一般骨科病房並未含括在定期採樣點中。

2. 指標病室環境採樣：個案於 6 月 15 日轉出指標病室後，病室即進行修繕作業，故於 6 月 25 日個案確診時正逢指標病室廁所整修，原洗手台已被拆除並裸露建築體上冷、熱水管線如圖一，故當下可分別針對冷、





圖一 指標病室彩環境採樣，冷熱水體採樣（左）、冷熱水管壁塗抹採樣（右）

熱水管進行水體及管壁塗抹採樣。

3. 供水系統加強監測：增加退伍軍人菌水質檢測採檢頻率，由每半年 12 點增加為連續三個月各 10 點，採樣點包含指標病室出水口 1 點、指標大樓其他病室出水口 2 點、高風險病房出水口 3 點、冷卻水塔 4 點。

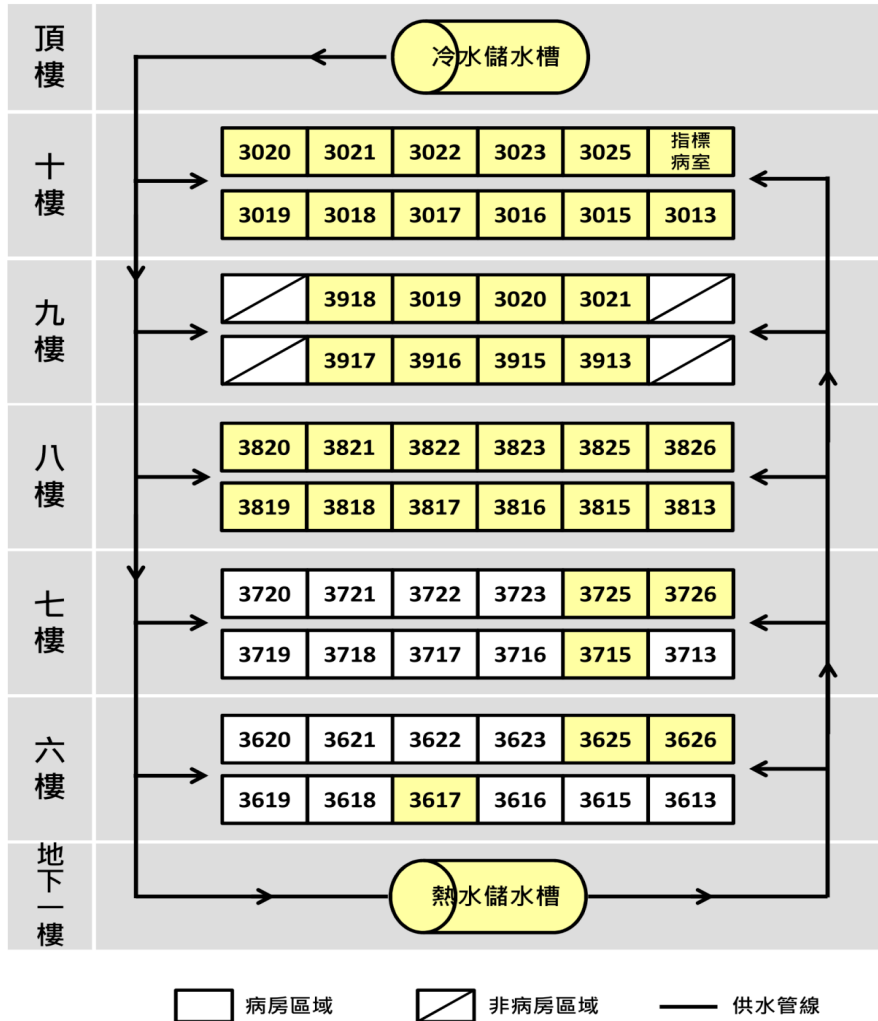
4. 供水系統擴大採檢：為釐清管線污染範圍，依據指標大樓管線配置圖，以指標病室為中心，採樣點涵蓋其上下左右相鄰管線之病室及源水處（冷熱水儲水槽），依距離熱水儲水槽最遠端之樓層進行全樓層病室採檢（十樓 12 點、九樓 8 點、八樓 12 點）、較低樓層則隨機採樣各 3 點（七樓 3 點、六樓 3 點），及冷、熱水儲水槽各 1 點，共計採樣 40 個點如圖二黃底標示處。

## 六、環境採檢及檢驗方法

採檢前使用 75% 酒精消毒水龍頭出水口，再打開水龍頭讓水放流至少 15-30 秒後採樣，採集約 100ml~300ml 的水樣置入無菌採水袋中，運送時水樣溫度應維持在小於 10°C 且不得凍結之保溫箱中，送至 SGS 檢驗。檢驗方法採行政院環境保護署公告之水中退伍軍人菌檢測方法 NIEA E238.51C，水樣經濃縮及酸處理後接種於 BCYE 培養基，35°C、2.5~5.0% CO<sub>2</sub> 培養箱培養 7-14 天，每天觀察並挑選可疑菌落進行 L-cysteine 生長需求試驗、革蘭氏染色，再以乳膠凝集試驗、直接螢光抗體試驗做菌種分型。

## 七、病室管路消毒方法

於病室供水管線加裝旁通管



圖二 供水系統擴大採檢之採樣點（黃底標示處）分布圖

(bypass pipe)，進行指標病室局部內循環管路消毒，以 50 ppm 次氯酸鈉消毒約 1~2 小時，並等到餘氯濃度降至 1 ppm 以下時，才恢復使用。

### 結果

#### 一、流行病學調查及加強監測結果

檢視 2019 年上半年 3 例退伍軍人菌尿液抗原檢測陽性個案，均不

屬於醫療照護相關感染個案；此外針對 2019 上半年收案之醫療照護相關肺炎感染個案進行檢視，單位與月份交叉分析顯示肺炎個案均為分散之零星個案，其中 72 例當中 15 例有進行尿液退伍軍人菌抗原檢測，結果也均為陰性。由於指標病例非高風險區域病人，故加強病例監測 2 個月，期間內共收案 23 例醫療照護相關肺炎個案，排除已出院病人，其中 12 例有

進行尿液抗原主動篩檢，檢驗結果均為陰性，無持續傳播跡象。

## 二、環境調查結果

於7月12日接獲指標病室環境採檢陽性結果如表一，報告顯示病室熱水水體與熱水管線塗抹拭子，均培養出退伍軍人菌血清型第二至十四型 (*Legionella pneumophila* serogroup 2-14)，故緊急召開院內感染管制委員會臨時會議，討論後續處理與改善措施。

## 三、改善結果

1. 第一階段：指標病室自個案轉出後，因配合後續施作工程暫無病人入住，7月12日接獲環境採檢陽性通知時，緊急召開會議，由於指標個案非高風險區域病人，且醫院內暫無退伍軍人菌持續傳播的跡象，因此初步策略採(1)成立專案小組，(2)加強監測新收案醫療照護相關肺炎感染個案，主動進行退伍軍人菌尿液抗原篩檢2個月，(3)因未常規執行熱水儲水槽之維護作業，故工務單位緊急進行熱水儲水槽閥件更換及清洗消毒，及(4)增加退伍軍人菌水質採檢頻率，連續三個月加強監測各10個採樣點。

2. 第二階段：在工務單位完成熱水儲水槽閥件更換及清洗後，指標病室施作工程也已完工並全面換新病室水龍頭與蓮蓬頭設備，然而於8月份加強監測10個點中，指標病室水

體再度被檢出退伍軍人菌，由於連續兩次於同病室檢出，可能存在供水系統內部管線汙染問題，故專案小組再度召開會議，決議(1)考量現階段病人安全等因素下，緊急購買0.2 $\mu$ m過濾器安裝於水龍頭出水口作為緊急應變之用，並僅開放限定病患入住該病室(未有退伍軍人症高風險因子病患)，(2)擴大採檢40個點，以釐清管線汙染範圍，(3)考量整棟大樓供水系統管消，有實務執行上之困難性及危險性，決定於病室管線加裝旁通管(bypass pipe)，進行指標病室局部內循環管路消毒。最後在擴大採檢40點中，無異常檢出報告，且指標病室在管消後的連續兩次採檢也都是合格的，後續半年內無再發個案。

## 四、感染管制作業規範修訂

依據本次事件之經驗，進行相關作業規範修訂。包括：(一)供水系統常規清洗與消毒，依據疾病管制署公告之「退伍軍人菌控制作業指引」建議[2]，熱水儲水槽至少每年需清洗一次，冷水水塔部分則是依據「自來水公司」建議每半年需清洗一次；(二)檢視歷年來定期檢測之採樣點分布，主要以冷卻水塔及高風險單位出水口為主，鑑於文獻指出，醫療照護相關感染退伍軍人病的發生主要是與供水系統有關[11-15]，故為能及早找出潛在感染源以維護病人安全，建議採樣點選擇上，宜增加冷、熱水儲水槽、距離加熱器最遠端之出水

表一、退伍軍人菌水質檢測結果

類別	次類別	檢體種類	檢驗結果
<b>【6月25日】指標病室環境調查（共採樣4點）</b>			
指標病室	指標病室出水口	熱水管線塗抹拭子	<i>L. pneumophila</i> SG 2-14
		熱水水體	<i>L. pneumophila</i> SG 2-14
		冷水管線塗抹拭子	陰性
		冷水水體	陰性
<b>【8月30日】第一階段改善及加強監測（共採樣10點）</b>			
指標病室	指標病室出水口	混合水體	<i>L. pneumophila</i> (未分型)
指標大樓	其他病室出水口	混合水體	陰性
全院區	高風險病房出水口	混合水體	陰性
全院區	冷卻水塔	水體	陰性
<b>【10月1日】第二階段改善及擴大採檢（共採樣40點）</b>			
指標大樓	十樓病室出水口	混合水體	陰性
	九樓病室出水口	混合水體	陰性
	八樓病室出水口	混合水體	陰性
	七樓病室出水口	混合水體	陰性
	六樓病室出水口	混合水體	陰性
	熱水系統	熱水儲水槽出水口	熱水水體
冷水系統	冷水儲水槽出水口	冷水水體	陰性
<b>【10月9日】第二階段改善後指標病室第一次複採（共採樣2點）</b>			
指標病室	指標病室出水口	熱水水體	陰性
		冷水水體	陰性
<b>【10月16日】第二階段改善後指標病室第二次複採（共採樣2點）</b>			
指標病室	指標病室出水口	熱水水體	陰性
		冷水水體	陰性



口，或熱水系統上供水回流附近出水口，此外，採樣點如為病室水龍頭出水口，應檢視採檢過程中是否有確實採集冷熱水混和水體；（三）若指標個案不是高風險區域的病人，且醫院內沒有退伍軍人菌持續傳播的跡象，除了需加強病例監測至少 2 個月外，若指標病室環境有檢出退伍軍人菌，則須針對該病室進行局部管路消毒與更換水龍頭，經檢驗陰性後，則可恢復病室使用。

## 討 論

退伍軍人菌普遍存在許多供水系統中，雖然在醫療院所中環境檢出退伍軍人菌與引發醫療照護相關退伍軍人症之間尚未建立明確的劑量關聯性 [23]，但隨著醫療技術進步，免疫低下、疾病嚴重度高或接受侵入性醫療處置等易感族群的增加，退伍軍人菌的防治在醫療機構中仍佔有重要角色。本次事件個案本身有高血壓、糖尿病、心臟病、腎功能不全等病史，導致發生醫療照護相關感染風險上升，個案於 6 月 15 日出現肺炎情形後，直至 6 月 25 日才進行了退伍軍人菌尿液抗原檢測，最後於 7 月 26 日不幸離世。於臨床診斷上，針對社區型肺炎病患，臨床醫師均會常規執行退伍軍人菌尿液抗原檢測，然而由 2019 年上半年收案肺炎感染個案 72 例當中僅有 15 例有進行退伍軍人菌尿液抗原檢測，可以看出在住院中產

生肺炎的病患診斷上較容易忽略這個可能性，故於事件發生時召開會議，除擬定後續介入改善措施外，同時也是提醒各科室加強宣導，以提高臨床醫師對於退伍軍人病的警覺性。

本院退伍軍人菌尿液抗原檢測是使用 Binax NOW 這個試劑組，由 Chikako Okada 這篇文獻中可以看到尿液抗原檢測上的限制，除血清型第 1 型會被檢測出外，仍有其他血清型被誤判為第 1 型的可能性發生 [24]，本次事件指標個案為尿液抗原檢測陽性確診，在病室環境水體則培養出退伍軍人菌 2-14 型，由於個案痰液培養結果為陰性，因此無法與環境檢出之菌株進行 PFGE 比對，雖然現有結果顯示病人與環境菌株為不同型別，最終不是環境相關退伍軍人病確定個案，但因個案自發病前 10 天內持續停留於該病室，故仍無法排除其相關聯性，屬於極可能個案。

退伍軍人菌常見於 25-50°C 溫度之水環境，當水溫超過 60°C 情形下亦可存活 [3]，本院熱水系統是經由熱泵加熱後送至熱水儲水槽循環使用，為避免燙傷，熱水儲水槽水溫大約維持在 45~52°C（夏季為 45~48°C、冬季為 51~52°C），病室水龍頭熱水出水口水溫約維持在 43°C 左右，適合退伍軍人菌生長。本次指標病室異常檢出之採樣點分別為熱水水體及熱水管線塗抹拭子，依據文獻所述，當熱水系統檢出退伍軍人菌時，建議採加熱沖洗法 (superheat-



and-flush method) 作為緊急處置，加熱法消毒需將熱水儲水槽水溫提高至 70-80°C，使遠端病室出水口能維持在 60-65°C 的水溫下沖洗至少 5 分鐘 [1,3]，如以此方法進行全院供水系統消毒，將難以管理且易有燙傷情事發生。

其他退伍軍人菌常見化學消毒方式包括加氯法、銅銀離子法、過氧化氫法、二氧化氯法。加氯法成本較低、濃度易檢測，但對管線具腐蝕性，高濃度加氯消毒下易與水中有機物反應產生致癌物質 [2]。銅銀離子法具殘留效果可以減少退伍軍人菌短期內再次移生，但研究顯示長期暴露下會提高退伍軍人菌對銅銀離子的耐受性 [12]。過氧化氫雖殺菌速度快，但為有毒氣體需精準控制濃度且成本較高。二氧化氯消毒法不會產生致癌物且對管路較不具腐蝕性，然而在熱水系統中易揮發，殘留濃度較低 [25]。近年來 point of use (POU) 0.22 μm 過濾器也常被用來預防退伍軍人菌或其他水生細菌引起的醫療照護相關感染，特別是在高風險單位 [26,27]，雖有非常好的物理屏障效果，但缺點為需定期更換濾芯且耗費成本高。退伍軍人菌常見的消毒方式各有其優缺點，經評估整體可行性後，最後使用 0.2μm 過濾器安裝於指標病室水龍頭出水口作為緊急應變之用，並限定非高風險病患入住該病室，以擴大採檢評估影響範圍後，於指標病室供水管線加裝旁通管

(bypass pipe)，進行指標病室局部內循環管路加氯消毒，並提高採檢頻率來確認控制成效。

本次事件因出現本院首例醫療照護相關退伍軍人病個案，伴隨環境檢出可能感染源，故立即召集各部門召開會議，參考各院處理經驗及文獻，研擬相關具體可行之改善措施，雖於調查過程中未發現院區內其他潛在感染源，僅於指標病室兩度檢出退伍軍人菌，但仍藉本次經驗，重新檢視院內針對退伍軍人病防治的相關措施，並修定本院作業標準，此事件仰賴院內各部門的通力合作，才得以快速的阻斷傳播鏈。

## 結 論

退伍軍人菌的防治在醫療機構中佔有重要角色，只要發生醫療照護相關感染，花費的人力、物力成本是相當可觀的，對醫療機構的形象也會造成一定的損害，而感染管制的目的是藉由早期偵測及預防措施，進而防止事件擴大造成危害，以確保醫療照護品質及病人安全。

## 參考文獻

1. Borella P, Bargellini A, Marchegiano P, et al: Hospital-acquired *Legionella* infections: an update on the procedures for controlling environmental contamination. *Ann Ig* 2016;28(2):98-108.
2. 衛生福利部疾病管制署 (2007)：退伍軍人菌控制作業建議指引
3. WHO (2007): *Legionella* and the prevention of

- legionellosis.
4. Mondino S, Schmidt S, Rolando M, et al: Legionnaires' disease: State of the art knowledge of pathogenesis mechanisms of *Legionella*. *Annu Rev Pathol* 2020;15:439-66.
  5. Correia AM, Ferreira JS, Borges V, et al: Probable Person-to-Person Transmission of Legionnaires' Disease. *N Engl J Med* 2016;374:497-8.
  6. CDC: *Legionella* (Legionnaires' Disease and Pontiac Fever). Available <https://www.cdc.gov/legionella/clinicians/disease-specific.html>.
  7. Dunne WM Jr, Picot N, van Belkum A: Laboratory Tests for Legionnaire's Disease. *Infect Dis Clin North Am* 2017;31:167-78.
  8. Mercante JW, Winchell JM: Current and emerging *Legionella* diagnostics for laboratory and outbreak investigations. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:95-133.
  9. Pierre DM, Baron J, Yu VL, et al: Diagnostic testing for Legionnaires' disease. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017;16:59.
  10. Viasus D, Gaia V, Manzur-Barbur C, et al: Legionnaires' disease: Update on diagnosis and treatment. *Infect Dis Ther* 2022;11:973-86.
  11. Bartley PB, Ben Zakour NL, Stanton-Cook M, et al: Hospital-wide eradication of a nosocomial *Legionella pneumophila* serogroup 1 outbreak. *Clin Infect Dis* 2016;62:273-9.
  12. Demirjian A, Lucas CE, Garrison LE, et al: The importance of clinical surveillance in detecting legionnaires' disease outbreaks: a large outbreak in a hospital with a *Legionella* disinfection system - Pennsylvania, 2011-2012. *Clin Infect Dis* 2015;60:1596-602.
  13. Oren I, Zuckerman T, Avivi I, et al: Nosocomial outbreak of *Legionella pneumophila* serogroup 3 pneumonia in a new bone marrow transplant unit: evaluation, treatment and control. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:175-9.
  14. Perola O, Kauppinen J, Kusnetsov J, et al: Nosocomial *Legionella pneumophila* serogroup 5 outbreak associated with persistent colonization of a hospital water system. *APMIS* 2002;110:863-8.
  15. Perola O, Kauppinen J, Kusnetsov J, et al: Persistent *Legionella pneumophila* colonization of a hospital water supply: efficacy of control methods and a molecular epidemiological analysis. *APMIS* 2005;113:45-53.
  16. D'Alessandro D, Fabiani M, Cerquetani F, et al: Trend of *Legionella* colonization in hospital water supply. *Ann Ig* 2015;27:460-6.
  17. Borella P, Montagna MT, Romano-Spica V, et al: *Legionella* infection risk from domestic hot water. *Emerg Infect Dis* 2004;10:457-64.
  18. Lin YE, Stout JE, Yu VL: Controlling *Legionella* in hospital drinking water: an evidence-based review of disinfection methods. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:166-73.
  19. European Centre for Disease Prevention and Control: European Legionnaires' Disease Surveillance Network (ELDSNet) – Operating procedures for the surveillance of travel-associated Legionnaires' Disease in the EU/EEA. 2017.
  20. American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers: ASHRAE Guideline 12-2000 – Minimizing the Risk of Legionellosis Associated with Building Water Systems. 2000.
  21. Darelid J, Löfgren S, Malmvall BE: Control of nosocomial Legionnaires' disease by keeping the circulating hot water temperature above 55 degrees C: experience from a 10-year surveillance programme in a district general hospital. *J Hosp Infect* 2002;50:213-9.
  22. 衛生福利部疾病管制署 (2013) : 醫院退伍軍人菌環境檢測作業及其相關因應措施指引.
  23. Alary M, Joly JR: Factors contributing to the contamination of hospital water distribution systems by legionellae. *J Infect Dis* 1992;165:565-9.
  24. Okada C, Kura F, Wada A, et al: Cross-reactivity and sensitivity of two *Legionella* urinary antigen kits, Biotest EIA and Binax NOW, to extracted antigens from various serogroups of *L. pneumophila* and other *Legionella* species. *Microbiol Immunol* 2002;46:51-4.
  25. Hsu MS, Wu MY, Huang YT, et al: Efficacy of chlorine dioxide disinfection to non-fermentative Gram-negative bacilli and non-tuberculous mycobacteria in a hospital water system. *J Hosp Infect* 2016;93:22-8.
  26. Baron JL, Peters T, Shafer R, et al: Field evaluation of a new point-of-use faucet filter for preventing exposure to *Legionella* and other waterborne pathogens in health care facilities. *Am J Infect Control* 2014;42:1193-6.
  27. Cervia JS: Reducing the risk of legionellosis in stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2015;17:158-9.

# Experience in Handling Healthcare Associated Legionnaires' Disease

Shih-Wen Cheng<sup>1</sup>, Hui-Li Chiang<sup>1</sup>, Su-Ping Chang<sup>1</sup>, Cui-Hua He<sup>1</sup>,  
Jen-Jyh Lee<sup>3</sup>, Lih-Shinn Wang<sup>2</sup>, Miao-hui Huang<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Infection Prevention and Control,

<sup>2</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,

<sup>3</sup>Division of Chest Medicine, Department of Internal Medicine,

Buddhist Tzu Chi General Hospital, Tzu Chi University, Hualien, Taiwan

Healthcare-associated Legionnaires' disease has a high mortality rate ranging from 30% to 50%, highlighting the importance of legionellosis prevention in healthcare facilities. In June 2019, a case of healthcare-associated Legionnaire's disease occurred in the orthopedic ward of a surgical building. The diagnosis was confirmed using the *Legionella* urine antigen test. Simultaneously, *Legionella pneumophila* serogroup 2-14 was isolated from the hot water supply pipeline of the ward. The several interventions conducted have been described as follows. First, a retrospective investigation of nosocomial pneumonia cases showed unit clustering over the past six months. Second, active monitoring of *Legionella* urine antigen test was performed for nosocomial pneumonia infection cases for two months. Twelve of the 23 patients with pneumonia were screened without any positive results. Third, because cleaning and disinfection of hot water storage tanks are not routinely performed, maintenance work was immediately performed. Fourth, a point-of-use (0.22 µm) filter was installed for emergency use to allow only the non-high-risk patients into the room. Lastly, in the environmental survey, the frequency of detection increased, and the sampling range was expanded to clarify the pollution area and local pipe disinfection in contaminated areas. No additional cases were recorded after improvement.

Key words: *Legionella*, health care-associated infection

# 人類間質肺炎病毒感染

許玉龍<sup>1</sup> 黃高彬<sup>1,2</sup>

中國醫藥大學 兒童醫院 <sup>1</sup> 感染科  
中國醫藥大學附設醫院 <sup>2</sup> 感染管制中心

人類間質肺炎病毒 (human metapneumovirus, hMPV)，自 2001 年被發現以來，已對全球造成相當的疾病負擔，尤其是在兒童、老年人和免疫不全族群的感染率和嚴重度相對其他族群高。本文概述了 hMPV 感染的流行病學、臨床表現、檢驗、治療和預防與控制等。hMPV 感染可出現一系列呼吸道症狀，從輕微的上呼吸道感染到嚴重的下呼吸道感染，甚至可以導致住院和死亡。目前對 hMPV 感染尚無特定的治療方法，輕度感染建議症狀治療，至於嚴重病例，則需要提供積極的重症支持治療，可能需要氧氣治療、呼吸支持和機械通氣等。hMPV 感染的診斷具有挑戰性，因為與其他呼吸道病毒感染具有相似的臨床表徵。目前常用的檢驗方式為聚合酶鏈反應 (PCR) 方法、免疫螢光染色法 (IFA) 及酵素免疫測定法 (ELISA)。目前已有一些疫苗開發希望對 hMPV 感染進行預防，然而，這些疫苗仍需進一步研究並評估其安全性和療效。發展有效的疫苗和治療方法，是當前防治的重點。預防措施包括加強個人衛生、勤洗手、減少接觸感染者及避免到人多壅擠、通風不良的場所等來減少 hMPV 感染的風險。通過加強宣傳和教育，提高民眾對 hMPV 的認識和防範意識，也是預防 hMPV 感染的重要措施之一。( **感控雜誌 2023;33:99-106** )

**關鍵詞：**人類間質肺炎病毒、流行病學、臨床症狀、診斷、治療、預防

## 前 言

世界衛生組織 (WHO) 於 2023 年

5 月 5 日宣布結束自 2020 年 1 月 30 日所發布新冠病毒感染 (COVID-19) 為「國際關注突發公衛事件」(public

民國 112 年 5 月 6 日受理  
民國 112 年 7 月 5 日接受刊載

通訊作者：黃高彬  
通訊地址：台中市北區育德路 2 號  
通訊電話：04-22052121

DOI: 10.6526/ICJ.202308\_33(4).0003

中華民國 112 年 8 月第三十三卷四期



health emergency of international concern, PHEIC), 正式宣告全球降級, 邁入與新冠病毒共存時代, 世界的運作將回復到三年多前的面貌。之前因 COVID-19 防疫措施所被壓抑的其他呼吸道病毒也開始盛行。台灣, 先於 WHO, 於 2023 年 5 月 1 日公告 COVID-19 防疫降級且中央流行疫情指揮中心正式解編, 也如同國際趨勢, 其他非新冠病毒 (SARS-CoV-2) 的呼吸道病毒感染也開始出現一波流行。根據台灣 CDC 傳染病統計資料於 2023 年 20 週的統計全國每週呼吸道病毒分離情形發現, 株數最多的為流感病毒 (Influenza virus), 其次依序為新冠病毒 (SARS-CoV-2 virus)、腺病毒 (Adenovirus)、副流感病毒 (Parainfluenza) 及人類間質肺炎病毒 (hMPV) 等。其中, 人類間質肺炎病毒近來更是受到不少新聞媒體的關注。

人類間質肺炎病毒 (hMPV) 是一種造成人類呼吸道感染的病毒, 儘管相關證據顯示 hMPV 可能導致人類呼吸道感染已有至少 60 年的歷史。然而, 在 2001 年 hMPV 才首次在荷蘭從 28 名呼吸道感染的兒童鼻咽分泌物樣本中, 由 van den Hoogen 等人鑑定出來, 相對其他呼吸道病毒算是新興的病毒, 隨後陸續在全球各地發現其感染的蹤跡 [1]。

人類間質肺炎病毒是所有年齡層急性呼吸道疾病的重要病因之一 [2-4], 既往研究發現, hMPV 和呼吸道

融合病毒 (RSV) 表現出相似的臨床表現和季節性 [5], 是下呼吸道感染主要病毒之一 [6,7]。hMPV 的臨床表現與 RSV 相似, RSV 是與 hMPV 關係最密切的人類病原體 [5,8]。在季節性方面, hMPV 在北美和歐洲的隆冬至早春流行, 高峰期略晚於 RSV 和流感 [9]。

hMPV 其臨床表現可從輕微上呼吸道感染到嚴重下呼吸道感染, 包括哮吼、細支氣管炎和肺炎。最須關注的是, 年齡較小的兒童、老年人及免疫功能低下者, 這些族群最易被感染, 感染後最有可能出現嚴重疾病 [2,10]。

本文旨在綜述 hMPV 的分類、流行病學、臨床表現、診斷和治療等方面的最新研究進展。

## 病毒學

hMPV 是一種非分段負單股 RNA 病毒, 屬於 Pneumoviridae 科 Metapneumovirus 屬。Pneumoviridae 科有兩個屬, 另一個是 Orthopneumovirus, RSV 即歸屬在 Orthopneumovirus [1,11]。hMPV 是有包膜的病毒, 病毒顆粒直徑約 150-300 奈米, 具有一個包裹在外殼中的核酸核心, 外部有一層病毒膜, 表面有數量不等的刺突狀蛋白, 包括 F 蛋白、G 蛋白和 SH 蛋白。F 蛋白和 G 蛋白是主要抗原表位 [12, 13]。hMPV 基因組大小為 ~13 kb, 包含 8 個基因, 可分為核酸酶、病毒蛋白等多個功能區域。



hMPV 根據 F 和 G 蛋白的基因序列和血清反應被分為 2 個亞型 A 和 B，它們之間的差異較小。根據序列的相似性，hMPV 可被進一步分為四個亞型：A1、A2、B1 和 B2 [13]。

### 潛伏期及傳播力

潛伏期長短尚不清楚，但根據之前院內傳播病例估計潛伏期約為 5 至 6 天，也有報導 4 到 7 天，多數落在 5 天 [1, 14-16]。hMPV 的傳播方式很可能是透過直接或密切接觸受污染的分泌物，可能包括透過大顆粒氣溶膠、飛沫或物品表面，但不包括小顆粒氣溶膠傳播。因此，保持至少 180 公分（6 英尺）的物理距離可以避免 hMPV 的飛沫傳播 [17]。hMPV 也容易在住院的成人及兒童間發生院內感染(nosocomial infections)，包括兒科血液腫瘤病房的病患，以及居住在養護機構的成人，都曾被報導發生院內感染[14,16,18]。若在長期照護機構爆發群突發，其傳染率可高達34%至72% [18,19]。

### 流行病學

hMPV 是一種普遍存在於全球的病毒，尤其在冬季和早春季節更常見 [13,17]。根據流行病學研究顯示，hMPV 感染是一個全球重要公共衛生問題，尤其在兒童和老年人中更為常見 [13]。hMPV 感染在世界各地均有報告，但不同地區和群體之間的

感染率存在差異。在美國和歐洲，hMPV 感染主要發生在冬季和早春季節 [9]，而在亞洲地區，則在秋季和冬季季節較為常見 [14]。

hMPV 感染造成全球相當大的負擔，根據最新研究發現，在 2018 年，全球估計有 1420 萬例 5 歲以下的兒童得到 hMPV 所導致的急性下呼吸道感染。其中有 643,000 例住院，7700 例在院死亡病例 (in-hospital deaths)，以及總共 16,100 例死亡病例 (hospital and community)。大約 58% 的住院病例發生在 12 個月以下的嬰兒，64% 的住院死亡發生在 6 個月以下的嬰兒，其中 79% 發生在低收入和中低收入國家 [20]。

美國經胸部 X 光確診社區型肺炎的 2358 名兒童及 2320 名成年患者中發現，hMPV 分別在 12.6% 兒童和 3.8% 成人患者中檢測到，也計算出每年 hMPV 社區型肺炎住院的發生率在兒童及成人分別為每 10,000 名兒童患者 1.9 次住院及每 10,000 名成人患者 0.9 次住院。在 hMPV 陽性患者中，兒童中有 42%，成年人中有 24%，可以共同檢測 (co-detection) 出其他的病毒、非典型病原體和細菌 [10]。

在台灣，由細支氣管炎住院兒童的病原檢測分析中可發現，因 hMPV 所造成的感染比例占 16.8%，僅次於 RSV(43.4%) 及人類博卡病毒 (human bocavirus, hBoV)(19.5%)[21]。

## 臨床表現

hMPV 感染可以從輕到重，輕度疾病病程，可能先經歷數天的無症狀期，接著出現一週的上呼吸道症狀，之後逐漸緩解。嚴重疾病典型病程，也會先經歷短暫的無症狀期，隨後出現一至兩天的上呼吸道症狀，接著會進展到喘鳴等其他下呼吸道症狀。在多數患者中，喘鳴可持續幾天，然而，在有敏感氣道的患者可能會出現持續輕度喘鳴和咳嗽數天甚至達數週 [13,17]。在需要住院治療的患者中，臨床表現可以從支氣管炎或哮喘惡化到嚴重的肺炎和急性呼吸窘迫症 [3, 22,23]。兒童感染 hMPV 所出現的症狀為咳嗽、流鼻水、發燒及喘鳴居多 [24]。成人的臨床表現多為咳嗽、鼻塞、流鼻水、聲音沙啞、甚至會喘鳴，然而發燒比例不多。呼吸困難和喘息常見在老年患者中，而聲音嘶啞在年輕人中常見 [3]。

根據之前的研究，兒童感染 hMPV 而住院的最常見原因是急性細支氣管炎和肺炎 [25]。在之前的研究發現嬰兒期感染 RSV 會與長大後發生氣喘有相關性，然而這種相關性是否存在於嬰兒期感染 hMPV 的兒童中，目前尚未可知 [26]。沒有特定的臨床特徵可以來區分是 hMPV 或是其他病毒引起的呼吸道症狀、支氣管炎或肺炎。通常需透過實驗室檢測來確認 hMPV 的感染。

## 檢驗方法與限制

hMPV 感染在實驗室檢測方面，常用的方法包括病毒培養、聚合酶鏈反應 (PCR) 和免疫學檢測。目前較常使用的方法為直接檢測呼吸道分泌物中病毒基因的聚合酶鏈反應 (PCR) 方法或偵測病毒抗原的免疫螢光染色法 (IFA) 及酵素免疫測定法 (ELISA)。儘管病毒培養是確診 hMPV 感染的標準檢測方法，通過將患者呼吸道樣本接種到細胞培養物中，觀察細胞是否產生病變和病毒增殖，來確定患者是否感染了 hMPV。然而，病毒培養結果需要較長的時間和依賴專業的實驗室條件，因此目前應用較受限 [13]。

## 治療方式評估

hMPV 治療方法以支持性治療為主，並根據臨床表現的不同而有所變化。某些藥物，如利巴韋林 (ribavirin)，在體外對 hMPV 可能具有抗病毒活性 [27]。然而，目前尚缺乏利巴韋林或其他抗病毒藥物對治療 hMPV 感染的大規模臨床療效數據 [28,29]。

儘管，受到 hMPV 感染的兒童，併發細菌性肺部感染或菌血症的比率相對低，有研究指出約為 1.1% [30]。因此，在治療住院的 hMPV 支氣管炎或病毒性肺炎的嬰兒時通常不需要常規使用抗生素。對於輕度的 hMPV 感染，通常建議進行症狀治療，例如

利用退燒藥、止咳藥、保持充足的水分攝入等方式來緩解症狀。對於嚴重的病例，如發生呼吸窘迫等症狀，可能需要住院治療。在住院治療中，一般會採用支持性治療，如氧氣療法、人工呼吸機輔助呼吸等方式來維持患者呼吸功能和血氧水平 [13]。對於免疫系統受損的患者，如兒童、老年人和免疫缺陷患者，有病例報告或體外試驗研究免疫球蛋白或單株抗體等抗病毒療法 [29,31]，但其確切的療效還需進一步評估。

### 預防與控制

hMPV 的傳播方式與 RSV 類似。RSV 的有效傳播是通過與感染者的分泌物直接接觸，或是通過物體表面或大顆粒氣溶膠傳播。研究顯示，在室溫或 4°C 條件下，hMPV 可以在非多孔表面上穩定存在超過 6 小時，且僅造成些許感染力損失 [32]。在初次感染的兒童，若使用 PCR 方法檢測 hMPV，其陽性反應可持續 4 週，但在 1 週後很少能由病毒培養出陽性結果 [33,34]。

因此，在個人預防 hMPV 感染方面，主要措施包括加強個人衛生、勤洗手、減少接觸 hMPV 感染者及避免到人多擁擠、通風不良的場所等。對於醫療機構而言，感染控制的主要手段是阻斷醫院環境及人與人間的傳播途徑，可透過加強感染控制措施，如採用隔離措施、穿戴防護裝

備、加強手部衛生等，以避免交叉感染。

接種疫苗仍是預防感染和避免重症最好的方式。目前，已經有一些疫苗開發進行中，用來預防 hMPV 感染。這些疫苗主要針對 hMPV 的 F 蛋白進行設計，誘導人體產生免疫反應，從而提高對 hMPV 的免疫力。然而，這些疫苗仍需再進一步研究評估其安全性和療效 [35]。除活疫苗和次單位蛋白質疫苗正在進行研發試驗外，目前也有 mRNA 疫苗發展，該疫苗為雙聯疫苗 (combined vaccine)，除 hMPV 外，也加入副流感病毒第三型 (parainfluenza virus type 3) 目前已發表第一期 (Phase 1) 臨床試驗在健康成人中的安全性和免疫原性 [36]。

### 結 論

人類間質肺炎病毒，自 2001 年被發現以來，確實已造成全球相當的疾病負擔，特別是在兒童、老年人及免疫不全族群中的感染率且嚴重度較其他族群高。臨床表現與其他呼吸道病毒感染相似，包括發熱、咳嗽、鼻塞等，很難單純以症狀來做區分。目前尚無特定的治療方法，因此對於輕度的 hMPV 感染，多進行症狀治療，來緩解症狀。對於嚴重的病例，則需要密切監測並提供積極的重症支持性治療。

加強對人類間質肺炎病毒的研

究，發展有效的疫苗和治療方法，是當前研究的重點。同時，通過加強宣傳和教育，提高民眾對 hMPV 的認識和防範意識，也是預防人類間質肺炎病毒感染的重要措施之一。

### 參考文獻

1. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al: A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001;7:719-24.
2. Howard LM, Edwards KM, Zhu Y, et al: Clinical features of human metapneumovirus-associated community-acquired pneumonia hospitalizations. *Clin Infect Dis.* 2021;72:108-17.
3. Falsey AR, Erdman D, Anderson LJ, et al: Human metapneumovirus infections in young and elderly adults. *J Infect Dis* 2003; 187:785-90.
4. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR: Human metapneumovirus infections in adults: another piece of the puzzle. *Arch Intern Med* 2008; 168:2489-96.
5. Papenburg J, Boivin G. The distinguishing features of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus. *Rev Med Virol* 2010; 20:245-60.
6. Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, et al: Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza a virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:320-4.
7. da Silva ER, Pitrez MC, Arruda E, et al: Severe lower respiratory tract infection in infants and toddlers from a non-affluent population: viral etiology and co-detection as risk factors. *BMC Infect Dis* 2013; 13:41.
8. Papenburg J, Hamelin MÈ, Ouhoumane N, et al: Comparison of risk factors for human metapneumovirus and respiratory syncytial virus disease severity in young children. *J Infect Dis* 2012;206:178-89.
9. Haynes AK, Fowlkes AL, Schneider E, et al: Human metapneumovirus circulation in the United States, 2008 to 2014. *Pediatrics* 2016;137: e20152927.
10. Papenburg J, Alghounaim M: Unraveling the pneumonia burden associated with human metapneumovirus infection. *Clin Infect Dis.* 2021;72(1):118-120.
11. Rima B, Collins P, Easton A, et al: ICTV virus taxonomy profile: Pneumoviridae. *J Gen Virol* 2017; 98: 2912-3.
12. Weston S, Frieman MB: Respiratory viruses. *Encyclopedia of microbiology.* 2019;85-101.
13. Panda S, Mohakud NK, Pena L, et al: Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *Int J Infect Dis.* 2014;25:45-52.
14. Peiris JS, Tang WH, Chan KH, et al: Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:628-33.
15. Matsuzaki Y, Itagaki T, Ikeda T, et al: Human metapneumovirus infection among family members. *Epidemiol Infect.* 2013;141:827-32.
16. Kim S, Sung H, Im HJ, et al: Molecular epidemiological investigation of a nosocomial outbreak of human metapneumovirus infection in a pediatric hemato-oncology patient population. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1221-4.
17. UpToDate (2023, Mar 15). Human metapneumovirus infections. Available [https://www.uptodate.com/contents/human-metapneumovirus-infections?search=human%20metapneumovirus&source=search\\_result&selectedTitle=1~49&usage\\_type=default&display\\_rank=1#](https://www.uptodate.com/contents/human-metapneumovirus-infections?search=human%20metapneumovirus&source=search_result&selectedTitle=1~49&usage_type=default&display_rank=1#). Accessed at Jun 2, 2023.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreaks of human metapneumovirus in two skilled nursing facilities -West Virginia and Idaho, 2011-2012. (MMWR) *Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:909-13.
19. Boivin G, De Serres G, Hamelin MÈ, et al: An outbreak of severe respiratory tract infection due to human metapneumovirus in a long-term care facility. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1152-8.
20. Wang X, Li Y, Deloria-Knoll M, et al: Global burden of acute lower respiratory infection associated with human metapneumovirus in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health.* 2021;9:e33-e43.
21. Chen YW, Huang YC, Ho TH, et al: Viral etiology of bronchiolitis among pediatric inpatients in northern Taiwan with emphasis on newly identified respiratory viruses. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014;47:116-21.
22. Mullins JA, Erdman DD, Weinberg GA, et al: Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. *Emerg*



- Infect Dis. 2004;10:700-5.
23. Schlapbach LJ, Agyeman P, Hutter D, et al: Human metapneumovirus infection as an emerging pathogen causing acute respiratory distress syndrome. *J Infect Dis.* 2011;203:294-6.
  24. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, et al: Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med.* 2004;350:443-50.
  25. Boivin G, De Serres G, Côté S, et al: Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:634-40.
  26. Williams JV, Tollefson SJ, Heymann PW, et al: Human metapneumovirus infection in children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1311-2.
  27. Wyde PR, Chetty SN, Jewell AM, et al: Comparison of the inhibition of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by ribavirin and immune serum globulin in vitro. *Antiviral Res* 2003;60:51-9.
  28. Akhmedov M, Wais V, Sala E, et al: Respiratory syncytial virus and human metapneumovirus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Impact of the immunodeficiency scoring index, viral load, and ribavirin treatment on the outcomes. *Transpl Infect Dis* 2020;22:e13276.
  29. Kitanovski L, Kopriva S, Pokorn M, et al: Treatment of severe human metapneumovirus (hMPV) pneumonia in an immunocompromised child with oral ribavirin and IVIG. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35:e311-e3.
  30. Choe YJ, Park S, Michelow IC: Co-seasonality and co-detection of respiratory viruses and bacteraemia in children: a retrospective analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:1690.e5-e8.
  31. Ulbrandt ND, Ji H, Patel NK, et al: Isolation and characterization of monoclonal antibodies which neutralize human metapneumovirus in vitro and in vivo. *J Virol.* 2006;80:7799-806.
  32. Tollefson SJ, Cox RG, Williams JV: Studies of culture conditions and environmental stability of human metapneumovirus. *Virus Res.* 2010;151:54-9.
  33. Robinson JL, Lee BE, Bastien N, et al: Seasonality and clinical features of human metapneumovirus infection in children in Northern Alberta. *J Med Virol.* 2005;76:98-105.
  34. Moe N, Stenseng IH, Krokstad S, et al: The Burden of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus infections in hospitalized Norwegian children. *J Infect Dis.* 2017;216:110-6.
  35. Márquez-Escobar VA: Current developments and prospects on human metapneumovirus vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16:419-31.
  36. August A, Shaw CA, Lee H, et al: Safety and immunogenicity of an mRNA-based human metapneumovirus and parainfluenza virus type 3 combined vaccine in healthy adults. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9:ofac206.

# Human Metapneumovirus Infections

Yu-Lung Hsu<sup>1</sup>, Kao-Pin Hwang<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases, China Medical University Children's Hospital;

<sup>2</sup>Center of Infection Control, China Medical University, Taichung, Taiwan

Human metapneumovirus (hMPV), discovered in 2001, imposes a significant disease burden worldwide, particularly affecting children, the elderly, and immunocompromised individuals with higher infection rates and severity. This comprehensive review provides an overview of the epidemiology, clinical manifestations, diagnostics, treatment, prevention, and control of hMPV infection. hMPV infections can present with a range of respiratory symptoms, from mild upper respiratory tract to severe lower respiratory tract infections, leading to hospitalization and death. Currently, there is no specific treatment for hMPV infection, and symptomatic management is recommended for mild cases, whereas severe cases require aggressive intensive care support, including oxygen therapy, respiratory support, and mechanical ventilation. The diagnosis of an hMPV infection is challenging because it shares clinical features with other respiratory viral infections. Commonly used diagnostic methods include polymerase chain reaction, immunofluorescence assay, and enzyme-linked immunosorbent assay. There are ongoing efforts to develop vaccines to prevent hMPV infections; however, further research is required to evaluate their safety and efficacy. Developing effective vaccines and treatment methods remains the current focus of research. Prevention measures include promoting personal hygiene, frequent hand washing, reducing contact with infected individuals, and avoiding crowded and poorly ventilated areas to minimize the risk of contracting an hMPV infection. Enhancing public awareness and education regarding hMPV is also important for prevention.

Key words: Human metapneumovirus, epidemiology, clinical symptoms, diagnosis, treatment, prevention

# 呼吸道融合病毒與副流感病毒之介紹

吳宗祐<sup>1</sup> 盤松青<sup>1,2</sup> 呂俊毅<sup>3</sup> 陳宜君<sup>1,2</sup>

台大醫院<sup>1</sup> 內科部感染科<sup>2</sup> 感染管制中心<sup>3</sup> 小兒部感染科

呼吸道融合病毒(respiratory syncytial virus, RSV)和副流感病毒(parainfluenza virus, PIV)是好發於嬰幼兒的兩種常見呼吸道病毒，傳播途徑多為飛沫傳染，可能引發上呼吸道感染、細支氣管炎或肺炎等。但事實上，成人也會感染呼吸道融合病毒和副流感病毒。大部分被感染的成人沒有症狀、或症狀輕微，但免疫不全疾病的成人，例如淋巴球低下、接受類固醇治療、血液幹細胞移植或實質器官移植的患者，可能會產生嚴重併發症，例如續發性細菌性肺炎或閉鎖性細支氣管炎等，且高達四成至五成導致肺炎或死亡。由於呼吸道融合病毒和副流感病毒在社區中流行，在新冠肺炎疫情趨緩之際，針對住院中的免疫不全病人，落實感管防護措施可以減少易感族群的感染。(感控雜誌 2023;33:107-114)

**關鍵詞：**呼吸道融合病毒、副流感病毒、接觸傳染、飛沫傳染

## 前言

引起呼吸道感染的病毒包括多種呼吸道病毒。近三年來，最受重視的是新冠病毒(SARS-CoV-2)，在年長者或免疫不全患者易造成嚴重感染。流感病毒(influenza)也是歷年來皆有流行的感染症，嬰幼兒和年長者為易感族群，每年秋冬在溫帶地區流行，在熱帶地區則是全年流行。新冠病毒

和流感病毒都有抗病毒藥物治療，也有疫苗可以預防。不過除了這兩種呼吸道病毒之外，當2022年10月台灣COVID-19疫情趨緩，放寬各項防疫措施之際，如呼吸道融合病毒(RSV)，及副流感病毒(PIV)也需加強注意，兩者皆是好發於嬰幼兒的兩種常見呼吸道病毒，在嬰幼兒身上常常造成鼻塞、咳嗽、發燒等，也可能造成下呼吸道感染。但成人也可能會

民國112年4月10日受理  
民國112年7月5日接受刊載

通訊作者：陳宜君  
通訊地址：台北市中山南路7號  
通訊電話：02-23123456

DOI: 10.6526/ICJ.202308\_33(4).0004

中華民國112年8月第三十三卷四期

感染呼吸道融合病毒和副流感病毒，尤其在免疫不全、淋巴球低下、骨髓移植或使用類固醇者，可造成病毒性肺炎、續發性細菌性肺炎或閉鎖性細支氣管炎，重症發生率和死亡率不可謂不低，故為文提醒大家注意。

## 流行病學

### 一、呼吸道融合病毒

呼吸道融合病毒是一種具套膜的單股 RNA 病毒，藉由表面的 glycoprotein G 區分成 RSV A 跟 RSV B 兩種 [1]。此病毒於世界不同區域皆有其流行特性，溫帶地區如：美國、歐洲，流行期為秋季至春季，約每年的 10 月到 5 月之間；而在臺灣等亞熱帶地區或是更熱溫暖的熱帶地區，流行期不僅僅侷限在冬天，全年皆有流行的機會 [2]。

RSV 是兒童常見的病毒，一般的統計是嬰幼兒 2 歲以前大概九成以上都感染過，感染後的症狀因人而有輕重之差異，輕則無症狀，嚴重則呼吸衰竭需重症照護。其中年齡更是最重要的重症危險因子，其中又以早產兒、先天性心臟病、具神經系統疾病者，因無法有效咳嗽，清除呼吸道分泌物者，感染後較易發展為重症。[3]。另外，因為感染了呼吸道融合病毒之後也不會產生有效的終生免疫力，因此是可以重複感染的。研究指出，每年有 3-7% 的大於 65 歲成人、以及 4-10% 有心肺疾病的成人會感

染 RSV [4]。

RSV 主要是飛沫傳染，含有 RSV 的分泌物接觸到眼結膜或是鼻黏膜時產生感染，飛沫因顆粒較大，傳染距離約為直徑 1 公尺內。另一個傳播方式是接觸傳染，例如這些分泌物污染到周邊的物體，例如嬰幼兒的玩具、床單、床欄，那你手去碰到之後，再去摸自己的眼睛鼻子，就會感染呼吸道融合病毒 [5]。

### 二、副流感病毒

副流感病毒 (parainfluenza)，簡稱 PIV。它跟 RSV 一樣，是一個有套膜的單股 RNA 病毒。現有 4 型：第 1 型 (PIV-1)、第 2 型 (PIV-2)、第 3 型 (PIV-3)、第 4 型 (PIV-4)。不同型別有不同的流行季節，第 1 型和第 2 型大約在 9 月到 12 月流行，第 3 型則在 4 月到 6 月比較多。第 1 型還有不同年份的流行趨勢，以美國為例，第 1 型傾向在單數年份的年底有較大規模的流行 [6]。副流感病毒的好發族群類同 RSV 皆為嬰幼兒，初次感染通常是發生在小於 5 歲的幼兒，研究顯示一歲以下之嬰幼兒約 50% 曾感染第 3 型副流感病毒，第 2 型和第 3 型的第一次感染時間，則比較多發生在 3 到 5 歲之間 [7]。檢測成人的 PIV 抗體，會發現大於九成的成人都有 PIV 抗體，代表他們過去都曾經感染過。跟 RSV 一樣，PIV 沒辦法產生終身免疫力，得到感染之後，終身仍可能重複感染，不過症狀



會比初次感染來得輕微 [8]。其傳染途徑跟 RSV 很類似，主要是接觸飛沫或受染汙的周邊物體感染。

## 臨床表徵

### 一、呼吸道融合病毒

呼吸道融合病毒的潛伏期大約 3 天，症狀期約 1 週。潛伏期時病毒進呼吸道上皮細胞，尤其是分布在氣管和支氣管處帶有纖毛的柱狀上皮細胞 [9]。病毒感染細胞後，造成小支氣管的上皮細胞被破壞，壞死的細胞以及分泌物造成小支氣管狹窄或阻塞，而產生呼吸道症狀，如呼吸急促、血氧降低等。嬰幼兒的氣管本來就很細，若因肺部發炎反應，呼吸道症狀將會更為顯著。成人的致病機轉，也會產生上述類似的症狀。

依文獻分析兒童住院原因，RSV 感染佔嬰幼兒細支氣管炎的 40% 到 90%，兒童肺炎 50%，為兒童呼吸道住院常見疾病 [3,10]。RSV 比較常出現的症狀，包括：鼻塞、咳嗽、發燒，當咳嗽表現持續加劇時，將進展成細支氣管炎或肺炎。細支氣管炎會出現哮鳴聲 (wheezing)、呼吸窘迫，有時會有間歇的低血氧的狀況。也可能會產生哮吼 (croup)。有部分病童會產生一些併發症，包括續發性的細菌細肺炎或中耳炎。

成人主要是免疫力較差的族群、養護機構的居民容易受到感染，另外家裡有小朋友得了 RSV，同住家人

也會增加感染的機會。成人感染呼吸道融合病毒的症狀較難跟一般的流感區分，主要為發燒、鼻塞、流鼻水、喉嚨痛、咳嗽等。在 X 光片上有時會以肺炎的方式來表現。如果是免疫不全的病人，症狀可能更為嚴重。相較於其他的類流感疾病，RSV 可能更容易產生鼻竇炎併發症、或喘鳴聲，當病人有這些情形，就應考慮是否為 RSV 感染。若為免疫不全患者感染 RSV，肺炎死亡率可達 45%，另有 10% 左右的病人會產生閉鎖性細支氣管炎 [11]。

### 二、副流感病毒

副流感病毒的潛伏期大約 2 到 5 天，症狀期約 1 週。較容易在呼吸道的纖毛柱狀上皮複製，由上而下，先感染鼻部、口咽，再往下到大支氣管、小支氣管 [12]。若主要在上呼吸道感染，會出現哮吼 (croup) 症狀，若為下呼吸道感染，就可能產生支氣管炎、肺炎，臨床症狀會較為嚴重。

嬰幼兒是副流感病毒最常見的感染族群，過去研究顯示，非白人男性兒童產生支氣管炎的風險較高 [13]，喝母乳的嬰幼兒產生嚴重感染的機會較低。在成人，副流感病毒是造成類流感症候的常見原因 [14]。成人得到副流感病毒，有可能無症狀、大部分症狀很輕微，會自己痊癒，少數有較嚴重的症狀。跟 RSV 一樣，住在養護機構裡的年長者比較容易產生副流感病毒群聚事件。免疫正常的成人感

染副流感病毒，可能症狀不明顯，但仍會傳染給免疫不全病人（例如接受過骨髓幹細胞移植、肺移植、移植物抗宿主疾病、或者有淋巴球低下），而後者得到副流感病毒症狀比較嚴重。傳染源包括從社區或醫院來的感染者，包括來探病的家人、朋友或者是醫護工作人員。

在嬰幼兒，第1型和第2型副流感病毒比較容易產生哮吼，可能合併發燒、流鼻水、喉嚨痛、聲音沙啞、狗吠式咳嗽 (barking cough)，喘鳴 (stridor)、胸廓收縮，15% 可能會併發下呼吸道感染，極少數案例甚至會併發腦膜炎或心肌炎。在成人，主要表現還是類流感疾病，發燒、流鼻水、鼻塞、喉嚨痛、聲音沙啞、咳嗽等，偶爾產生肺炎的情形。免疫不全病人感染機率比較高，在骨髓移植病人中，感染副流感病毒的機率可能高達7% [15]。免疫不全的病人常常會使用到類固醇，而使用類固醇有可能加劇副流感病毒的活性，也可能增加併發細菌感染的機率。2014年的研究指出，在免疫不全病人，產生肺炎的機率高達43%，死亡率大概12到50%，所以其實這是不容小覷的疾病 [15]。

## 診斷與治療

### 一、呼吸道融合病毒

RSV 感染要怎麼診斷呢？嬰幼兒可依其年齡及典型的症狀來診斷是

否為 RSV 的感染。然而成年人的症狀常較不具有特異性，很難跟其他的病毒感染做區分，這時可透過一些方法來鑒定是否是呼吸道融合病毒感染，包括病毒分離及鑑定 (virus isolation)、核酸檢測 (PCR)、血清學檢查，或者是抗原檢測 (respiratory syncytial virus antigen screening test)。抗原檢測在嬰幼兒有比較好的敏感度，年長者可能因病毒量較低，導致敏感性不佳 [16]，需要特別注意。

大部分免疫力正常的人感染 RSV 大多會自行痊癒，病程可給予支持性治療包括：適當水分補充以及退燒。美國 FDA 針對小兒的抗病毒藥物有吸入型 ribavirin。對免疫不全成人病人亦可考慮使用 ribavirin，或再加上免疫球蛋白 (IVIG) 做輔助；然而對免疫正常的成人，這些治療目前並無大型的臨床試驗支持其療效，且缺乏治療的黃金準則，故不適用於所有病人，需要與原有醫療團隊做討論。

在預防方面，目前針對早產兒與先天性心臟病等高風險的兒童，有預防性的單株抗體 palivizumab，主要的作用機轉在避免病毒由上呼吸道蔓延到下呼吸道 [2,17]。根據 lancet infectious diseases 2023 年文獻指出，針對 60 歲以上族群，目前有 5 種疫苗進入 phase III 研究，主要作用於 RSV 表面的 pre-fusion glycoprotein F [18]。未來還需要更多的研究來了解疫苗對 RSV 相關的住院率、併發症

以及死亡率的影响。

## 二、副流感病毒

副流感病毒的診斷仰賴病毒分離及鑑定 (virus isolation)、核酸檢測 (PCR)、或抗原檢測 (parainfluenza antigen)，檢測檢體來源包括鼻咽拭子、口咽拭子和支氣管沖洗液。PIV 的治療以支持性治療為主，包括適當的補充水分和退燒，大部分的病人會自己好轉。在兒童，如果發生哮吼，給予類固醇或者是吸入性的腎上腺素有可能緩解症狀 [19,20]。在免疫低下病人，可以考慮使用抗病毒藥物 ribavirin，然而未必適用於所有病人，需要與原有醫療團隊做討論。

### 感染管制措施

對傳染病來說，防護措施可能比治療還更重要。防護措施，包括標準防護措施 (standard precaution)、接觸防護措施、飛沫防護措施等。標準防護措施強調良好的手部衛生，如前述兩種病毒，傳染途徑包括接觸被污染的周邊物體，有洗手若未正確執行手部衛生再去碰自己的口鼻，就可能感染。所以執行正確的濕洗手或乾洗手，就可以阻斷傳染途徑。醫護人員常容易接觸及照顧到可能有 RSV 感染的病人，所以確實做好接觸及飛沫防護措施 (例如：口罩、手套、防護衣)、手部衛生，可以有效降低感染風險。醫院的工作人員，若有出現發

燒、咳嗽、鼻塞、流鼻水等症狀，應適時休假並要配戴口罩。上述是標準防護措施的重點 [21]。

RSV、PIV 這類病毒常經由汙染周遭物體來傳播，照護病人和接觸環境時，除了配戴口罩阻斷飛沫傳播外，應該戴手套跟穿隔離衣，也就是實行接觸防護措施。如果有可能被病人的血液或體液噴濺，更應要配戴好面罩，並在離開照護環境前，需卸除個人防護裝備，以免汙染到乾淨的空間。

接觸隔離中的病人單獨一室；相同感染源的病人，可以優先安置在同間病室，病人跟病人之間建議保持 1 公尺以上的距離，並將圍簾拉上，病室房門關起來，以確保內外空間沒有互相流通，再於病室門口設置隔離標示，禁止一般人隨便進出。假若接觸隔離的病人必須外出，身上若帶有感染源表面、例如傷口，要盡量將其包紮完全不可暴露於外，以減少傳播的機會，確實執行接觸防護措施 [22]。

當近距離 (1.5 公尺) 接觸飛沫傳播的病人應戴口罩、或者是在進到病室時就戴好口罩。在病人安置上，飛沫隔離跟接觸隔離類似 [23]。當免疫力低下病人感染 RSV 並有咳嗽症狀，醫療端應評估其用餐方式或送餐至病房，儘量避免病人外出，若必須外出，要提醒病人嚴格戴好口罩，以免整個走廊及護理站都受到 RSV 病毒的汙染。一旦感染了醫護人員，進而再感染其他病人，就會造成群聚感



染。

在從事 aerosol generating procedures 時，建議提升防護，以避免特定的醫療處置激發出傳播力更高的飛沫微粒，例如氣管插管、或拔管，或者是病人有呼吸道疾病、需要氣霧治療、噴霧治療，這些氣霧型態的藥物容易把病人呼吸道的病毒藉由微小的飛沫微粒散佈到空氣當中，使周遭的人容易被感染。或者用正壓，例如 BiPAP、CPAP，這些正壓呼吸器也會把氣體送進肺部之後、帶出更多飛沫微粒，讓這些病毒顆粒傳播得更遠，造成汙染。有些治療情境的傳播風險可能較低，但仍不可輕忽，包括誘發痰液的檢測、或者氣管造口的護理，只要有接觸到呼吸道，就可能把病菌往外帶。此時，醫護人員應該要使用手套、隔離衣、護目裝備，至少戴外科口罩、或是使用 N95 口罩。從事上述治療行為，也盡量在一個獨立的空間、或在一個明顯區隔的獨立場所內進行。如果房間裡面有另外一個人，盡量拉開兩個人的距離，中間最好拉上圍簾，這樣才可避免飛沫微粒造成的傳染，最後必須注意，在結束治療之後，必須要徹底執行環境清潔和消毒 [21,24]。

依照不同的病毒特性及病人特性，會有不同建議等級的防護措施。針對 RSV 和 parainfluenza，根據 CDC 指引，建議至少要做到接觸防護措施 [24]。此外要評估病人的免疫狀況，免疫力越差的病人，可能在更

低的病毒量暴露下就會感染、或產生嚴重的併發症。針對免疫不全病人，防護等級應依個案狀況和處理情境進行提升，需要醫療團隊評估，例如在免疫不全病人病房中，進行插管、正壓呼吸、抽痰時，這些呼吸道病毒可能藉由飛沫進行更遠的傳播，可能需要更嚴格的防護措施。

總結，本篇介紹兩種兒童常見的病毒 RSV 和 PIV，它們同樣可以感染成人，並在免疫不全的病人身上造成嚴重疾病。所以，維護良好的防護措施可以避免這些病毒造成群聚感染，以及減少在免疫低下的病人身上造成不良的預後。

## 結語

隨著分子診斷 (molecular diagnosis) 的技術越來越先進，過去沒有被診斷的病毒感染，未來被發現的機會也會隨之增加。在成人 RSV 跟 PIV 都沒有特效藥物治療方法，但是可能在免疫不全的病人造成嚴重的併發症，因此除了提高警覺，及早檢驗及做好感染防護，是未來 post COVID-19 的年代值得重視的議題，未來也可能有新的疫苗可做為 RSV 的預防方法，值得更多的研究。

## 參考文獻

1. Lin TY, Chi H, Kuo CY, et al: Outbreak of respiratory syncytial virus subtype ON1 among



- children during COVID-19 pandemic in Southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2022;55:1168-79.
2. Nam HH, Ison MG: Respiratory syncytial virus infection in adults. *BMJ* 2019;366:l5021.
  3. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al: The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360:588-98.
  4. Falsey A, Hennessey P, Formica M, et al: Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005;352:1749-59.
  5. Hall CB, Douglas RJ: Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr.* 1981;99:100-3.
  6. Fry AM, Curns AT, Harbour K, et al: Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990-2004. *Clin Infect Dis* 2006;43:1016-22.
  7. Weinberg GA, Hall CB, Iwane MK, et al: Parainfluenza virus infection of young children: estimates of the population-based burden of hospitalization. *J Pediatr.* 2009;154:694-9.
  8. Glezen WP, Frank AL, Taber LH, et al: Parainfluenza virus type 3: seasonality and risk of infection and reinfection in young children. *J Infect Dis* 1984;150:851-7.
  9. Johnson J, Gonzales R, Olson S, et al. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Mod Pathol* 2007;20:108-19.
  10. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PY, et al: Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 2004;113:1758-64.
  11. Zamora MR, Budev M, Rolfe M, et al: RNA interference therapy in lung transplant patients infected with respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:531-8.
  12. Castleman WL, Brundage-Anguish LJ, Kretzer L, et al: Pathogenesis of bronchiolitis and pneumonia induced in neonatal and weanling rats by parainfluenza (Sendai) virus. *Am J Pathol* 1987;129:277-86.
  13. Welliver RC, Wong DT, Sun M, et al: Parainfluenza virus bronchiolitis. Epidemiology and pathogenesis. *Am J Dis Child.* 1986;140:34-40.
  14. Nisii C, Meschi S, Selleri M, et al: Frequency of detection of upper respiratory tract viruses in patients tested for pandemic H1N1/09 viral infection. *J Clin Microbiol.* 2010;48:3383-5.
  15. Shah DP, Ghantaji SS, Mulanovich VE, et al: Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Am J Blood Res.* 2012;2:203-18.
  16. Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, et al: Diagnostic accuracy of rapid antigen detection tests for respiratory syncytial virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2015; 53:3738-49.
  17. Messina A, Germano C, Avellis V, et al: New strategies for the prevention of respiratory syncytial virus (RSV). *Early Hum Dev.* 2022;174:105666.
  18. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, et al: Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis.* 2023;23:e21.
  19. Russell KF, Liang Y, O’Gorman K, et al: Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011:CD001955.
  20. Bjornson C, Russell KF, Vandermeer B, et al: Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011:CD006619.
  21. 衛生福利部疾病管制署 (2015, 4月8日)。標準防護措施。摘自 [https://www.cdc.gov.tw/File/Get/J6ukswfNDyoWEy\\_w1btTHg](https://www.cdc.gov.tw/File/Get/J6ukswfNDyoWEy_w1btTHg)。
  22. 衛生福利部疾病管制署 (2013, 7月23日)。接觸防護措施。摘自 <https://www.cdc.gov.tw/File/Get/V6BAIyU3qILcXA5X-2PenA>。
  23. 衛生福利部疾病管制署 (2013, 7月23日)。飛沫防護措施。摘自 [https://www.cdc.gov.tw/File/Get/a7CZVQy71LEIF78J\\_4QvYQ](https://www.cdc.gov.tw/File/Get/a7CZVQy71LEIF78J_4QvYQ)。
  24. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al (Updated, July 2023): 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. Available <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/index.html>

# Respiratory Syncytial and Parainfluenza Viruses

Tsung-Yu Wu<sup>1</sup>, Sung-Ching Pan<sup>1,2</sup>, Chun-Yi Lu<sup>3</sup>, Yee-Chun Chen<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Center for Infection Control, <sup>3</sup>Department of Pediatrics, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Respiratory syncytial virus (RSV) and parainfluenza virus (PIV) are two respiratory viruses commonly found in children that are primarily transmitted through droplet infection. These viruses can cause upper respiratory tract infections, bronchiolitis, and pneumonia. However, adults can also be infected by these viruses. Even though the majority of infected adults are asymptomatic or exhibit mild symptoms, severe disease may develop in adults with immunocompromised conditions (for example, lymphopenia, those receiving steroid therapy, and individuals with blood stem cell transplantation or solid organ transplantation), such as pneumonia, secondary bacterial pneumonia, or bronchiolitis obliterans; among these, 40% to 50% cases may lead to respiratory failure or death. Respiratory syncytial and parainfluenza viruses remain prevalent in the community. As the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak gradually subsides, it is important to implement protective measures for immunocompromised patients in hospitals to reduce infection in susceptible groups.

Key words: Respiratory syncytial virus(RSV), parainfluenza virus(PIV), contact infection, droplet infection

# 上海熱 – 社區型感染綠膿桿菌腸炎併敗血症

陳志和<sup>1</sup> 邱政洵<sup>2</sup>

高雄長庚紀念醫院<sup>1</sup> 兒童感染科

林口長庚紀念醫院<sup>2</sup> 兒童感染科

社區型感染綠膿桿菌腸炎併敗血症，起初俗稱為「上海熱」，在東南亞以及世界各地陸續報導，嬰幼兒是最常報告的族群，這群嬰幼兒通常沒有潛在疾病。剛開始表現可能不具特異性，如發燒、嘔吐、腹瀉、活動力低下等，若沒有早期治療，病情會很快進展到敗血症、壞死性腸炎、與壞死性膿瘍，處置不當會有相當高的併發症與致死率。因此在一歲以下嬰幼兒敗血症，合併有腹瀉、皮膚膿皰、白血球低下，需要先經驗性使用抗綠膿桿菌抗生素，積極輸液、升壓劑治療，並注意可能的腸壞死、腸穿孔、皮膚壞死等併發症，及早手術介入，才能提升存活率。雖然大部份病患沒有發現潛在疾病，不過檢驗可能的中性球低下、免疫球蛋白低下原因仍有其必要性。未來若能找出更多危險因子與可能的感染源，將有助進一步改善治療的成效。( **感控雜誌 2023:33:115-120** )

**關鍵詞：**上海熱、社區型感染、綠膿桿菌、腸炎、敗血症、嬰幼兒

## 前 言

綠 膿 桿 菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 敗血症通常都發生在院內感染，且好發在有潛在疾病患者，如惡性腫瘤、免疫缺陷、纖維性囊

腫、中性球低下、糖尿病等 [1]。因此，健康族群發生社區感染綠膿桿菌敗血症並不常見。整體而言，社區型 (community-acquired) 血流感染裡，綠膿桿菌只占不到 3% [1]，最早的文獻可追溯到 1918 年在中國上海的報

民國 112 年 3 月 6 日受理  
民國 112 年 7 月 5 日接受刊載

通訊作者：邱政洵  
通訊地址：桃園市龜山區復興街 5 號  
通訊電話：03-3281200

DOI: 10.6526/ICJ.202308\_33(4).0005

中華民國 112 年 8 月第三十三卷四期

告，因此稱為「上海熱」[2]。後來的研究試著定義「上海熱」為：1) 社區型感染的發燒與腹瀉、2) 敗血症、3) 自血液或其他無菌部位分離出綠膿桿菌 [3]。大部份的報告來自於亞洲國家，報告的個案多為嬰幼兒童。由於一般針對之前健康嬰幼兒敗血症建議的經驗性抗生素可能無法涵蓋綠膿桿菌，若沒有及早診斷並適當抗生素治療，會有很高比例的併發症與死亡率，因此對於第一線臨床醫師，特別是兒科醫師，應提高對此病的警覺性。

### 流行病學與致病機轉

起初上海熱病例報告多集中在亞洲，主要在台灣、中國南方及東南亞，最近在世界各地也都有報告 [4-8]。個案報告的年齡有 3 天大嬰兒至 65 歲以上成人 [9-11]，其中約八成患者是一歲以下嬰幼兒，年齡中位數約 6-12 個月 [3,5,12]，約七成是男性。少數患者有潛在疾病，包含中性球低下、免疫球蛋白低下等 [12-14]。大部份個案發生在炎熱的季節 [12]。上海熱感染的危險因子包含年齡小、中性球低下、敗血性休克 [15,16]。與院內感染綠膿桿菌菌血症相比，社區感染綠膿桿菌菌血症的死亡率更高 [17]。

致病機轉目前尚不清楚，一般推測感染源是污染的水源 [18,19]，經由腸道感染，綠膿桿菌分泌毒素抑制

白血球製造與移動，綠膿桿菌再經由腸道散播至血液，造成血管炎以及其他器官的感染；皮膚切片可在血管壁の間質看到綠膿桿菌，因此皮膚的表現據信是經由血管炎造成 [19,20]。在社區感染綠膿桿菌菌血症中，感染源來自腹腔內的比率只占約 6%，排在泌尿道 (19%)、呼吸道 (19%)、不明原因 (13%)、導管相關感染 (7%) 的後面 [1]。與其他綠膿桿菌相關腹瀉疾病相較，上海熱綠膿桿菌菌株的毒力因子在細胞毒性與附著力更強 [16]。因此，上海熱可能是免疫力相對低下的族群如嬰幼兒，被少數高毒力綠膿桿菌經由腸道感染所致。

綠膿桿菌的感染劑量 (infective dose) 一般很高，在小鼠實驗中給予灌食  $10^9$  CFU (colony-forming units) 綠膿桿菌，沒有小鼠表現出生病跡象，且只有 25% 小鼠發生腸道綠膿桿菌帶菌。在健康人體研究裡，需要口服  $10^6$  CFU 以上菌量，才會發生腸道綠膿桿菌帶菌，且這些受試者都沒有表現出任何病徵。在小鼠與健康人體研究都發現，使用抗生素會延長腸道綠膿桿菌帶菌時間 [21]。

### 臨床表現

上海熱病例幾乎都會發燒，此外大部份病患會有腹瀉表現，其他常見表現包括嘔吐、腹脹、呼吸急促、食欲不振、活動力低下，有些個案皮膚表現有出血點紫斑



(petechiae/purpura)、膿疱 (pustule)、癤 (furuncle)、與壞死性膿瘡 (ecthyma gangrenosum)；嚴重個案會有壞死性腸炎 (necrotizing enterocolitis)、腸穿孔、敗血性休克、癲癇性發作 (seizure) 等 [3,11,12]，若沒有及早治療，就容易進展到多重器官衰竭 [22]。常見檢驗異常有白血球低下、血小板低下、凝血功能異常、發炎數值 (C-reactive protein) 上升、肝腎功能異常、低血鈉、與高血糖 [12]。

上海熱病例幾乎都可以自血液分離出綠膿桿菌，此外糞便、皮膚膿疱也常分離出綠膿桿菌，其他部份包括腹水、肋膜積水、腦脊髓液、骨髓、痰、眼睛分泌物、尿液等等 [12, 23]。有個案報告有合併其他病菌感染，包含沙門氏菌、曲狀桿菌、腸病毒等 [20, 23, 24]。

### 治療與預後

若臨床上遇到一歲以下嬰幼兒敗血症，合併有腹瀉、皮膚膿疱、白血球低下，應該把上海熱列入鑑別診斷，因此需加上抗綠膿桿菌抗生素作經驗性治療。回溯性文獻指出，起初不適當抗生素使用，會增加死亡的風險 [12]，其他與致死相關的因子包含白血球低下、低血鈉、與敗血性休克 [12,15]；死亡率報告有高達一成至五成以上 [3,5,12,22]。因此這類病人一般都需要加護病房照護，輸液維持血管內容積，使用升壓劑維持血

壓，並在不穩定的病人及早插管維持呼吸道。與院內感染的綠膿桿菌菌株相比，社區感染的菌株通常比較沒有抗藥性，以國內某醫院的回溯研究顯示 gentamicin、piperacillin、ceftazidime、ciprofloxacin 都有 86% 以上敏感性，amikacin 與 imipenem 有 100% 敏感性 [12]；

常見的併發症有壞死性腸炎 (necrotizing enterocolitis)、腸穿孔、闌尾膿瘍、與嚴重壞死性膿瘡 [3,5]。一般都需要及時手術介入清創，因此在腸子壞死需廣泛性腸子切除後，會有短腸症的後遺症；在嚴重壞死性膿瘡需大面積清創後，需要進行皮瓣移植；少數併發腦膜炎個案有阻塞性水腦需放置腦室外引流或腦室腹腔分流術。

### 感染管制與預防措施

綠膿桿菌經常存在於土壤、腐化有機物、水源等地，因此若有戶外活動接觸，需要適當清潔與洗手。在潮溼環境如水槽、蓮蓬頭、浴缸也可分離出綠膿桿菌 [19]，所以定期清掃潮溼環境有其必要。一個台灣早期研究發現，88 件市售瓶裝礦泉水中有 4 件有綠膿桿菌染污 [25]。近幾年也有衛生局抽查加水站的水質檢驗有綠膿桿菌染污，因此對於飲用水，還是要經過煮沸後再飲用。對於泡奶粉的水溫，世界衛生組織也建議使用 70℃ 以上的水溫沖泡，泡好的奶水也要在

一兩小時內餵食完畢，減少細菌感染機會。另外許多感染上海熱或細菌性腸炎嬰幼兒的家長表示都有使用熟食、煮沸飲用水，因此問題有可能發生在準備食物或奶水時發生染污，所以準備食物、奶水時，也要注意手部衛生，常常洗手，才能進一步降低感染風險。

## 結語

社區型感染綠膿桿菌腸炎併敗血症在台灣並不少見，病程進展也相當快，早期發現及早適當治療，才可以減少併發症與後遺症。未來，除了年齡以外，能否找出其他危險因子，幫助醫師及早鑑別出可能病患；以及找出可能的感染源，做適當清潔與防護，才能減少日後的感染。

## 參考文獻

- Rojas A, Palacios-Baena ZR, López-Cortés LE, et al: Rates, predictors and mortality of community-onset bloodstream infections due to *Pseudomonas aeruginosa*: systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2019; 25: 964-70.
- Dold H: On pyocyanus sepsis and intestinal infections in Shanghai due to Bacillus pyocyanus. Chin Med J 1918; 32: 435.
- Chuang CH, Wang YH, Chang HJ, et al: Shanghai fever: a distinct *Pseudomonas aeruginosa* enteric disease. Gut 2014; 63: 736-43.
- Colomba C, Scalisi M, Ciacio V, et al: Shanghai fever: Not only an asian disease. pathogens 2022; 11:1306.
- Wong SN, Tam AY, Yung RW, et al: Pseudomonas septicaemia in apparently healthy children. Acta Paediatr Scand 1991; 80: 515-20.
- Hendricks MK, Senekal M: Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* infection in an infant. Ann Trop Paediatr 1996; 16: 203-6.
- Penteado FD, Bain V, Durigon GS, et al: Shanghai fever in a healthy infant: First report in South America. Pediatr Infect Dis J 2018; 37: e278-e9.
- Ahmed M, Save SU, Preethi T, et al: Shanghai fever: An uncommon manifestation of a common superbug. Indian J Pediatr 2016; 83: 1013-4.
- Tabarani C, Baker CJ: Pseudomonas aeruginosa Early-onset neonatal sepsis: Could maternal healthcare occupation be a risk factor? Pediatr Infect Dis J 2022; 41: 854-6.
- Tan TL, Tan-Loh J, Chiew SC, et al: Risk factors and outcome of community onset *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in two Malaysian district specialist hospitals. Med J Malaysia 2021; 76: 820-7.
- Horino T, Miyata T, Inoue M, et al: Shanghai fever, a fatal enteric illness, in an adult patient with neutropenia caused by treatment-related myelodysplastic syndrome: a case report. Surg Case Rep 2022; 8: 69.
- Huang YC, Lin TY, Wang CH: Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in previously healthy infants and children: analysis of forty-three episodes. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 1049-52.
- Speirs CF, Selwyn S, Nicholson DN: Hypogammaglobulinaemia presenting as *Pseudomonas* septicaemia. Lancet 1963; 2: 710-2.
- Wuyts L, Wojciechowski M, Maes P, et al: Juvenile ecthyma gangrenosum caused by *Pseudomonas aeruginosa* revealing an underlying neutropenia: case report and review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019; 33: 781-5.
- Cheong HS, Kang CI, Wi YM, et al: Clinical significance and predictors of community-onset *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. Am J Med 2008; 121: 709-14.
- Chuang CH, Janapatla RP, Wang YH, et al: *Pseudomonas aeruginosa*-associated diarrheal diseases in children. Pediatr Infect Dis J 2017; 36: 1119-23.
- Parkins MD, Gregson DB, Pitout JD, et al: Population-based study of the epidemiology and the risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. Infection 2010; 38: 25-32.
- Ortí A, Escrig R, Pérez-Tamarit D, et al: *Pseudomonas aeruginosa* infection in a previously healthy infant. Clin Pediatr (Phila) 2002; 41: 525-8.

19. Vochem M, Vogt M, Döring G: Sepsis in a newborn due to *Pseudomonas aeruginosa* from a contaminated tub bath. *N Engl J Med* 2001; 345: 378-9.
20. Chusid MJ, Hillmann SM: Community-acquired *Pseudomonas* sepsis in previously healthy infants. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 681-4.
21. Rusin PA, Rose JB, Haas CN, et al: Risk assessment of opportunistic bacterial pathogens in drinking water. *Rev Environ Contam Toxicol* 1997; 152: 57-83.
22. He SJ, Jin YM, Huang AR, et al: Clinical analysis of community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* septic shock. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2008; 46: 333-9.
23. Wu BY, Peng CT, Tsai CH, et al: Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and sepsis in previously healthy infants. *Acta Paediatr Taiwan* 1999; 40: 233-6.
24. Orchard PJ, Moffet HL, Hafez GR, et al: *Pseudomonas* sepsis simulating acute promyelocytic leukemia. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 66-8.
25. Tsai GJ, Yu SC: Microbiological evaluation of bottled uncarbonated mineral water in Taiwan. *Int J Food Microbiol* 1997; 37: 137-43.

# Shanghai Fever Community Acquired *Pseudomonas aeruginosa* Enteritis and Sepsis

Chih-Ho Chen<sup>1</sup>, Cheng-Hsun Chiu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Pediatric Infectious Diseases, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung;

<sup>2</sup>Division of Pediatric Infectious Diseases, Chang Gung Memorial Hospital,

Chang Gung University College of Medicine, Taoyuan, Taiwan

Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* enteritis and sepsis, originally called as "Shanghai fever," has been reported in Southeast Asia and worldwide. Infants are the most frequently reported group, and they usually do not have any underlying diseases. Initially, the symptoms may be nonspecific, such as fever, vomiting, diarrhea, and decreased activity. If not treated early, the condition quickly deteriorates to septicemia, necrotizing enteritis, and ecthyma gangrenosum. Improper treatment can lead to significant complications and high mortality rates. Thus, in infants under the age of one year with septicemia accompanied by diarrhea, pustules, and leukopenia, the empirical use of anti-*Pseudomonas* antibiotics, aggressive fluid resuscitation, inotropic agent administration, and attention to possible complications, such as intestinal necrosis, intestinal perforation, and skin necrosis, are necessary. Early surgical intervention is necessary to improve patient survival rates. Although most patients do not have underlying diseases, it is necessary to examine the possible etiologies of neutropenia and hypogammaglobulinemia. In the future, the identification of additional risk factors and possible sources of infection will help further improve the effectiveness of treatment.

Keywords: Shanghai fever, community-acquired infection, *Pseudomonas aeruginosa*, enteritis, sepsis, infants



# 罕見念珠菌感染之概況（下）

陳玉蓮 林巧梅 曾國鋆 謝禮雲 羅秀容

國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所 台灣黴菌實驗中心

## 前 言

長久以來，黴菌感染大都以白色念珠菌 (*Candida albicans*) 為最常見的致病菌種，其次是光滑念珠菌 (*Candida glabrata*)、近平滑念珠菌 (*Candida parapsilosis*)、熱帶念珠菌 (*Candida tropicalis*) 等非白色念珠菌的念珠菌種 (non-*Candida albicans* *Candida* species, NCAC)，但這樣的趨勢在近年已悄悄改變，罕見非白色念珠菌的感染正在持續增加中，這是非常需要注意的現象。

## 罕見非白色念珠菌之感染、 治療及抗藥性

在上一期的「罕見念珠菌感染之概況（上）」中，已介紹了 8 株致病比例較高的罕見非白色念珠菌 -*Candida kefyr*、*Candida rugosa*、*Candida inconspicua*、*Candida lusitaniae*、*Candida lipolytica*、

*Candida famata*、*Candida pararugosa* 及 *Candida norvegensis*，本篇將繼續根據 Kumar 等人發表於 2022 年，檢索 2011 到 2021 年間美國國家衛生研究院文獻資料庫 (NIH, PubMed) 所收集的有關罕見非白色念珠菌感染的相關文獻，介紹另外 8 株罕見非白色念珠菌 -*Candida guilliermondii*、*Candida africana*、*Candida nivariensis*、*Candida bracarensis*、*Candida blankii*、*Candida intermedia*、*Candida pelliculosa* 及 *Candida pulcherrima* [1]，就其感染症狀、治療方式以及抗藥性狀況加以一一說明，希望對罕見非白色念珠菌種所造成的病症，提供明確而有利的指引。

另外，雖然一些菌株目前已不屬於念珠菌屬 [2]，因為臨床上，念珠菌屬很容易與致病關係扣合，所以，仍然有許多相關文獻以念珠菌屬舊名發表，因此，本篇仍以念珠菌屬舊名敘述，新規則下的新命名，則標註在子標題後方的括號中。

## 一、*Candida guilliermondii* (新命名：*Meyerozyma guilliermondii*)

*Candida guilliermondii* 是一種鮮少從臨床檢體中分離及報導的黴菌病原體。其致死率非常低，為伺機性感染的病原體，常見於癌症患者。*Candida guilliermondii* 已知是由數個物種組成的複合體，稱之為 *C. guilliermondii* 複合體 (*C. guilliermondii* complex)，其中有三種已被報導為人類病原體：*C. guilliermondii sensu stricto* [別名：*Meyerozyma guilliermondii* 為有性型 (teleomorph form)]、*C. fermentati* (別名：*M. caribbica* 為有性型) 以及 *C. carpophila*。

Laura Judith 等人在 2017 年發表的相關研究中指出，22 名罹患 *C. guilliermondii* 複合體 [*C. guilliermondii* (n = 17) 和 *C. fermentati* (n = 5)] 的患者對氟康唑 (fluconazole) 以及棘白菌素類 (echinocandins) 的敏感性降低。同時也發現，與感染白色念珠菌的患者相比，感染 *C. guilliermondii* 的患者在出現念珠菌血症症狀時，均未出現感染性休克或嚴重敗血症。另外也觀察到 *C. guilliermondii* 在加護病房住院期間的發生率較小 (12.5%)，反倒是 22 名患者中有 6 名 (27.3%) 患者是門診病人 [3]。

值得一提的是，2013 年台灣陳宜君醫師團隊分析了從 2001-2010 年間，在國立臺灣大學附設醫院所收集到的 52 例感染 *C. guilliermondii* 複合體的檢體，其中 47 例為 *C.*

*guilliermondii* (90%)，5 例為 *C. fermentati* (10%)，從血液培養出的分離株總計是 42 例 (81%)，而 *C. guilliermondii* [47 人中的 40 人 (85%)] 比 *C. fermentati* [5 人中的 2 人 (40%)] 更常於血液感染中分離出來。分析 *C. guilliermondii* 和 *C. fermentati* 的感染患者其 30 天死亡率，分別為 45% 和 60%。抗黴菌藥物敏感性測試的結果顯示，47 例 *C. guilliermondii* 分離株中，98%、100% 及 98% 分別對卡泊芬淨 (caspofungin)、米卡芬淨 (micafungin) 及助黴飛 (anidulafungin) 具有敏感性，而且幾乎所有 (96%-100%) *C. guilliermondii* 分離株對其他抗黴菌藥物的流行病學臨界值 [epidemiological cut-off values (ECV)] 與野生型 (wild-type) 相同。另外也指出，由於沒有針對 *C. fermentati* 分離株的標準，因此將用於 *C. guilliermondii* 分離株的抗黴菌藥物敏感性測試標準及流行病學臨界值應用於 *C. fermentati*，也可以得到相同的結果，因此可為 *C. guilliermondii* 複合體的感染症提供了一個有效的治療方向 [4]。

## 二、*Candida africana*

*Candida africana* 起初是在侵入性及外陰陰道念珠菌症 (vulvovaginal candidiasis, VVC) 中發現，為伺機性病原體。於 1995 年首次被描述為非典型厚膜孢子陰性白色念珠菌菌株，隨後根據其生化、形態學和生理學特

徵，始被定義為不同於典型白色念珠菌的念珠菌屬物種。以往無法評估 *C. africana* 的盛行率及其在臨床的流行病學，主要是因為沒有有效的表型識別系統加以區分鑑定，然而 2009 年，一項針對義大利南部醫院的臨床檢體及其分離株的研究分析，發現藉由 *Hwp1* 基因定序可以有效區分白色念珠菌、*C. africana* 以及 *C. dubliniensis* [5]。

有關 *C. africana* 感染的病例報告大多來自非洲大陸，以安哥拉和馬達加斯加最多，可能與熱帶及亞熱帶氣候和高溫有關。據報導，87.6% 的該物種感染來自南非患者的生殖器樣本，而且以 18-35 歲年齡層感染率較高，免疫功能低下、頻繁的性活動、口服避孕藥的使用及懷孕都可能是感染原因。整體來說，在非洲 *C. africana* 陰道感染的盛行率 (1.9%) 相近於印度 (1.4%)、土耳其 (0.4%) 及沙特阿拉伯 (0.3%)，較低於伊朗 (3.2%~8.4%)、中國 (6.3%) 和英國 (5.9%)。在治療方面，*Candida africana* 對大多數的抗黴菌藥物仍具高度敏感性，但有報導指出已有對弗路欣 (flucytosine)、伏立康唑 (voriconazole) 以及特比奈芬 (terbinafine) 具抗藥性的分離株出現 [6]。

### 三、*Candida nivariensis* (新命名：*Nakaseomyces nivariensis*)

*Candida nivariensis* 因其在系統

發育上與光滑念珠菌相近，因而和光滑念珠菌以及 *C. bracarensis* 合併稱為光滑念珠菌複合體 (*C. glabrata* complex)。在 2005 年首次發表了 *C. nivariensis* 的 DNA 序列之後，已經有許多 *C. nivariensis* 從 *C. glabrata* 的樣品中分離出來的例子。

儘管如此，許多國家仍然尚未鑑定出 *C. nivariensis*。然而，在英國，感染 *C. nivariensis* 的菌血症患者接受氟康唑的治療之下，失敗率節節上升，因此針對 *Nakaseomyces* 分支群，尤其是 *C. nivariensis*，臨床端需要快速且精確的鑑定方式，來決定是否適合使用氟康唑治療。目前為止，MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight) 質譜儀是鑑定光滑念珠菌複合體較符合效益的方法。另外，在間隔轉錄區 (Internal transcribed spacer, ITS) 設計專一性引子，利用高解析度融解曲線 (high-resolution melting curve) 法，其鑑定結果和 DNA 定序的結果一致。

和白色念珠菌相比，*Candida nivariensis* 具有更高的毒力性以及抗黴菌藥物之抗藥性。2013 年在西班牙半島，一名 81 歲男性患者在接受手術後因 *C. nivariensis* 感染造成腸道瘻管，一開始接受氟康唑的治療無效，然而，隨著血液培養分離出 *C. nivariensis*，醫療團隊改以靜脈注射給予卡泊芬淨兩周，最後成功治療了該名患者，此為第一例 *C. nivariensis* 感染造成念珠菌血症的報導 [7]。另

一篇在波蘭 2019 年的研究顯示，24 株 *C. nivariensis* 分離株當中，22 株對伊曲康唑 (itraconazole) 具抗藥性，12 株對泊沙康唑 (posaconazole) 具抗藥性、20 株對伏立康唑具敏感性的菌株對氟康唑均具有抗藥性[8]。在 2020 年中國研究團隊發表的一篇回溯性研究 (2003-2016 年) 中，針對罹患外陰陰道念珠菌症的 9 位病患分離出的 *C. nivariensis* 分離株，分析抗黴菌藥物：卡泊芬淨、氟康唑、伊曲康唑以及兩性黴素 B (amphotericin B) 對其分離菌株的平均最低抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC)，結果顯示相較於白色念珠菌，*Candida nivariensis* 的最低抑菌濃度較高，並且 *C. nivariensis* 分離菌株之抗藥性基因 (*ERG11*、*CDR1* 及 *CDR2*) 及毒力性基因 (*YPS1*、*AWP3* 及 *EPA1*) 的表現較光滑念珠菌高 [9]。在孟買德里，4 位感染 *C. nivariensis* 之外陰陰道念珠菌症病患，其分離菌株對氟康唑具抗藥性，而對伏立康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、艾沙康唑 (isavuconazole)、兩性黴素 B 以及棘白菌素類等抗黴菌藥物具有感受性。無獨有偶地，在伊朗，來自念珠菌血症分離鑑定出之 4 株 *C. nivariensis* (全部共 213 株光滑念珠菌複合體之臨床菌株)，對兩性黴素 B、氟康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、伏立康唑、助黴飛以及米卡芬淨等抗黴菌藥物均具有感受性 [10]。最後，以腺蟲作為感染模式的實驗結果顯示兩性黴素 B 及

唑類 (azole) 藥物可以有效去除光滑念珠菌和 *C. bracarensis* 的感染，而棘白菌素類藥物則更有效地對抗 *C. nivariensis* 的感染 [11]。

#### 四、*Candida bracarensis* (新命名：*Nakaseomyces bracarensis*)

始於 2006 年在布拉加 (葡萄牙) 進行的念珠菌物種流行病學研究中被命名。因其在系統發育上與光滑念珠菌相近，因而和光滑念珠菌以及 *C. nivariensis* 合併稱為光滑念珠菌複合體。臨床上，準確識別 *C. bracarensis* 和 *C. nivariensis* 很重要，但目前仍缺乏 *C. bracarensis* 流行病學或毒力因子等相關資訊。

已有報導指出 *C. bracarensis* 和 *C. nivariensis* 同為外陰陰道念珠菌症的病原體，皆可在陰道拭子或有症狀的孕婦中分離出菌株，因此從陰道採集鑑定為光滑念珠菌的分離株也被回溯性地重新檢測，結果發現 301 例被認為是光滑念珠菌的菌株中，293 株 (97.34%) 被確認是光滑念珠菌，7 株 (2.33%) 經過定序被重新鑑定為 *C. nivariensis*，1 株 (0.33%) 則是 *C. bracarensis*，且此 *C. bracarensis* 分離株對耐斯菌素 (nystatin) 及唑類等藥物具敏感性 [12]。

在區別鑑定光滑念珠菌複合體時，初步的表型鑑定可用 CHROMagar *Candida* medium 或 API *Candida* system，更進一步可用高效能液相層析法 (denaturing high-



performance liquid chromatography; dHPLC)、核糖體 DNA 區域定序 [13]、melting peak and melting curve analysis of the internally transcribed spacer region 2 fragment (ITS2-MCA) [14]、高解析度融解曲線 [15] 及 three species-specific single-plex PCR [13] 等鑑定技術。另外，*RPL31* 基因定序也可有效區分光滑念珠菌、*C. bracarensis* 和 *C. nivariensis* [16]。

在英國一項歷經 15 年 (2002-2016) 的研究中，總共收集了 31,964 株分離株，涵蓋了 94 種不同的酵母菌種，其中 2004 株 (4.7%) 為 82 種不常見的酵母菌種，分析其抗黴菌藥物敏感性測試指出，*Candida bracarensis* (<0.1%) 對兩性黴素 B、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑以及助黴飛還沒有抗藥性菌株出現 [17]。2017 年在阿根廷發表的研究，其分析了 122 株光滑念珠菌複合體 (其中 5 株是 *C. nivariensis*，3 株是 *C. bracarensis*) 對棘白菌素的臨床抗藥性，發現所有 *C. bracarensis* 和 *C. nivariensis* 分離株對棘白菌素的最低抑菌濃度數值都是低的 [18]。另外，在 2015 年 Moreira 等人評估 *C. bracarensis* 形成生物膜、產生水解酶 (蛋白酶、磷脂酶和溶血素) 的能力及其對兩性黴素 B 和氟康唑的敏感性，首次證明了 *C. bracarensis* 菌株能夠形成生物膜並具有蛋白酶和溶血活性。此外，儘管懸浮細胞 (planktonic cells) 表現出抗黴菌敏感性，但兩性

黴素 B 和氟康唑無法抑制生物膜形成並根除預先形成的生物膜，因此 *C. bracarensis* 菌株形成生物膜的能力被認為是重要的毒力因子 [19]。

## 五、*Candida blankii*

1968 年，Buckley 和 van Uden 在加拿大受感染的水貂中發現 *C. blankii*，為表彰其鑑定者 Blank 博士因而命名為 *C. blankii* [20]。以往 *C. blankii* 被認為是非致病菌。然而，2015 年，阿根廷一名 14 歲罹患囊狀纖維化症 (cystic fibrosis) 男性患者的支氣管中被分離鑑定出 *C. blankii*，並且引起血液感染，此為人類感染 *C. blankii* 的第一個病例。該名病患到院時有肺炎、肺部功能惡化以及營養不良的情形。以分離出的 *C. blankii* 分離株進行的藥物感受性實驗顯示，兩性黴素 B、氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、助黴飛以及卡泊芬淨的最低抑菌濃度皆很低 (小於 0.13 毫克 / 公升)。在接受伊曲康唑的治療後，該名病患在數月之後痊癒 [21]。2020 年，在印度的一間小兒醫院爆發一起嚴重的院內感染，在當中 9 位新生兒的血液樣本培養並鑑定出具多重抗藥性的 *C. blankii*，其中四位新生兒最終不治。後續分析其藥物感受性，結果指出其分離株對氟康唑 (8 毫克 / 公升) 和助黴飛 (2 毫克 / 公升) 的平均最低抑菌濃度數值皆增加，基因定序結果顯示，葡聚糖合成酵素及 *FSK1* 基因發生突變，因此推

測其具有高度「獲得抗藥性發展」的機會 [22]。另外，2021 年的一篇病例報告，報導了一位感染心內膜炎的成年免疫不全病患，其血液分離出 *C. blankii*，此為第一例成人感染 *C. blankii* 的病例。目前針對此伺機性感染，雖然沒有官方治療指南，但該名病患在多烯類 (polyene) 及棘白菌素類藥物的合併治療下痊癒，顯示此治療方式是可行的 [23]。2015 年一篇在越南海岸區域探討海洋黴菌多樣性的研究指出，利用間隔轉錄區定序發現越南沿海的黴菌分佈是由 70 多種以上的黴菌所組成的生態系統，更令人感到意外的是，擁有 15 株菌株的 *C. blankii*，是含量最豐富的菌種，涵蓋範圍包含了整個越南海洋棲息地表面 [24]。

## 六、*Candida intermedia*

在亞洲，*Candida intermedia* 的感染報導以血液感染最為常見。第一例為 2011 年日本埼玉縣紅十字醫院所發表，一名 65 歲中國男性糖尿病患者，因有咳血、發燒和呼吸困難等症狀而就醫，在使用抗生素治療之下，該病患的症狀卻更加惡化嚴重，需要使用呼吸輔助器。在其血液中培養出黴菌，起初以生化生理檢測試劑 (API ID32C) 判定為隱球菌 (*Cryptococcus humicola*)，因為不符合臨床特徵，隨後利用分子生物技術，以 DNA D1/D2 區域序列鑑定為 *C. intermedia*。隨著鑑定結果出爐，

醫院改以氟康唑治療，該名病患反應良好，最終康復出院 [25]。在伊朗，由於念珠菌症在該國造成嚴重的感染問題，因此特別注重在加護病房引起念珠菌血症的罕見念珠菌種的監測，在 2017 年德黑蘭兒童醫院的一篇研究顯示，除了常見的白色念珠菌 (57.1%) 和近平滑念珠菌 (24.4%) 以外，*Candida orthopsilosis*、光滑念珠菌、*C. dubliniensis*、*C. lusitaniae*、*C. kefyr* 以及 *C. intermedia* 所造成的感染約佔 11%，整體死亡率為 42.5%，此為伊朗在兒童念珠菌血症的第一篇前瞻性研究 [26]。在卡塔，一名 14 個月患有黴菌性菌血症男嬰的血液樣品中，利用分子技術和 MALDI-TOF 質譜儀鑑定為 *C. intermedia*，其對兩性黴素 B 感受性實驗的結果顯示最低抑菌濃度為 0.125 毫克 / 公升，病患接受兩性黴素 B 的治療下康復 [27]。除此之外，2016 年在伊朗，從外陰陰道分離出 82 株分離菌株，以常規黴菌學方法鑑定，並分析其與磷脂酶和蛋白酶的關聯性，發現 *C. intermedia* 分離株具有較高的蛋白酶活性 [28]。除此之外，來自埃及艾斯尤特大學農學院的一篇研究顯示，利用 D1/D2 定序分析，也可以在環境土壤中檢測到 *C. intermedia* [29]。

## 七、*Candida pelliculosa* (新命名： *Wickerhamomyces anomalus*)

*Candida pelliculosa* 一直以來被廣泛應用在白酒、葡萄酒、醬油、

醋、麵包等發酵食品，添加食物的風味並且增加保存期限。

2017年 *C. pelliculosa* 於西班牙市民廣場的鴿子糞便中被分離鑑定出來，有公共衛生的疑慮 [30]。目前全球各地只有零星幾篇 *C. pelliculosa* 感染人類的例子被報導，其感染常見於免疫功能低下的病患身上，特別是在新生兒加護病房，造成醫院新生兒感染念珠菌血症的爆發。2012-2013年在中國深圳新生兒加護病房爆發兩起 *C. pelliculosa* 感染事件，從 14 位新生兒病患分離出的兩株 *C. pelliculosa* 對氟康唑，伏立康唑，兩性黴素 B，弗路欣皆具有高感受性，隨後所有的病患在接受氟康唑的治療下皆痊癒 [31]。和大部分的念珠菌種一樣，接受廣效型抗黴菌藥物治療之免疫功能低下病患或者長期住院的患者，可能與感染 *C. pelliculosa* 的風險有關聯。*Candida pelliculosa* 感染念珠菌血症的常見症狀為發燒、發紺、呼吸急促、活動力下降以及呼吸暫停，因為沒有特殊性的症狀，建議在照護免疫功能低下患者的醫療院所必須隨時監控罕見念珠菌，以防範突如其來的院內感染事件。利用一般的生化測試方法很難辨別 *C. pelliculosa*、*C. utilis* 和 *C. fabianii*，然而，利用 MALDI-TOF 質譜儀以及分子生物技術可以正確鑑定出 *C. pelliculosa*。南韓在 2015 年爆發一起院內感染事件，一開始，一位在加護病房之多重性創傷患者因感染了 *C. pelliculosa* 而引發念珠菌血

症，接下來的 24 天內，影響到兩間加護病房與兩間一般病房，一共 11 位病患因 *C. pelliculosa* 而感染念珠菌血症。利用隨機增幅多型性 DNA 技術 (randomly amplified polymorphic DNA, RAPD)，顯示這些病患之分離菌株都是同一株，最後，在實施嚴格的潔手步驟、消毒醫療設備以及改善接觸傳染防護措施之後，便沒有新的 *C. pelliculosa* 事件再次發生 [32]。

已經有許多文獻指出 *C. pelliculosa* 能夠產生高度抗菌的黴菌毒素 (mycotoxin)，具有抗微生物的能力。2016 年 Paris 研究團隊在環境 *C. pelliculosa* (菌株：WA40、WA45 和 WA92) 的細胞壁萃取得到黴菌毒素，此黴菌毒素具有抗念珠菌血症白色念珠菌的能力，可被發展用來抑制白色念珠菌，以避免發生菌血症 [33]。另一間實驗室在 *C. pelliculosa* 的培養液中分離出的黴菌毒素，以 MALDI-TOF 質譜儀測出葡聚醣醇素，具有抑制 *C. mesorugosa* 生長的能力，但是對白色念珠菌、近平滑念珠菌以及 *C. krusei* 則沒有作用 [34]。*Candida pelliculosa* 具有高度抗黴菌的能力，可應用在生物科技上，因此，更深入探討的研究是必要的。在利用該菌株發展農業、工業之應用上，其製程與安全性也是很值得被關注。

#### 八、*Candida pulcherrima* (新命名： *Metschnikowia pulcherrima*)

2012 年，Berkenzi 等人在因導管



引起的侵入性黴菌性菌血症的早產新生兒中發現此菌株，透過微生物學和分子分析（例如：間隔轉錄區 ITS 1 和 ITS 4 區域的片段定序）鑑定出此菌株，該患者因氟康唑治療不理想而改用脂質型兩性黴素 B（5 毫克 / 公斤 / 天）才痊癒 [35]。而後在 2016 年又有病例發表，一名患有呼吸窘迫症候群的早產新生兒，使用兩性黴素 B 及米卡芬淨的合併治療而治癒 [36]。同年，一名因 *C. pulcherrima* 引起的社區感染黴菌性菌血症事件中的 48 歲男性患者，利用 MALDI-TOF 質譜法進行鑑定感染源並使用氟康唑治療而得到不錯的治療成效 [37]。另外，在 2012-2017 年的相應研究中，收集 50 位因不同病因而住院的患者，其平均年齡為 58.96 歲，54% 為女性，分析分離出的念珠菌菌株，以白色念珠菌 (18/50; 36%) 為主，其他的非白色念珠菌的念珠菌種中 *C. pulcherrima* 佔 2% (1/50)，測試其抗黴菌藥物感受性發現大於 90% 的菌株對兩性黴素 B、伏立康唑以及棘白菌素類藥物仍具敏感性 [38]。2016 年也有文獻報導，收集自 107 位感染黴菌性菌血症病人的 109 株菌株中，59 例為非白色念珠菌的念珠菌種，其中有一例為 *C. pulcherrima*，而且 8.5% 的非白色念珠菌的念珠菌種對氟康唑具抗藥性 [39]。

2009 年，Türkel 等人對 *C. pulcherrima* 的抗菌活性進行了檢測，結果發現 *C. pulcherrima* 因為會產生

抗菌色素 - 紅色色素 (pulcherrimin)，因此對人類病原體大腸桿菌、白色念珠菌、近平滑念珠菌、*C. krusei* 及 *Trichosporon mucoides* 具有強烈的拮抗活性 [40]。

## 結 論

統計 1999 到 2018 年台灣黴菌抗藥性監測計畫中，收集自台灣各地區醫院的 6,227 株致病念珠菌菌株，綜合分析「罕見念珠菌感染之概況（上）及（下）」所介紹的 16 株罕見念珠菌菌株所佔總株數的比例，以 *C. guilliermondii* (0.55%)、*C. lusitaniae* (0.37%)、*C. norvegensis* (0.13%) 以及 *C. nivariensis* (0.13%) 為數最多，再者為 *C. famata* (0.08%)、*C. intermedia* (0.06%)、*C. rugosa* (0.05%)、*C. pararugosa* (0.02%)、*C. pelliculosa* (0.02%)、*C. lipolytica* (0.02%)，其他菌種如：*C. kefyri*、*C. inconspicua*、*C. africana*、*C. blankii* 及 *C. pulcherrima* 在收案期間沒有檢測出來。另外，*Candida bracarensis* 正在建立標準檢驗流程，因此目前 *C. bracarensis* 的盛行率尚待分析。此數據與 Kumar 等人發表於 2022 年，分析從 2011 到 2021 年的美國國家衛生研究院文獻資料庫中全球的罕見念珠菌菌株比例相較之下，台灣在地流行的罕見念珠菌菌株類型是有其獨特性的。

目前大多數罕見念珠菌缺乏正式的臨床鑑定方式，對於其抗黴菌藥物



的特性也不是很明瞭。在缺乏臨床資料下，錯誤的診斷、或是鑑定錯誤的狀況仍然層出不窮。有鑑於此，在罕見念珠菌種所造成的感染威脅中，如何正確的鑑定以及有效的治療是目前所要面臨的一大課題。由於新興的念珠菌種仍持續不斷地出現，因此定期監測並了解其發生頻率、地理分佈和對藥物的感受性是必要的。面對各種念珠菌種的瞬息變化，科學界和臨床界必須共同攜手合作，致力於發展出精準且有效率的鑑定方法，並且更進一步地改善其治療方針，以便在面對突如其來的大規模傳染疾病之下，能夠及時因應。

## 參考文獻

- Kumar S, Kumar A, Roudbary M, et al: Overview on the Infections Related to Rare *Candida* Species. *Pathogens* 2022;11:963-1007.
- Borman AM, Johnson EM: Name changes for fungi of medical importance, 2018 to 2019. *J Clin Microbiol* 2021;59:e01811-20.
- Marcos-Zambrano LJ, Puig-Asensio M, Pérez-García F, et al: *Candida guilliermondii* Complex is characterized by high antifungal resistance but low mortality in 22 cases of Candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e00099-17.
- Chen CY, Huang SY, Tang JL, et al: Clinical features of patients with infections caused by *Candida guilliermondii* and *Candida fermentati* and antifungal susceptibility of the isolates at a medical centre in Taiwan, 2001-10. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2632-5.
- Romeo O, Criseo G: Molecular epidemiology of *Candida albicans* and its closely related yeasts *Candida dubliniensis* and *Candida africana*. *J Clin Microbiol* 2009;47:212-4.
- Romeo O, Criseo G: *Candida africana* and its closest relatives. *Mycoses* 2011;54:475-86.
- López-Soria LM, Bereciartua E, Santamaría M, et al: Primer caso de fungemia asociada a catéter por *Candida nivariensis* en la Península Ibérica [First case report of catheter-related fungemia by *Candida nivariensis* in the Iberian Peninsula]. *Rev Iberoam Micol* 2013;30:69-71.
- Sikora M, Kuthan R, Piskorska-Malolepsza K, et al: Prevalence and antifungal susceptibility of the emerging fungal species, *Candida nivariensis*, Isolated in a teaching hospital in Poland. *Pol J Microbiol* 2019;68:303-8.
- Shi Y, Zhu Y, Fan S, et al: Clinical characteristics and antifungal susceptibility of *Candida nivariensis* from vulvovaginal Candidiasis. *Gynecol Obstet Invest* 2020;85:88-93.
- Arastehfar A, Daneshnia F, Salehi MR, et al: Molecular characterization and antifungal susceptibility testing of *Candida nivariensis* from blood samples - an Iranian multicentre study and a review of the literature. *J Med Microbiol* 2019;68:770-7.
- Treviño-Rangel RJ, Espinosa-Pérez JF, Villanueva-Lozano H, et al: First report of *Candida bracarensis* in Mexico: hydrolytic enzymes and antifungal susceptibility pattern. *Folia Microbiol (Praha)* 2018; 63:517-23.
- Li J, Shan Y, Fan S, et al: Prevalence of *Candida nivariensis* and *Candida bracarensis* in vulvovaginal Candidiasis. *Mycopathologia* 2014;178:279-83.
- Małek M, Mrowiec P, Klesiewicz K, et al: Prevalence of human pathogens of the clade Nakaseomyces in a culture collection-the first report on *Candida bracarensis* in Poland. *Folia Microbiol (Praha)* 2019;64:307-12.
- Decat E, Van Mechelen E, Saerens B, et al: Rapid and accurate identification of isolates of *Candida* species by melting peak and melting curve analysis of the internally transcribed spacer region 2 fragment (ITS2-MCA). *Res Microbiol* 2013;164:110-7.
- Cai S, Xu J, Shao Y, et al: Rapid identification of the *Candida glabrata* species complex by high-resolution melting curve analysis. *J Clin Lab Anal* 2020;34:e23226.
- Enache-Angoulvant A, Guitard J, Grenouillet F, et al: Rapid discrimination between *Candida glabrata*, *Candida nivariensis*, and *Candida bracarensis* by use of a singleplex PCR. *J Clin Microbiol* 2011;49: 3375-9.
- Borman AM, Muller J, Walsh-Quantick J, et al: Fluconazole resistance in isolates of uncommon

- pathogenic yeast species from the United Kingdom. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63:e00211-19.
18. Morales-López S, Dudiuk C, Vivot W, et al: Phenotypic and molecular evaluation of echinocandin susceptibility of *Candida glabrata*, *Candida bracarensis*, and *Candida nivariensis* Strains Isolated during 30 Years in Argentina. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e00170-17.
  19. Moreira A, Silva S, Botelho C, et al: *Candida bracarensis*: Evaluation of virulence factors and its tolerance to amphotericin B and fluconazole. *mycopathologia* 2015;180:305-15.
  20. Buckley HR, van Uden N: Five new *Candida* species. *Mycopathologia* 1968;36:257-66.
  21. Nobrega de Almeida J Jr, Campos SV, Thomaz DY, et al: *Candida blankii*: an emergent opportunistic yeast with reduced susceptibility to antifungals. *Emerg Microbes Infect* 2018;7:24.
  22. Chowdhary A, Stielow JB, Upadhyaya G, et al: *Candida blankii*: an emerging yeast in an outbreak of fungaemia in neonates in Delhi, India. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:648.e5-8.
  23. Kollu VS, Kalagara PK, Islam S, et al: A report of *Candida blankii* fungemia and possible endocarditis in an immunocompetent individual and the review of literature. *Cureus* 2021;13(5):e14945.
  24. Pham TT, Dinh KV, Nguyen VD: Biodiversity and enzyme activity of marine fungi with 28 new records from the tropical coastal ecosystems in Vietnam. *Mycobiology* 2021;49:559-81.
  25. Hasejima N, Kamei K, Matsubayashi M, et al: The first case of bloodstream infection by *Candida intermedia* in Japan: the importance of molecular identification. *J Infect Chemother* 2011;17:555-8.
  26. Charsizadeh A, Mirhendi H, Nikmanesh B, et al: Microbial epidemiology of *Candida*emia in neonatal and paediatric intensive care units at the Children's Medical Center, Tehran. *Mycoses* 2018;61:22-9.
  27. Taj-Aldeen SJ, AbdulWahab A, Kolecka A, et al: Uncommon opportunistic yeast bloodstream infections from Qatar. *Med Mycol* 2014;52:552-6.
  28. Shirkhani S, Sepahvand A, Mirzaee M, et al: Phospholipase and proteinase activities of *Candida* spp. isolates from vulvovaginitis in Iran. *J Mycol Med* 2016;26:255-60.
  29. El-Latif Hesham A, Gupta VK, Singh BP: Use of PCR-denaturing gradient gel electrophoresis for the discrimination of *Candida* species isolated from natural habitats. *Microb Pathog* 2018;120:19-22.
  30. Rosario Medina I, Román Fuentes L, Batista Arteaga M, et al: Pigeons and their droppings as reservoirs of *Candida* and other zoonotic yeasts. *Rev Iberoam Micol* 2017;34:211-4.
  31. Yang Y, Wu W, Ding L, et al: Two different clones of *Candida pelliculosa* bloodstream infection in a tertiary neonatal intensive care unit. *J Infect Dev Ctries* 2021;15:870-6.
  32. Jung J, Moon YS, Yoo JA, et al: Investigation of a nosocomial outbreak of fungemia caused by *Candida pelliculosa* (*Pichia anomala*) in a Korean tertiary care center. *J Microbiol Immunol Infect* 2018;51:794-801.
  33. Paris AP, Persel C, Serafin CF, et al: Susceptibility of *Candida albicans* isolated from blood to wickerhamomyces anomalous Mycocins. *Curr Microbiol* 2016;73:878-84.
  34. Tay ST, Lim SL, Tan HW: Growth inhibition of *Candida* species by Wickerhamomyces anomalous mycocin and a lactone compound of Aureobasidium pullulans. *BMC Complement Altern Med* 2014;14:439.
  35. Bereczki L, Bartha N, Kocsubé S, et al: Fungaemia caused by *Candida pulcherrima*. *Med Mycol* 2012; 50:522-4.
  36. Mpakosi A, Siopi M, Falaina V, et al: Successful therapy of *Candida pulcherrima* fungemia in a premature newborn with liposomal amphotericin B and micafungin. *Med Mycol Case Rep* 2016;12:24-7.
  37. Deconinck L, Meybeck A, Pradier M, et al: Community acquired fungemia caused by *Candida pulcherrima*: diagnostic contribution of MALDI-TOF mass spectrometry. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016;15:14.
  38. Önal U, Metin DY, Karaca C, et al: Retrospective evaluation of candidemic patients among general surgery department in a tertiary care university hospital. *Turk J Surg* 2019;35:210-3.
  39. Marín Martínez EM, Aller García AI, Martín-Mazuelos E: Epidemiología, factores de riesgo y sensibilidad in vitro en candidemias por especies diferentes de *Candida albicans* [Epidemiology, risk factors and in vitro susceptibility in *Candida*emia due to non-*Candida albicans* species]. *Rev Iberoam Micol* 2016;33:248-52.
  40. Türkel S, Ener B: Isolation and characterization of new *Metschnikowia pulcherrima* strains as producers of the antimicrobial pigment pulcherrimin. *Z Naturforsch C J Biosci* 2009;64:405-10.

# 經皮質類固醇和抗生素治療導致 COVID-19 患者口腔感染多種念珠菌 菌株之觀察性研究

【國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所

蔡德君 / 林巧梅 / 陳玉蓮 / 曾國璽 / 陳盈之 / 羅秀容 摘評】

2019 年，全球爆發大規模嚴重特殊傳染性肺炎 (coronavirus disease 2019; COVID-19) 疫情，至今全球確診病例數仍持續增加中。COVID-19 患者若合併感染細菌和黴菌是造成高死亡率原因之一。其中 COVID-19 患者容易感染黴菌的風險因子包括：住院於重症加護病房、過度使用廣效型抗生素、皮質類固醇治療、各式導管的使用、自身疾病或是免疫缺陷等。然而，以往流行性感冒大流行期間最常見的伺機性黴菌感染症，例如：麴菌病 (Aspergillosis)、毛黴菌病 (Mucormycosis) 和念珠菌病 (Candidiasis)，現在也常見於感染 COVID-19 的患者。

由於感染 COVID-19 未有明確的標準治療方法，COVID-19 患者在藥物副作用、積極性治療、組合式治療甚至是需要抑制免疫系統的長期治療下，導致好發口腔疾病，例如：潰瘍、水皰、壞死性牙齦炎、唾液腺病

變、白斑和紅斑、味覺功能障礙和口腔念珠菌病 (oral candidiasis; OC)。其中口腔念珠菌病可能是由於念珠菌種族群過度定植和侵襲組織而導致，因而造成患者局部疼痛、味覺改變、口腔灼熱感以及呼吸和吞嚥困難，甚至影響患者液體吸收和食物代謝。口腔念珠菌病的病程還可能發展到食道及消化道病變，更甚者還可能侵入並擴散到整個血液，造成全身性感染。

引起口腔念珠菌病以白色念珠菌 (*Candida albicans*) 最常見，但由非白色念珠菌引起的口腔定植和感染的發生率則有增加趨勢。因為有些非白色念珠菌菌種對抗黴菌藥物比較具抗藥性，像是具多重抗藥性的耳念珠菌被報導後，在美國各大洲都有零星個案甚至引發大規模疫情，對全球健康構成嚴重威脅。此外，非白色念珠菌對抗黴菌藥物 - 氟康唑 (fluconazole) 具有的抗藥性也相對常見，例如：已被確定為人類致病菌光滑念珠菌

(*Candida glabrata*) 和克魯斯念珠菌 (*Candida krusei*)。因為不同念珠菌種對抗黴菌藥物的敏感性差異很大，因此，混合念珠菌菌株引起的念珠菌病更具重要的臨床意義，這些狀況使得非白色念珠菌引起的感染在臨床治療變得更加艱鉅。本篇研究分析 2021 年 3 月至 2022 年 3 月期間患有口腔念珠菌病的 COVID-19 患者其臨床狀況、念珠菌屬流行分佈以及治療結果，以優化和改進治療 COVID-19 方針。

本研究收集 4133 名 COVID-19 患者資料發現，有 2.90% (n=120) 患者罹患口腔念珠菌病。進一步分析患者年齡與性別發現 49.16% (n=59) 小於 50 歲；21.66% (n=26) 介於 50 至 65 歲；29.16% (n=35) 大於 65 歲，患者平均年齡為  $56.55 \pm 15.56$  歲。在性別方面顯示 53.3% (n=64) 為女性；46.7% (n=56) 為男性。該研究發現多數患者患有多種慢性疾病，糖尿病佔 29.2% (n=35) 居多、其次為高血壓佔 25.8% (n=31) 和心血管疾病佔 21.7% (n=26)。此外，有 14.2% (n=17) 患者則在住院期間觀察到高血糖症現象。根據統計發現 COVID-19 患者最常出現的三大症狀分別為呼吸困難、肌肉痛和發燒，各佔 70%、65.8% 及 55.8%。

臨床 COVID-19 病患合併以 Enoxaparin 或 Remdesivir 治療分別佔 82.5% 和 71.7%。此外，有 8.3% 住重症加護病房之患者，須以侵

入性機械通氣 (invasive mechanical ventilation) 方式照護，平均住院時間  $8.22 \pm 3.95$  天。

口腔念珠菌病是因念珠菌所造成的黴菌感染，臨床感染部位會出現白色或黃色斑點如：口腔表面 (65%)、舌頭 (51.66%)、軟齶 (27.5%)、牙齦 (6.66%)、嘴唇 (3.33%) 和咽部 (0.83%)。其他病徵包括口乾症 (32.5%)、發炎 (21.66%)、舌頭萎縮 (11.66%)、舌頭紅斑 (8.33%) 和咽炎 (0.83%)，平均發病時間為  $2.92 \pm 3.596$  天。

調查口腔念珠菌病患者有漱口及刷牙習慣分別佔 83.33% (n=100) 和 64.16% (n=77)，然而，47.5% (n=57) 患者至少有一顆蛀牙；33.33% (n=40) 有裝戴假牙。由此得知並非所有患者均注意口腔牙齒的健康。此外，有 13.33% (n=16) 的患者是吸煙者。

統合分析 COVID-19 患者易感染黴菌的風險因素，包括使用皮質類固醇、鼻管氧療、氧氣面罩、廣效性抗生素、皮質類固醇噴霧劑、寧司泰定懸液用粉劑、寧司泰定的漱口水和氟康唑治療患者，分別各佔 85% (n=102)、61.66% (n=74)、58.33% (n=70)、55% (n=66)、30% (n=36)、85% (n=102)、11.66% (n=14) 和 1.66% (n=2)。口腔念珠菌住院病患者 85.83% (n=103) 出院時能夠完全康復，但 14.16% (n=17) 患者出院時則無法完全康復。

這項研究顯示其中 39.16%



(n=47) 患者是因感染多種念珠菌菌株 (2 種或多種念珠菌屬) 而引起口腔念珠菌病。從 120 名患者身上總共分離 175 株念珠菌，最常見的念珠菌屬 (*Candida species*) 為白色念珠菌佔 60.57% (n=106)，其次依序為光滑念珠菌佔 17.14% (n=30)、熱帶念珠菌 (*Candida tropicalis*) 佔 11.42% (n=20)、乳酒念珠菌 (*Candida kefyr*) 佔 10.83% (n=13) 和克魯斯念珠菌佔 3.42% (n=6)，以上念珠菌均被診斷為口腔念珠菌病的病原體。

藉由統計分析瞭解蛀牙患者較易被單一念珠菌菌株感染而引起口腔念珠菌病 (OR 2.17, 95% CI 1-4.707,  $p=0.046$ ) 而配戴假牙則較易被多種念珠菌菌株感染而引起口腔念珠菌病 (OR 1.171, 95% CI 0.986-1.391,  $p=0.034$ )。此外，患者接受皮質類固醇 (OR 4.185, 95% CI 1.047-17.714,  $p<0.0001$ )、廣效性抗生素 (OR 4.078, 95% CI 2.238-7.429,  $p=0.028$ )，以及使用吸入性皮質類固醇噴霧劑治療 (OR 2.361, 95% CI 1.63-3.419,  $p<0.0001$ ) 更容易感染多種念珠菌菌株引起口腔念珠菌病。口腔念珠菌病患在出院時能完全康復均是被單一念珠菌屬感染的念珠菌病患者 (OR 3.005, 95% CI 0.912-9.895,  $p=0.049$ )。

由此研究得知，COVID-19 大流行期間，引起口腔念珠菌病之念

珠菌菌種並沒有因此改變，然而 COVID-19 患者因過度使用皮質類固醇和抗生素治療後，罹患多種念珠菌菌株引起的口腔念珠菌病機率卻大幅增加，因此掌握 COVID-19 患者感染口腔念珠菌病的發生與發展，有助於 COVID-19 患者的醫療照護與治療。

**【譯者評】**藉由這項研究，中度至重度 COVID-19 患者因使用皮質類固醇、長期使用廣效性抗生素以及使用吸入性皮質類固醇噴霧劑治療增加感染口腔念珠菌病的機會，且被 2 種或者以上念珠菌種感染的患者，可能需要更長的治療時間，也不易治癒。由於口腔念珠菌病在健康成人並不常見，但常見於新生兒、配戴假牙、糖尿病患、癌症患者、愛滋病患、濫用抗生素、使用皮質類固醇、服用會導致口乾的藥物以及吸煙等高風險族群。因此，平時務必多加留意口腔衛生習慣，減少念珠菌定植於口腔的機會，瞭解引起口腔念珠菌病的相關危險因素，才能有效預防及治療口腔念珠菌。

## 參考文獻

1. Babamahmoodi F, Rezai MS, Ahangarkani F, et al: Multiple *Candida* strains causing oral infection in COVID-19 patients under corticosteroids and antibiotic therapy: An observational study. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:1103226.

# 次世代冠狀病毒疫苗新技術 可能會提供更有效或更廣泛的免疫力 —— 但必須為市場佔有率而戰

【中國醫藥大學醫學院 醫學系  
陳俞光 / 林品蕙 / 林曉娟 / 何茂旺 摘評】

Ewen Callaway 在 2023 年 2 月自然雜誌 (Nature) 有一篇很好的綜論 [1]，介紹疫苗的發展趨勢，以下介紹此文的主要內容。新冠肺炎 (COVID-19) 於 2020 年起席捲全球，但也加速疫苗的發展。初代 COVID-19 疫苗效果顯著，但可能無法對抗不斷出現的新變異株。因此科學家們繼續研發次世代疫苗，以期在病毒變異的情況下，還能持續提供人們疫苗所帶來的保護作用。初代 COVID-19 疫苗已經使用超過 10 億劑，為人們提供對 COVID-19 原始武漢株足夠的保護力，並拯救了超過 2000 萬人的生命。但隨著時間的推移與病程的演進，病毒的突變是我們需要面對的課題。病毒突變後可以透過各種機轉去逃避初代疫苗所提供的保護網。因此，全球正在研發次世代 COVID-19 疫苗，其目的是讓疫苗在面對變異病毒時，也能提供長期的保護力。次世代疫苗也希望可以保護

人們免受更廣泛類型的冠狀病毒感染（包括新出現的病毒株），並以更低的疫苗劑量來提供更好的感染預防或病毒散佈。

在疫苗的作用機制上，疫苗會攜帶 SARS-CoV-2 的肽段或能觸發身體產生肽段的指令進入人體，而我們體內的抗原呈現細胞會吞噬這個病毒肽段，並呈現給輔助型 T 細胞，進而誘發 B 細胞產生能和病毒結合的抗體，使病毒無法附著在正常的細胞上。此外，毒殺型 T 細胞也會辨識病毒的特徵來消滅被感染的細胞。最後，疫苗也會刺激人體產生記憶型 B 細胞和 T-細胞以對抗下一次的病毒入侵。更細步的說明：1. 冠狀病毒的防禦機制：初代 COVID-19 疫苗是針對 SARS-CoV-2 的原始株進行研發的。隨著病毒的變異，病毒已經演化出逃避免疫系統追捕的能力。如原文圖 2 所示，疫苗所產生的抗體原先能輕易地和病毒結合；病毒變異後（如我們

熟知的 Omicron)，抗體結合的位置隨之變異，使抗體無法輕易地和病毒進行結合，因而導致人體免疫力及保護力下降。2. 現有疫苗：使用至少四種型態，包括：(a) 核酸疫苗（主要是 mRNA）：能指示細胞製造 SARS-CoV-2 的棘蛋白。(b) 滅活疫苗：使用冠狀病毒本體。(c) 蛋白疫苗：由棘蛋白或其受體結合域所組成。(d) 病毒載體疫苗：藉由改良過後的病毒將棘蛋白的指令運送到細胞中。

另外，次世代疫苗的可能種類有：雙價疫苗、廣效型疫苗、以其他病毒蛋白為目標、自我擴增 RNA (self-amplifying RNAs- saRNAs) 疫苗、搭載冠狀病毒蛋白質的奈米顆粒、鼻噴式疫苗。分述如下：

雙價疫苗是為了應對變異的病毒株，輝瑞藥廠和莫德納藥廠推出了雙價 mRNA 疫苗，其編碼來自冠狀病毒原始株和 Omicron 變異株的棘蛋白。雙價疫苗會刺激初代疫苗所建立的記憶型 B 細胞，進而強化人體對 Omicron 病毒的免疫反應。接著，這些受刺激的記憶型 B 細胞會經過一系列的進化和突變，促使身體產生一批新的 B 細胞。而這批新的 B 細胞會產出和 Omicron 病毒更具親合力的抗體，進而保護身體不受 Omicron 病毒的侵犯。

廣效型疫苗為目前科學家希望研發廣效型疫苗，可以針對未來出現的 SARS-CoV-2 變異株和相關的冠狀病毒。其中一些廣效型疫苗的標

的 (target) 是針對 SARS-CoV-2 的變異株和某些相關冠狀病毒中棘蛋白的某些特定區域，這些區域在新的病毒變異體中不容易發生突變。其中一個區域是受體結合域 (receptor binding domain, RBD)，它能與人體細胞上的 ACE2 受體結合造成感染，同時也是人類抗體在抵抗感染時與病毒結合的好區域。目前有至少兩個團隊，分別位於西雅圖的華盛頓大學和加州理工學院，正在開發「馬賽克」(mosaic) 疫苗，這些疫苗是用含有多種受體結合域 (RBD) 的奈米顆粒來投入人體免疫系統中，其受體結合域是從 SARS-CoV-2 和同一家族（稱為 sarbecoviruses）的其他冠狀病毒擷取而來，這些病毒則來自蝙蝠等動物。原文圖 4 顯示一個受體結合域可以分成兩區，變異區 (variable region) 與保守區 (conserved region)，covid-19 跟其近親病毒在受體結合域的保守區是相同的。由於 B 細胞僅能辨認一種結構，當 B 細胞辨認的是變異區時，就只能和一個受體結合域結合，此結合反應就相對較弱。但若 B 細胞辨認的是保守區，則 B 細胞就能同時和很多受體結合域結合，此結合反應就相對較強，並能啟動後續活化其他 B 細胞的路徑，引起身體強烈的免疫反應，產生更多的抗體和記憶 B 細胞。研究人員希望使用融合奈米粒子的技術進而產生更多的抗體，並能夠識別冠狀病毒物種之間的多種受體結合域。在動物實驗中也顯示，這



些疫苗確實可以誘導對不同種類的 sarbecoviruses 產生保護性免疫反應。而第一批臨床實驗預計在未來兩年內展開。

以其他病毒蛋白為目標，初代疫苗大多以棘蛋白作為免疫辨認標的，而次世代疫苗則能提供棘蛋白以外的病毒蛋白作為辨認標的，以期產生更多元的免疫反應。B 細胞的主要辨認標的為棘蛋白，而毒殺型 T 細胞則能辨認 SARS-CoV-2 的其他病毒蛋白。因此，能提供其他病毒蛋白作為辨認標的的次世代疫苗，有助於保護抗體反應較弱的人。此外，由於棘蛋白以外的病毒蛋白在變異株間差異較小，次世代疫苗也更能抵禦病毒的變異。目前已有公司正在研發這種多蛋白疫苗，如使用 mRNA 技術提供 SARS-CoV-2 多種蛋白的美國生技公司 Gritstone 和使用蛋白質技術提供多種抗原的德州生技公司 Vaxxinity。Vaxxinity 公司的 III 期試驗顯示，該疫苗作為加強劑 (booster) 使用是安全的，且受試者也產生了強烈的抗體反應。該公司計劃在今年申請英國和澳大利亞的授權。

自我擴增 RNA (self-amplifying RNAs- saRNAs) 疫苗，為輝瑞和莫德納兩家公司與美國國家過敏和傳染病研究所 (US National Institute of Allergy and Infectious Disease) 合作研發了一種新型 mRNA 疫苗，稱為自我擴增 RNA (saRNAs) 疫苗。此種疫苗是將經修改的棘蛋白 mRNA 以及

複製酶 (replicase) 基因，一併裝入脂質奈米粒子中。在細胞內製造出複製酶後，能指示細胞生產更多病毒抗原，進而降低疫苗所需的 RNA 劑量。這意味著相比於傳統 mRNA 疫苗，saRNAs 疫苗能以更小的劑量、更少的副作用，達到相同、甚至更強的免疫反應。目前已有許多公司在研發 saRNAs 疫苗。其中，美國 Arcturus Therapeutics 公司已完成一項 III 期試驗，且正在日本進行另一項 III 期試驗。同時，Gritstone 公司利用 saRNAs 技術研發了一款 T 細胞候選疫苗，目前已完成 I 期試驗。

搭載冠狀病毒蛋白質的奈米顆粒，這種新型的蛋白質疫苗是由蛋白質組裝成足球形狀的結構，帶有棘蛋白或受體結合域 (RBD)，其病毒分子的重複排列模擬了實際病毒的樣子，產生了特別強的免疫反應。加州理工學院和華盛頓大學開發的「馬賽克」疫苗就是其中的一個例子，這種疫苗帶有多種冠狀病毒的受體結合域。另一種奈米顆粒疫苗也已經獲得批准：2022 年 4 月，韓國監管機構批准了一種疫苗，也是由華盛頓大學開發，其中包含來自 SARS-CoV-2 原始病毒株的受體結合域。III 期試驗顯示，該疫苗提高了抗體反應的水平 (level)，這個水平比英國阿斯利康和牛津大學開發的病毒載體疫苗高出數倍，後者使用了黑猩猩腺病毒作為棘蛋白的載體。然而，開發該疫苗的韓國公司 SK 在 2022 年底表示，由於



韓國對該疫苗的需求較低，已經暫停生產。目前許多團隊正在研發搭載冠狀病毒蛋白質的奈米顆粒，他們希望這種疫苗能夠產生更強的免疫反應。原文圖 7 舉的例子：使用了鐵蛋白 (ferritin) 的蛋白質，它可以自己組裝成球形，然後與棘蛋白去做結合。該疫苗正進行早期的測試。

鼻噴式疫苗 (nasal vaccine)，部份 COVID-19 疫苗可經口鼻吸入噴霧或經鼻滴入。此種疫苗藉由刺激口鼻黏膜處的免疫反應，在病毒擴散之前阻止 SARS-CoV-2 進入人體。許多動物研究顯示鼻噴式疫苗是可行的，目前已有至少五種鼻噴式疫苗獲准於中國、印度、伊朗或俄羅斯臨床使用。但目前還沒有研究證實鼻噴式疫苗是否比注射型疫苗更有效。

隨著新冠病毒不斷地演化，次世代疫苗需要做出針對性的改變，無論是從成本或作用機轉考量，都需要能研發出更有效且作用更廣泛的疫苗，另外，疫苗公司還須要面對市場佔有率的競爭。雖然 COVID-19 不再像過去一樣是全世界公共衛生的緊急事件，但無論是前面提到的自我擴增 RNA (saRNAs) 疫苗，抑或是搭載病毒蛋白質的奈米顆粒疫苗技術，都將在不久的將來與醫護人員站在第一線面對其它病毒科的嚴峻挑戰。

【譯者評】新冠疫情改變了世界，至今奪走了將近 700 萬條生命 [2]。然而，疫苗的快速誕生也改變了疫情 [3]。假如沒有疫苗，相信將

有更多人失去寶貴的生命，說不定現今的世界仍處在封城階段。新冠疫苗的開發速度迥異於以往需耗時十年，在短短的一年多就上市使用 [4]。當然，這須歸功於先前基礎研究所累積的基本功 [3]，才能有這麼快的速度發展出來。有了這一次的經驗，包括病毒的快速轉變及疫苗的更新，未來在面對各式疾病（包括感染性及非感染性疾病）的處理，或許利用疫苗來預防的想法及做法會比以前更廣泛的應用，這可能是降低抗藥性及感染管制的最有效方式。這篇綜論性文章，告訴我們還有哪些大家不知道的疫苗型態，這些新型態的疫苗有多少能在臨床應用，仍有待時間證明。但是，這些新的想法，其實開拓了我們對疫苗的認知，在學校及醫院的教育課程內容或許應該加上疫苗的相關課程，撒下種子，將來我們才會這方面的人才。

## 參考文獻

1. Callaway, E. The next generation of coronavirus vaccines. *Nature* 2023;614:22-5.
2. World Health Organization(WHO): Weekly epidemiological update on COVID-19 - 18 May 2023. Available <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---18-may-2023>
3. Li M, Wang H, Tian L, et al: COVID-19 vaccine development: milestone, lessons, and prospects. *Signal Transduct Targeted Ther* 2022;7:146
4. Mayo Clinic(2022): COVID-19 vaccine guidance from Mayo Clinic. Available <https://www.mayoclinic.org/coronavirus-covid-19/history-disease-outbreaks-vaccine-timeline/covid-19>.

## 感染控制雜誌投稿須知

- 一、本雜誌接受有關感染控制之稿件或投書，但以未曾刊登於其他學術雜誌為限。
  - 二、本雜誌刊登之內容，分為特稿、原著、綜論、專欄、國內外新知、讀者園地、問與答等，特稿及專欄係由本雜誌編輯委員會(以下簡稱本會)邀約撰寫，對於投稿之稿件，本會有修改及取捨之權。
  - 三、刊登之著作，其版權屬於本會，除商得本會之同意外，不得轉載於其他書刊或雜誌。
  - 四、投稿時以中文為主，中文原著需附英文摘要，英文原著需附中文摘要；投稿本雜誌之稿件，建議以五千字內之文字簡明扼要撰寫。
  - 五、原著應按摘要、前言、材料與方法、結果、討論、參考文獻之順序撰寫，其他文稿不需按此格式撰寫，但必須列出參考文獻。
  - 六、原著應按下列順序分頁書寫：
    - 第一頁：包括題目、作者、研究單位、簡題 (running title)、負責聯絡之著者姓名、地址及電話號碼。
    - 第二頁：摘要 (中文以 500 字為限)，以一至五個加註中英對照之關鍵詞 (key words)。第三頁之後：本文、誌謝、文獻、圖表及英文摘要 (300 字)。
  - 七、中文稿應採用方格稿紙正楷從左到右橫寫：英文部份，一律用 A4 大小之紙以打字機繕打 (或電腦打字)，行間距離為兩空格 (double space)。中文稿之英文名及括弧內之英文對照，除專有名詞之第一字母及每句第一字母應大寫外，其餘一律小寫。
  - 八、英文名詞如細菌名及藥物名稱等，於文中第一次出現時應用全名，並用括弧附註縮寫簡稱或學名，後文中再出現同一名稱時，應用縮寫簡稱。
  - 九、除標題及圖號碼外，凡數字皆應以阿拉伯數字書寫。度量衡單位應使用國際單位系統符號，如 cm、mm、 $\mu\text{m}$ 、L、dL、mL、 $\mu\text{L}$ 、kg、g、mg、 $\mu\text{g}$ 、ng、kcal、 $^{\circ}\text{C}$ 、% 等。
  - 十、小數點之標示，除統計數值 p 值以小數點下三位表示，其他數值均以小數點下一位來呈現。
  - 十一、表格 (tables) 及插圖 (illustrations)：
    - (1) 如有資料源自其他作者，須列出參考文獻。
    - (2) 每一圖表均在文中以鉛筆註記適當排印位置。
    - (3) 插圖說明：每一插圖須有完整的標題及說明。
  - 十二、參考文獻按照引用之先後順序排列，在本文引用時，以阿拉伯數字括弧表示於引用處之後，如 [5]。原著之參考文獻以二十五篇以內為原則，其餘稿件之參考文獻則以十篇以內為原則。
  - 十三、參考文獻之書寫方式：作者為三名或三名以內全部列出，四名或四名以上時只列出前三名，其後加「等」或「et al」，英文姓名僅 last name 需全字母呈現，姓名其他部份用第一字母縮寫，且不加點不空格；起迄頁數重複部份不重寫；如 105 至 108 頁寫成「105-8」。
    - (1) 期刊——作者：篇名。期刊名稱出版年代；卷數：起迄頁數。(英文篇名僅首字第一個字母大寫)
    - (2) 書籍——作者：篇名。In：編者姓名，eds. 書名。版次 ed. 出版地：出版商。出版年代：起迄頁數。(英文書名除介係詞外，每一字的第一個字母大寫)
    - (3) 網路——作者、(西元年、月、日)、主要題目、網站名稱、摘自網址。
- 範例：
1. 王登鶴, 王震宇, 陳淑近等: 疥瘡。感控雜誌 2016;26:13-20。  
(註：院內感染控制通訊 1~3 卷，請特別註明期數。例如 1993;3(3):1-5。
  2. 行政院衛生署：臺灣地區流行性感冒病毒之簡介。疫情報導 1995;11:240-5。
  3. 盧光舜：消毒學 (第二版)。台北：南山堂出版社。1985:76-82。
  4. 行政院衛生署 (1999, 9 月 29 日)。心理衛生問題的災後處置策略：急性階段。台灣衛生網路。  
摘自 <http://www.doh.gov.tw/focus/921/88092906/html>。
  5. Rhoades ER, Ringrose R, Mohr JA, et al: Contamination of ultrasonic nebulization equipment with Gram-negative bacteria. Arch Intern Med 1971;127:228-32.
  6. Benenson AS: Control of Communicable Disease in Man. 5th ed. Washington, DC: American Public Health Association. 1990:235-8.
  7. Barry AL, Thornsberry C: Susceptibility tests: diffusion test procedures. In: Lennette EH, Balows A, Hausler WJ Jr, Shadomy HJ, eds. Manual of Clinical Microbiology. 4th.ed. Washington, DC: American Society for Microbiology. 1985: 978-87.
  8. Yang K P, Simms LM, & Yin J C (1999, August 3). Factors influencing nursingsensitive outcomes in Taiwanese nursing homes. Online Journal of Issues in Nursing. Available [http://www.nursingworld.org/ojin/tpc7/tpc7\\_5.htm](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](http://www.nics.org.tw)。

## 編者的話

後疫情時代我們在面對現有之病原體仍無法掉以輕心，隨著防疫新生活到來，防疫措施的解封，民眾們漸漸地卸下了外出時臉部長久配戴的口罩，面對免疫負債，我們更要做好準備，因應接下來的挑戰。本期內容共收錄兩篇原著、三篇綜論、一篇專欄和二篇國內、外新知，皆在提醒著我們隱藏在新冠病毒下，我們應戰的對象。

兩篇原著中，原著主題一「南部某醫學中心安寧療護的抗生素使用分析」。以回溯方式對安寧病房及感染科病房病況差的末期病人觀察其抗生素使用情形並加以分析，研究結果可供大家對於安寧緩和病人抗生素治療是否能有效減輕病人不適進行反思。

原著主題二「醫療照護相關退伍軍人病事件處理經驗」，內容主要在分享病房發生退伍軍人病時的處理流程及介入措施，詳盡的處理過程可作為類似事件發生時之參考。

三篇綜論主題是「人類間質肺炎病毒感染」、「呼吸道融合病毒與副流感病毒之介紹」、「上海熱-社區型感染綠膿桿菌腸炎併敗血症」，三篇都透過國內外文獻查證，再次禪述後疫情時期應加強注意的相關疾病及其感染管制措施，詳盡的介紹疾病、臨床症狀，可供機構與醫療院所同仁加強注意。

專欄主題是「罕見念珠菌感染之概況(下)」，延續上期的豐富的內容持續介紹另外8株罕見非白色念珠菌，提供病症、治療方式等明確而有利的指引。

二篇新知主題分別為「經皮質類固醇和抗生素治療導致 COVID-19 患者口腔感染多種念珠菌菌株之觀察研究」、「次世代冠狀病毒疫苗新技術可能會提供更有效或更廣泛的免疫力-但必須為市場占有率而戰」

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

# 感染控制雜誌 Infection Control Journal

雙月刊

編者：衛生福利部疾病管制署、社團法人台灣感染管制學會

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

總編輯：盛望徽

副總編輯：黃高彬、黃玉成

編輯委員：王復德、李聰明、李南瑤、林德宇、林明儒、吳宛靜、邱連昭、洪靖慈、柯金美、胡伯賢、施智源、姜秀子、孫淑美、許松等、張育菁、張雅雯、梁惠雲、陳巧慧、陳志榮、陳昶華、陳彥旭、陳澄淳、湯宏仁、詹明錦、葉竹君、劉建衛、蔡宏津、鄭舒倬、賴惠雯、顏慕庸  
(依姓氏筆畫排列)

本期編輯醫院：中國醫藥大學附設醫院

本期執行編輯：黃高彬、張雅雯

專責編輯：張欣薇

出版機關：衛生福利部疾病管制署、社團法人台灣感染管制學會

地址：臺北市中正區林森南路6號、臺北市中正區忠孝西路一段50號12樓之5

電話：02-23959825、02-23224683

網址：[www.cdc.gov.tw](http://www.cdc.gov.tw)、[www.nics.gov.tw](http://www.nics.gov.tw)

出版年月：2023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