ISSN：1727-3269
DOI：10.6526/ICJ

感染控制雜誌

雙月刊 第28卷 第1期 中華民國107年2月

Infection Control Journal Vol.28 No.1, February, 2018

ICJ

衛生福利部疾病管制署・社團法人台灣感染管制學會

Centers for Disease Control, Taiwan

Infection Control Society of Taiwan

ISSN:1727-3269

本期內容

原著

某醫學中心附設護理之家 A 型/H3 流感群突發調查……張名伸等等…… 1

綜論

心臟植入式電子裝置感染與預防……林伯昌等……10

預防手術部位感染：應用組合式照護措施的本土挑戰與執行策略……黃淑如等……17

專欄

手足口症疫苗之近期發展……劉家齊……27

國內外新知

多重抗藥性念珠菌：流行病學、分子機轉及治療……32

紫外線與漂白水對於艱難梭菌孢子的消毒成效……38

談 U = U 及愛滋感染管制……41

臨床微生物檢驗可以診斷出 *Candida auris* 嗎？……44

編者的話……46

投稿須知……48

版權頁……封底

某醫學中心附設護理之家 A 型/H3 流感群突發調查

王綾憶[1] 張名伸[1] 許巧蕙[1] 劉育歆[1] 劉淑芬[2] 李文生[1,3,4]

臺北醫學大學 市立萬芳醫院 [1]感染管制室 [2]護理部 [3]內科部感染科 [4]內科學科

流感 (Influenza) 好發的季節是冬天及春天，且大都在社區流行的疾病，2013 年夏天於某醫學中心附設護理之家發生院內流感群突發，於此季節是罕見的群聚事件，當時有 15 位住民出現呼吸道感染及類流感症狀，其中 11 位證實感染 A 型流感，臨床症狀包括發燒 11 位 (100%)，有痰 9 位 (82%)，咳嗽 4 位 (36%)，呼吸喘 4 位 (36%)。11 位 A 型流感患者經衛生福利部疾病管制署 reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) 檢驗結果，10 位 (91%) 驗出 A 型/H3 流感病毒及 1 位 (9.1%) 為 A 型/swH1 流感病毒。經加強隔離防護、住民訪客管理、體溫監測、環境維護、通報回饋及預防性投藥等感管措施介入，6 日之後無新個案產生；希望藉由此次事件的經驗，作為長照機構在處理流感群突發事件時之參考。（**感控雜誌 2018:28:1-9**）

關鍵詞：流感、護理之家、群突發

前　言

流感主要是受到流感病毒感染所引起的急性呼吸道疾病，流感病毒為正黏液科病毒 (Orthormyxovirus)，其可分為 A、B、C、D 四型，人類感染以 A、B 型為主[1]，A 型和 B 型流感病毒在美國幾乎每年冬天都會引起季節性流行性疾病，變異型的 A 型流感病毒的出現可能會導致流感大流行；C 型流感病毒感染一般會導致輕微的呼吸系統疾病，不被認為會導致流行之發生；D 型流感病毒主要影響牛，並不會感染或導致人類的生病。近百年來引起全球大規模流行的流感主要為 A 型流感病毒，

民國 105 年 10 月 4 日受理
民國 106 年 3 月 3 日修正
民國 106 年 12 月 27 日接受刊載

通訊作者：李文生
通訊地址：台北市文山區興隆路三段111號
連絡電話：(02) 29307930轉1763

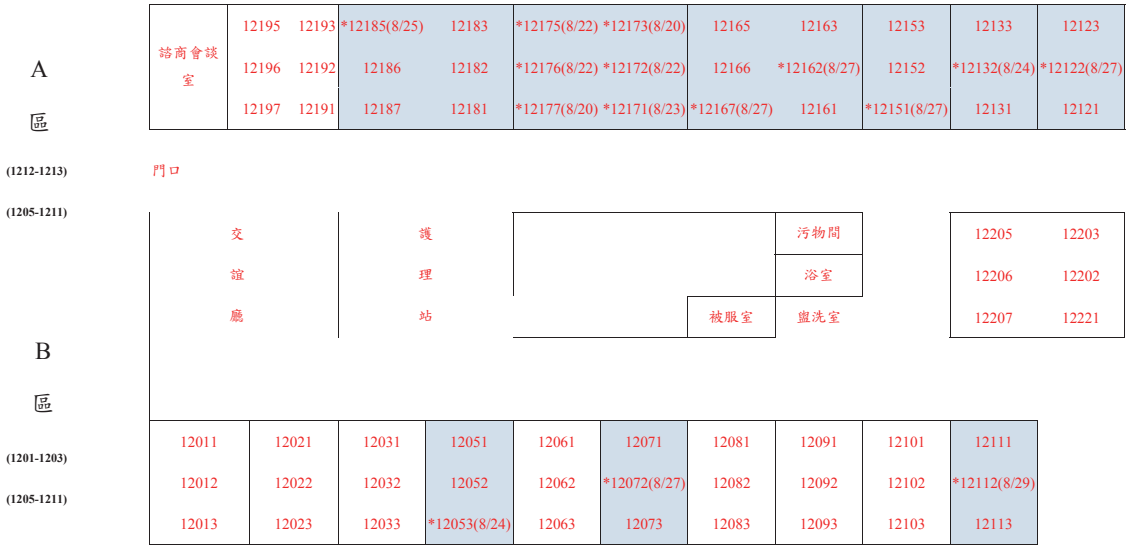
DOI: 10.6526/ICJ.2018.101

分別為 1918 年西班牙流感 (H1N1)、1957 年亞洲流感 (H2N2) 及 1968 年香港流感 (H3N2)；A 型病毒可分 HA (H1~17) 及 NA (N1-10) 次分型，其中人類較易受到 H1 及 H3 亞型的感染[1-2]。根據世界衛生組織 (WHO) 報告指出，2012~2013 年亞洲流感病毒以 H3N2 最多，其次為 H1N1 [3]。臺灣地處北半球，屬熱帶及亞熱帶地區，全年都可分離出流感病毒，並出現散發或群聚之病例，較大規模的流行則發生於秋、冬兩季。依衛生福利部疾病管制署 (疾管署) 監測資料顯示，每一流感季 (每年資料分析期間：7 月 1 日至次年 6 月 30 日) 中，流感病例自 11 月開始逐漸增加，於 12 月至隔年 3 月份達到流行高峰，每年約有 11% 的人因肺炎或流感而就醫。依據 WHO 統計資料顯示，全球每年平均有 3 百至 5 百萬人罹患流感併發症，約 25 萬至 50 萬人死亡。以美國流行疫情為例，依據美國疾病管制中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 統計資料顯示，每年流感流行高峰期主要在冬季，約自 10 月至隔年 3 月，每年平均造成超過 10 萬人因感染流感而住院，近 4 萬人死亡，流感流行期間老年人與高危險族群住院率為非流行期的 2~4 倍。近年各國主要流行之季節性流感病毒型別以 A (H3N2)、A (H1N1)，以及 B 型流感等 3 類為主，每季流行狀況則依地區而各有不同[4]。流感病毒的感染途徑主要為透過飛沫、咳嗽與噴嚏等方式傳播，潛伏期約 1~4 天，平均為 2 天；常見的症狀為突發性的發作伴隨 3 至 4 天的高燒、劇烈頭痛、咳嗽、肌肉痠痛、疲勞等全身不適；其傳染力強且流行快，且對免疫力差及老年人容易產生肺炎、心肌炎、腦炎併發症而造成死亡。一般流感年侵襲率在成人約為 5~10%，在小孩約為 20~30%，根據估計，在台灣門診就醫之流感病人中，約有 0.5% 需住院治療，其中約 7% 的病人出現嚴重併發症需住加護病房治療，流感併發重症個案中，死亡率約 2 成。爆發流感流行時，重症及死亡者多見於老年人，以及患有心、肺、腎臟及代謝性疾病，貧血或免疫功能不全者，而定期接種流感疫苗，是預防流感併發症最有效的方式[5]。2013 年 8 月 20 日某醫學中心附設護理之家在3日內陸續出現住民有上呼吸道感染之症狀，為避免事件持續擴大，感染管制中心隨即介入調查，並進行相關感染管制措施。

期望藉由此次事件的處理經驗，作為長照機構在處理流感群突發事件時之參考。

材料及方法

該醫學中心附設護理之家執業執照登記床數 99 床；樓板面積 1999.07 平方公尺，空間配置為同一樓層分為 A 區及 B 區 (圖一)，A 區 69 床，B 區 30 床。住民活動、用餐區域



圖一　感染個案床位分布圖與發病日期

備註：附設護理之家分 A、B 區，共有 18 間病室，病室分為 3 人及 6 人床位。灰白區代表為該護理之家有發生感染個案之病室
圖表區內數字代表護理之家之病室號，病室號後面括弧數字代為感染個案首次出現症狀之日期；*代表為該病室有症狀之感染個案

分開，但進行團體活動時，會安排於 A 區護理站前交誼廳。住民平均年齡為 75 歲，多數為長期臥床無法自理者。住民管路留置狀況，一管佔 35.2%、二管佔 35.2% 及三管佔 14.3%；其中以鼻胃管比例占多數為 59.3%，其次為氣切佔 33%。流感疫情發生時 A 區住民 39 位，B 區住民 30 位，醫師及護理人員共 14 人，護佐 28 人。護理之家設有門禁管制，若有住民之訪客或其他醫療人員要進入護理之家，須經護理站人員確認後，才能入內訪視，機構提供一般紙口罩及乾洗手液給訪客使用，同時須填寫訪客紀錄單後，才能探視住民。住民體溫每日監測一次，若發生有體溫異常時，則改每四小時監測一次直至穩定；若住民於當天有出現發燒者，工作人員會填寫體溫監測紀錄表後，提交醫院之感染管制中心；工作人員則每日自我體溫監測一次，並每週一至「人口密集機構傳染病監視作業系統」進行通報。

衛生福利部疾病管制署類流感 (influenza-like illness) 通報定義

本研究調查區間開始自 2013 年 8 月 20 日至 8 月 29 日，病例定義分為兩類 (一) 符合疾管署「類流

感通報定義」；(二) 符合實驗室診斷：依據本院實驗診斷科檢驗結果為 Influenza A Ag 及 Influenza B Ag 快篩為陽性結果。

根據疾管署之規定，類流感之通報定義為急性呼吸道感染病人，且同時符合下列三條件者：(1) 突然發病，有發燒 (耳溫 > 38℃) 及呼吸道症狀；(2) 具有肌肉酸痛、頭痛、極度倦怠感其中一種症狀者；(3) 需排除單純性流鼻水、扁桃腺炎與支氣管炎[4]。

群突發調查及感染管制措施

該醫學中心感管護理師於 2013 年 8 月 23 日接獲護理之家護理長通知，表示 2013 年 8 月 20 日~8 月 23 日，第 17 房 6 位住民陸續發燒，疑似有群聚感染，依據護理之家規定若有住民發燒，經機構內醫師評估後，送同體系醫院急診。8 月 22 日 2 位住民、8 月 23 日 1 位住民經急診醫師評估並進行流感快篩，結果均為 A 型陽性。感管護理師隨即展開調查及處理。

首先，由該單位護理長協助造冊並收集感染住民的基本資料，包括：接觸史、感染住民住房分佈 (如圖一，灰色底為感染住民的分佈)、發燒、感染日期、症狀、實驗室檢驗結果、治療及用藥情形；同時也收集環境、醫護人員防護情形及有無類似症狀出現等。

2013 年 8 月 23 日中午召開協調會議並討論感染管制介入措施：1. 隔離防護措施：所有工作人員採分區護理，須佩戴外科口罩及採取飛沫及接觸隔離等標準防護措施。2. 住民、訪客管理：由原本配戴紙口罩改為配戴一般外科口罩，加強手部衛生，限制住民及照顧服務員 (含家屬) 進行社交活動，及衛教訪客若有感冒及類流感症狀暫時不要探視住民，減少交叉感染的機會，落實訪客限制。3. 體溫監測 (包括住民、訪客、家屬、工作人員)：進入護理之家前量測體溫。4. 環境維護：8 月 23 日起，每日以 600 PPM 漂白水定期清潔地面、桌面、傢俱及設備之表面；針對指標個案所處之住房 (17 房) 執行每日二次的環境清潔及消毒，包括床欄、床旁桌、洗手台、地面等。8 月 28 日以 600 PPM 漂白水進行全面消毒擦拭，包含擦拭出風口、更換空氣濾淨網及紫外線燈消毒。5. 落實通報：請單位主管每日通報體溫監測、類流感症狀及住民動態給體系醫院之感染管制中心，以利隨時掌握疫情。6. 預防性投藥：此次流行主要是以 A 區同一側住房住民為主，為避免流感疫情擴大，經感染科醫師評估後。8 月 22 日除 11 位 A 流快篩陽性之住民給予克流感使用外，另針對同住房其他 7 位住民，及 32 位醫療相關人員給予 Tamiflu 預防性投藥。

感染管制中心將初步疫情調查結果及事件之處置通知衛生局，所有感

染管制措施持續進行等，直至 14 天之後無新個案發生為止。

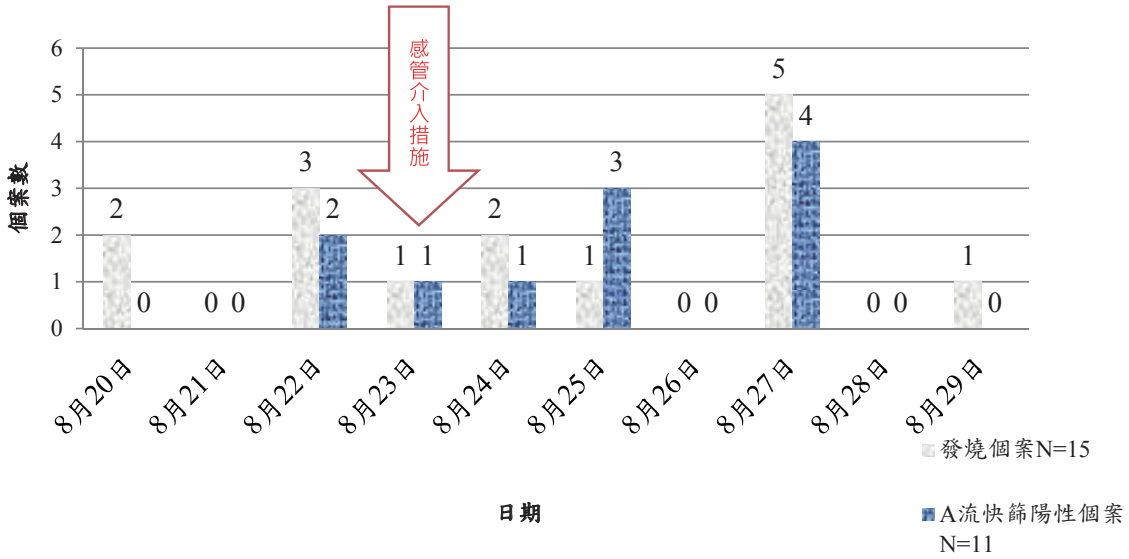
結　果

2013 年 8 月 20 日至 8 月 27 日疫情發生期間，共有 15 位住民出現發燒症狀，經確認 1 位診斷為泌尿道感染、3 位流感快篩陰性；11 位流感快篩結果皆為陽性 A 型 H3。15 位住民中有 10 位住院，其中 2 位被通報流感併發重症 (1 位未施打流感疫苗) 見圖二，感染住民感染發生時序圖。

此次 A 型流感群突發個案之基本資料，11 位住民年齡分佈為 46~89 歲，平均年齡 75 歲，皆為長期臥床且有糖尿病、心血管疾病、中風等相關疾病；3 位住民於一年內皆未接受過流感疫苗注射，8 位住民有接受流感疫苗注射，疫苗施打率為 72.7% (8/11)。主要臨床症狀包括發燒 11 位 (100%)，有痰 9 位 (82%)，咳嗽 4 位 (36%)，呼吸喘 4 位 (36%) (表一)。疫情流行期間所有醫護、工作人員皆無類流感症狀。

表一　A 型流感住民之基本資料

	個案數 N = 11	百分比
性別		
男	4	36%
女	7	64%
平均年齡	75	
臨床症狀		
發燒	11	100%
有痰	9	82%
咳嗽	4	36%
呼吸喘	4	36%
疫苗接種		
有	8	73%
無	3	27%



圖二　感染住民感染發生時序圖

11 位 A 型流感個案經疾管署 RT-PCR 檢驗結果，10 位 (91%) 驗出 A 型/H3 流感病毒、1 位 (9.1%) 為 A 型/swH1 流感病毒。

討　論

此次 A 型流感群聚發生於 8 月中下旬，當時天氣炎熱，依據疾管署台灣流感速訊指出，當時台灣流感疫情處於低點，並未發生流行。而此次機構內流感群突發事件 11 位 A 型流感個案疾管署 RT-PCR 檢驗結果，10 位 (91%) 驗出 A 型/H3 流感病毒及 1 位 (9.1%) 為 A 型/swH1 流感病毒，與前述人類較易受到 H1 及 H3 亞型的感染符合。

流感臨床症狀包括發燒、頭痛、流鼻水、喉嚨痛、咳嗽、肌肉酸痛及疲倦等，而高危險族群，如 2 歲以下幼兒、65 歲以上長者、孕婦、居住於安養等長期照護機構之住民、罹患慢性疾病者等，可能引發嚴重併發症，導致死亡，而最常見併發症為肺炎[2,4]。此次流感群突發事件 11 位平均年齡為 75 歲的感染住民，當時皆出現上呼吸道感染及類流感症狀，但胸部 X 光檢查沒有肺炎跡象，其它臨床症狀發燒 11 位，有痰 9 位，咳嗽 4 位，呼吸喘 4 位，皆符合流感臨床症狀及高危險群。

流感病毒主要傳染途徑是藉由打噴嚏、咳嗽等飛沫傳染方式，及接觸受污染的環境，亦可接觸傳染；該事件發生於護理之家，經由調查資料發現指標個案無外出情形，但每日皆有家屬至住房內探視住民；且在 8 月期間，醫護人員皆無感冒症狀，經流行病學調查的同時也發現第 17 住房指標個案之家屬當時有呼吸道症狀 (咳嗽)，但因症狀輕微，所以無特別限制探視，本院附設護理之家雖設有門禁管制，訪客入內直接進出，並未確實執行洗手、監測體溫及戴口罩，故藉此推斷此事件感染源疑似來自於第 17 住房指標個案的家屬。並依感染個案相繼出現的地理位置分佈圖發現，感染個案主要以 A 區住房為主，經調查發現住民進行團體活動時，會安排於 A 區護理站前交誼廳，住民皆無戴口罩，故可能經由飛沫及接觸傳染方式受到感染。

流感潛伏期約 1~3 天，傳染期為發病前 1 天至症狀出現後的 3~7 天；由圖二感染住民感染發生時序圖發現，8 月 22 日 A 型流感陽性病人出現，之後又陸續出現個案，於 8 月 27 日達高峰，雖 8 月 23 日感染管制措施介入，仍有新個案發生，流感潛伏期短，傳播速度快，故由流行病學觀點推斷 8 月 27 日達高峰是可預期的。

許多研究皆證實接種流感疫苗是最有效的預防措施，疫苗可減少流感病毒感染及其相關的併發症和死亡率[6-8]。WHO 每年皆會提出疫苗接種的病毒株，2012~2013 依據 WHO 提出接種流感疫苗病毒株有 A

型 (H1N1、H3N2) 及 B 型[9]，台灣於 2012~2013 提供流感疫苗病毒株接種；接種疫苗 4~6 個月後，免疫力逐漸下降，一般免疫力不超過 1 年，故建議每年均須接種 1 次[4,7]。11 位罹患 A 型流感住民，其中有 3 位住民於一年內皆未接受過流感疫苗注射，8 位住民有接受流感疫苗注射，但因這些住民年紀大、免疫力較弱，且都有潛在慢性病，雖有注射疫苗，但仍被感染。據研究指出施打流感疫苗是預防流感的有效方法，在長期照護機構中流感疫苗能達到流感的預防效率可達 58%、流感相關住院的預防效率為 45% 以及因流感或肺炎死亡的預防效率為 42% [10-11]。2012 年護理之家流感疫苗施打率住民為 75.3% 及工作人員則為 85%，皆有達到群體保護力，此次群突發事件並無死亡個案發生，亦無嚴重的併發症或肺炎之發生，11 位 A 型流感個案疾管署實驗室檢驗結果的 RT-PCR 檢驗為 10 位 H3，1 位 swH1，經治療後皆順利返回護理之家。長照機構施打流感疫苗是很重要的，即使發生流感，但相對會減少老年人罹患流感之嚴重性及其併發症，在臨床表徵及嚴重度方面，H3 的毒性低於 H1 [1,2]。

從此次事件發現，人員對於每週人口密集機構傳染病監視作業系統通報內容及流程較不熟，故需加強人員此方面的教育訓練，除利於及時通報外，主要是通報前可審慎評估是否有產生群聚之情形。流感的潛伏期短、散佈速度很快，尤其對於收治對象多數為老人且具有慢性疾病的人口密集機構的住民而言，更容易因為免疫力差而導致感染，若機構內平時未落實相關之感染管制措施，譬如，未確實配戴口罩、手部衛生及相關防護措施或訪客探訪規定，容易造成機構內之群突發。此次護理之家發生流感群突發事件，除單位主管能及時通知感管師並介入調查及實施感管措施，讓此次群發事件能短時間內受到控制，希望藉由此次群突發處理經驗可作為其他醫院或機構在處理流感群突發事件之參考。

參考文獻

1. World Health Organization (2013, July): Influenza virus infections in humans. World Health Organization. Available http://www.who.int/influenza/GIP_InfluenzaVirusInfectionsHumans_Jul13.pdf
2. Centers for Disease Control and Prevention (2017, Sep). Types of Influenza Viruses, 2017. Available https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm
3. World Health Organization (2013, May). Weekly epidemiological record. World Health Organization. Available http://www.who.int/wer/2013/wer8822.pdf
4. 衛生福利部疾病管制署 (2017，12 月)：季節性流感防治工作手冊。摘自 https://www.cdc.gov.tw/uploads/files/022dff92-4b8a-40ee-82e0-bf7800b59ce4.pdf
5. 衛生福利部疾病管制署 (2013，9 月 10 日)：流感併發症。摘自 http://www.cdc.gov.tw/professional/ThemaNet.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=8208EB95DDA7842A&did=680.
6. Belser JA, Maines TR, Tumpey TM, et al: Influenza A virus transmission: contributing factors and clinical implications. Expert Rev Mol

Med 2010;12:1-20.

7. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, et al: Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. N Engl J Med 2007;357:1373-81.
8. Libster R, Edwards KM: The necessity of influenza vaccination in children. Pediatric Ann 2010;39:490-6.
9. World Health Organization (2012, Feb): Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012-2013 northern hemisphere influenza season. World Health Organization. Available http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/Recommendations/201202_recommendation.pdf
10. 衛生福利部疾病管制署 (2017，10 月)：長期照護機構季節性流感 (Seasonal Influenza) 感染管制措施指引。摘自 https://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=4ADC7D6F58C19050&tid=BB10905B82DC04BC
11. Centers for Disease Control and Prevention (2017, Oct): Key Facts About Seasonal Flu Vaccine. Centers for Disease Control and Prevention. Available https://www.cdc.gov/flu/protect/keyfacts.htm

Investigation of Influenza A/H3 Outbreak in the Nursing Home of a Medical Center

Ling-Yi Wang[1], Ming Shen Chang[1], Chiao Hui Hsu[1], Yu-Hsin Liu[1], Shu Fen Liu[2], Wen-Sen Lee[1,3,4]

[1]Center of Infection Control,
[2]Department of Nursing, Wan Fang Hospital, Taipei Medical University,
[3]Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Wan Fang Hospital, Taipei Medical University,4 Department of Internal Medicine, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan

The epidemic seasons of influenza A are mostly the winter and summer, and influenza A outbreaks mostly occur in communities. There was an influenza A/H3 outbreak in the nursing home of a medical center in the summer of 2013, which was a rare cluster event in a long-term care facility. The clinical manifestations of the 11 patients included fever (11, 100%), increased sputum (9, 82%), cough (4, 36%), and dyspnea (4, 36%). Eleven patients demonstrated a positive influenza A rapid test (enzyme immunoassay test) result; further, the reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) test showed that ten patients (91%) were infected with influenza type A H3, while only one patient (9.1%) was infected with type A swH1. The outbreak was managed after infection control intervention. This influenza A outbreak experience provides valuable information for long-term care institutions.

Key words: Influenza, nursing home, outbreak

心臟植入式電子裝置感染與預防

林伯昌[1]　陳建佑[2]　張坤正[2]　黃高彬[3]

中國醫藥大學附設醫院　[1]感染內科　[2]心臟內科　[3]感管委員會

心臟是人類的核心器官，心臟節律性的規則運作才能維持身體的正常功能，節律異常的心臟疾病困擾臨床醫師，直到 1958 年，人類史上第一個心臟節律器裝置出現，經過快速不斷的創新與改良，迄今美國已有超過四百萬人接受此類的節律裝置，但伴隨而來的裝置感染引起另一種醫療問題，粗估感染發生率為 1.5~2.4%。心臟植入式電子裝置的感染因素可能和宿主、裝置類型與植入技術複雜程度有關，文獻指出引起感染的危險因子如：潛在內科共病、腎衰竭、心衰竭、糖尿病、抗凝固劑與類固醇使用，引起的致病菌以革蘭氏陽性菌為主，其中以金黃色葡萄球菌較常見。臨床表徵為局部紅、腫、熱、痛、化膿性分泌物、潰瘍等，也可產生敗血症或感染性心內膜炎。局部感染以保守性治療為主，主要是接受有效抗微生物製劑 7~14 天，全身性感染需要移除裝置與延長藥物治療時間。預防感染有效的方式為術前預防性抗生素使用，或是使用包覆有抗微生物製劑的電子裝置，有效減少術後出血腫塊產生也能降低心臟植入式電子裝置的感染。（**感控雜誌 2018:28:10-16**）

關鍵詞：心臟植入式電子裝置、感染、預防

背　景

自 1920 晚期至 1930 初期，澳洲與美國的醫師科學家分別發明使用體外心臟節律裝置，初衷是為了心臟停止的幼童使用。直到 1950 晚期與 1960 初期開始出現電池式的心臟節律裝置原型。現在使用的植入型心律調節器具巧思且多樣性，如傳統的電池式心律調節器，還有植入式心臟整流去顫器 (implantable cardioverter-defibrillator, ICD)、心臟再同步治

民國 106 年 9 月 1 日受理
民國 106 年 12 月27 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
連絡電話：(04) 22052121

DOI: 10.6526/ICJ.2018.102

療 (內含或不含內部去顫器)。全球心臟植入式電子裝置 (cardiovascular implantable electronic devices) 使用量也逐年上升，據統計在 1993~2008 年間，全球植入有心臟節律裝置者共約 420 萬例，其中 80% 為心律調節器[1]。過去的數十年來，越來越多的證據顯示心臟節律裝置的植入可以提高疾病生存率與改善病人生活品質[1]。然而，心臟植入式電子裝置相關成本、功能失效與後續感染議題相對降低此處置的臨床優點；根據美國的使用者資料分析顯示，1993 年時的感染率為 1.5%，到 2008 年則上升至 2.4% ($P < 0.001$) [2]，也因此增加在院死亡風險、延長住院天數與醫療耗用成本；探討感染率上升的原因之一，可能是較年輕病人接受此項裝置，比以往有更長的存活時間，但也伴隨感染率的增加。同時此裝置也廣泛應用在免疫不佳的病人 (如糖尿病或腎病) 身上，這些族群的傷口容易有癒合不良與發生傷口感染等問題。隨著人口老化與增多的共病症也是感染率增加的原因之一。深入瞭解心臟植入式電子裝置的感染發生與可能預防感染之道，有助於提升臨床照護品質。

危險因子

心臟植入式電子裝置的感染危險因子，可歸因於下列若干 (1) 宿主包含潛在內科共病、腎衰竭、心衰竭、糖尿病、裝置植入後 24 小時內出現發燒症狀、抗凝固劑 (Anti-coagulant) 與類固醇使用等。(2) 裝置，包含植入式電子裝置的更換或升級、使用超過兩個的導線系統、植入式電子裝置的再探查時間過早等等。多個導線系統也增加中央靜脈栓塞機會，在該區域也會增加續發血液的細菌感染。(3) 處置相關因素包含植入技術的處置花費時間、植入裝置之前曾使用暫時性心律調節器、導線系統移位導致的再介入探查處置、術後植入裝置口袋附近的血腫產生等等。另外植入式心臟整流去顫器的更換也提高植入裝置口袋相關事件的併發症風險至 2.5 倍。一項研究發現永久性心律調節器和植入式心臟整流去顫器的更換，與續發併發症的發生有正相關效應，尤其是增加導線數目更加顯著。2006 年 1 月至 2008 年 7 月接受節律器或導線再置換的 122 例植入式心臟整流去顫器患者的研究發現，三分之一病人在節律器的口袋有無症狀的細菌移生，經過置換術式後，約 7.5% 的病人在平均 108±73 天發生裝置的感染，其致病菌種顯示與之前移生的微生物相同[3]。

然而，這些危險因素探討主要來自小型單一中心的研究結果。目前對於心臟植入式電子裝置感染的高危族群仍缺乏共識，某些學者嘗試提出評分方式的診斷參考，但是這些研究對於高風險患者定義也不盡相同。未來需要進行更具代表性的研究來確定心

臟植入式電子裝置感染的重要因素。

發病機制、臨床表徵和診斷

心臟植入式電子裝置的感染主要來自置入時的污染所致。節律器口袋處不完整的皮膚屏障是細菌的侵犯入口。絕大部份的致病菌是革蘭氏陽性菌 (88%) [4,5]，其中以甲氧西林 (Methicillin) 感受型金黃色葡萄球菌為大宗 (30.8%)，其次分別是凝固酶陰性葡萄球菌 (20.5%) [5,6]。這些葡萄球菌感染中約有一半是耐甲氧西林葡萄球菌。心臟植入式電子裝置的感染主要是口袋處的表皮感染為主，臨床表現為紅、腫、熱、痛、甚至潰瘍產生。但是表皮感染的細菌可以沿著導線進入血管內，進而產生類似血管內感染如菌血症與心內膜炎的臨床表徵。有一項研究指出，即使僅呈現皮膚表面的節律器口袋感染，其中 72% 的血液培養會呈現陽性結果[7]。簡言之，初期的心臟植入式電子裝置感染可能以傷口感染表現，後期的表現可能以血流途徑感染來表現。

心臟植入式電子裝置感染的臨床表徵差異很大，可以從裝置口袋處的表皮感染到嚴重的敗血症，故診斷有其難度。心臟植入式電子裝置口袋處的表皮感染可以出現局部紅、腫、熱、痛、化膿性分泌物、潰瘍或是導線的外露[8,9]；此外，高達 30% 的病人僅出現非特異性症狀，如發燒和倦怠不適。

為了診斷系統性心臟植入式電子裝置感染，應在開始抗生素治療前收集兩套血液微生物的培養 (建議等級一)。不要進行口袋處的經皮抽吸 (建議等級三)。應該安排經胸前心臟超音波 (trans-thoracic echocardiography, TTE) 來調查心內膜炎的可能性[11]。臨床結果判斷應謹慎，心臟超音波的陰影異常發現不一定是感染，反之，陽性血液培養但缺乏贅生物 (vegetations) 的發現也不能排除心臟植入式電子裝置感染相關菌血症的可能性。病人如果出現菌血症，但缺乏口袋處感染或心內膜炎的證據，這類的病人應再接受經食道心臟超音波檢查以再確認贅生物的有無。隨著感染的日益增加，使用正子斷層造影 (Positron Emission Tomography, PET) 或電腦斷層掃描 (Computed Tomography, CT) 幫助診斷也是選項之一。

臨床處置

心臟植入式電子裝置感染病人的正確處置取決於臨床表現與其致病原。輕症病人，如表淺切口部位感染或縫合處膿腫的情況下，保守的治療策略例如使用抗微生物製劑藥物治療 7~10 天與移除縫線可能就足夠[10]。當感染部位僅限於口袋處時，美國心臟協會 (American Heart Association) 建議，移除裝置後進行藥物治療 7~10 天，未出現發炎的前提下，這

樣的治療期間是適當的，否則建議使用抗微生物製劑藥物治療 10~14 天[11]。如果出現全身性感染，藥物治療間無太多爭議，考慮不同致病原情況下，通常需要靜脈藥物治療 4~5 週。

美國心律學會 (Heart Rhythm Society, HRS) 和歐洲心律學會 (European Heart Rhythm Association, EHRA) 則建議，心臟植入式電子裝置感染併發確認全身性感染，如瓣膜性心內膜炎、導線心內膜炎與敗血症等，所有病人應該移除整個裝置與導線系統。此外，在下列情況，即使未確認侵犯血管，仍可移除整個裝置與導線系統，如口袋處感染出現膿瘍、裝置表面潰瘍、皮膚裂口或瘻管併慢性滲液等；診斷瓣膜性心內膜炎但未侵犯至裝置與導線系統；未確認感染部位的革蘭氏陽性菌感染；持續性的確認感染部位的格蘭氏陰性菌感染等。須確認感染有效控制下，方進行心臟植入式電子裝置的置換[12,13]。

預防策略

目前仍缺乏有力的預防感染策略。皮膚與鼻腔的預防性治療，裝置口袋處的沖洗、植入裝置過程使用最大無菌面覆蓋等都曾被提及。外科手術病人於術前皮膚接受 CHG (Chlorhexidine gluconate) 清洗，相較於優碘酚 (povidone-iodine) 病人可以降低手術部位的感染[14]，但是此種消毒方式並未在心臟植入式電子裝置感染呈現同樣的效果。

另一種預防感染的常見的策略是使用術前預防性抗生素。一項雙盲臨床試驗指出，術前接受第一代頭孢子素一克，相較與安慰劑使用組，抗生素使用組感染率顯著降低。這項研究後來因為顯著差異而提早終止[15]。儘管如此，臨床實務應考慮機構的菌種流行病學與藥物感受性資料。

另一種預防感染的策略則是使用術後預防性抗生素。一項從 1991 年至 2009 年永久性心律調節器的前瞻性臨床試驗觀察指出，未使用抗生素的感染率是 3.6%。術中使用抗生素的感染率是 2.9%，術中與術後使用抗生素的感染率則下降至 0.4% [16]。但是某一登記資料庫 (REPLACE) 數據則顯示術後預防性抗生素無法降低感染[17]。心臟植入式電子裝置外部使用抗微生物製劑的外套也是近年來使用的預防策略，美國食藥署在 2013 年核准此項醫材使用。

英國心律學會也提出以下建議，執行植入裝置技術的房間應適當的通氣，建議每小時至少交換 15 次，理想是每小時交換 25 次 (建議等級 C)；心臟植入式電子裝置處置前不使用暫時性的心律調節器 (建議等級 B)；有經驗的醫師執行或指導下執行 (建議等級 B)；技術執行前有感染跡象，建議延後進行心臟植入式電子裝置治療 (建議等級 C)；技術執行前篩

檢 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 移生併去移生治療 (建議等級 C)；停用抗抗凝固劑減少術後血腫產生，對於無法執行者使用肝素代替 (建議等級 B)；病人應比照手術病人接受術前沐浴、戴髮帽等，執行技術團隊成員應比照手術室原則要求之 (建議等級 C)；使用術前預防性抗生素 (建議等級 A) [18]。

結　語

由於心臟植入式電子裝置的治療需求增加，術後感染率上升速度通常快於心臟植入式電子裝置植入率。明確的感染定義、真正的感染發生率與感染發生危險因子並未充分被理解，在現行處置建議下，局部的發炎與感染可以透過系統性的抗生素治療；可能伴隨全身性感染疑慮時，應優先移除植入裝置與後續的抗生素治療。應可將心臟植入式電子裝置處置視為手術式的一種，手術室規範與執行感染預防，似乎是現行該有的照護原則，明確的預防策略仍需要更多的研究。

參考文獻

1. Beck H, Boden WE, Patibandla S, et al: 50th anniversary of the first successful permanent pacemaker implantation in the United States: historical review and future directions. Am J Cardiol 2010;106:810-8.
2. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al: 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. J Am Coll Cardiol 2011;58:1001-6.
3. Kleemann T, Becker T, Strauss M, et al: Prevalence of bacterial colonization of generator pockets in implantable cardioverter defibrillator patients without signs of infection undergoing generator replacement or lead revision. Europace 2010;12:58-63.
4. Da Costa A, Lelievre H, Kirkorian G, et al: Role of the preaxillary flora in pacemaker infections: a prospective study. Circulation 1998;97:1791-5.
5. Tarakji KG, Chan EJ, Cantillon DJ, et al: Cardiac implantable electronic device infections: presentation, management, and patient outcomes. Heart Rhythm 2010;7:1043-7.
6. Margey R, McCann H, Blake G, et al: Contemporary management of and outcomes from cardiac device related infections. Europace. 2010;12:64-70.
7. Klug D, Wallet F, Lacroix D, et al: Local symptoms at the site of pacemaker implantation indicate latent systemic infection. Heart 2004;90:882-6.
8. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al: Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. J Am Coll Cardiol 2007;49:1851-9.
9. Tarakji KG, Wilkoff BL: Management of cardiac implantable electronic device infections: the challenges of understanding the scope of the problem and its associated mortality. Expert Rev Cardiovasc Ther 2013;11:607-16.
10. Sohail MR, Sultan OW, Raza SS: Contemporary management of cardiovascular implantable electronic device infections. Expert Rev Anti Infect Ther 2010;8:831-9.
11. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al: Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2010;121:458-77.
12. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, et al: Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management. Heart Rhythm 2009;6:1085-104.
13. Deharo JC, Bongiorni MG, Rozkovec A, et

al: Pathways for training and accreditation for transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm Association position paper. Europace 2012;14:124-34.

14. Khalighi K, Aung TT, Elmi F: The role of prophylaxis topical antibiotics in cardiac device implantation. Pacing Clin Electrophysiol 2014;37:304-11.
15. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, et al: Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009;2:29-34.
16. Senaratne JM, Jayasuriya A, Irwin M, et al: A19-year study on pacemaker-related infections: a claim for using postoperative antibiotics. Pacing Clin Electrophysiol 2014;37:947-54.
17. Uslan DZ, Gleva MJ, Warren DK, et al: Cardiovascular implantable electronic device replacement infections and prevention: results from the REPLACE Registry. Pacing Clin Electrophysiol 2012;35:81-7.
18. Sandoe JA, Barlow G, Chambers JB, et al: Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). J Antimicrob Chemother 2015;70:325-59.

Management and Prevention of Cardiac Implantable Electronic Device Infections

Po-Chang Lin[1], Jan-Yow Chen[2], Kuan-Cheng Chang[2], Kao-Pin Hwang[3]

[1]Divison of Infectious Disease and
[2]Cardiology, Department of Internal Medicine,
[3]Infection Control Committee, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan

The heart is a vital organ for human beings, and its regular rhythmic performance ensures the proper functioning of the body. Clinical physicians were concerned about heart pacing disorder-related diseases until 1958, when the first pacemaker in medical history was utilized. More than four million people have received cardiac implantable electronic devices (CIEDs) after rapid cardiac disease development and intervention over the past half century. However, cardiac implantable electronic device infections brought upon other medical issues. The crude incidence of CIED infection is 1.5-2.4%, and electronic device infections may be attributed to patient factors, device types, and the number of device-related interventions. The significant risk factors for patient comorbidities are medical illness, renal failure, heart failure, diabetes, usage of anti-coagulant agents, and steroids. Gram-positive bacteria are usually the cause of infection, of which Staphylococcus aureus is the most common. Clinical manifestations include skin reddening, warmth, edema, pain, purulent discharge, and erosion, and sometimes, severe sepsis and infective endocarditis. Conservative medical therapy may control localized infection, usually after 7-14 days of antimicrobial agent use. Systemic infections require removal of the electronic device and longer durations of anti-infection therapy. Strategies to prevent device infections have been proposed, such as pre-procedure prophylaxis antimicrobial agents, antimicrobial agent-covered envelopes for electronic devices, and measures to decrease the growth of post-procedure hematomas.

Key words: Cardiac implantable electronic device, infection, prevention

預防手術部位感染：應用組合式照護措施的本土挑戰與執行策略

黃淑如[1]　吳麗鴻[2]　陳郁慧[3,4]　劉有增[5]　莊銀清[6]　薛博仁[7]　盧敏吉[8]

[1]中山醫學大學附設醫院　感染管制中心
[2]秀傳醫療社團法人秀傳紀念醫院　感管室
[3]奇美醫療財團法人奇美醫院　感染管制中心
[4]中華醫事科技大學　醫學與生命學院　護理系
[5]李綜合醫療社團法人李綜合醫院　感染科
[6]奇美醫療財團法人柳營奇美醫院　內科部　感染科
[7]國立台灣大學醫學院附設醫院　檢驗醫學部　內科部
[8]中國醫藥大學附設醫院　感染科　中國醫藥大學　微生物學科

根據台灣院內感染監視系統 (Taiwan Nosocomial Infections Surveillance System, TNIS) 分析，醫學中心及區域醫院加護病房醫療照護相關感染，手術部位感染排名第四位。國外研究證實，執行手術部位感染組合式照護可以有效地降低手術部位感染；世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 於 2009 年提出「安全手術，拯救生命 (Safe Surgery, Save Lives)」活動，呼籲各國將提升手術安全列為醫療品質重點項目；WHO 與美國疾病管制中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 更相繼提出具有實證基礎的手術部位感染照護措施。

2016 年財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會承辦台灣疾病管制署「推動組合式照護措施降低手術部位感染先驅研究計畫」，參考國外實證研究及預防手術部位感染相關指引，將適當使用預防性抗生素、血糖控制、維持正常體溫、皮膚準備及傷口照護等組合式措施，於術前、術中、術後的手術全期確實執行。雖然過去在醫院端，落實執行感染管制措施與預防性抗生素的給予已經獲致成效，但是血糖控制、維持正常體溫等管理措施仍有很大的進步空間；手術部位感染的收案與感染率呈現，需要更加強。本篇報告列出預防手術部位感染的問題，期望藉

民國 106 年 9 月 1 日受理
民國 106 年 12 月27 日接受刊載

通訊作者：盧敏吉
通訊地址：台中市北區育德路2號
連絡電話：(04) 22052121轉3483

DOI: 10.6526/ICJ.2018.103

由改善收案方式、加強生理數據管理與確實執行組合式照護措施，能有效的降低手術部位感染，提升醫療品質與手術病人的安全。（**感控雜誌 2018:28:17-26**）

關鍵詞：台灣院內感染監視系統、手術部位感染、手術部位感染組合式照護

前　言

皮膚與粘膜為人體阻擋微生物入侵的第一道完整防線，執行外科手術時這道防線被破壞，形成的傷口易遭受細菌沾污，而造成術後手術部位感染 (surgical site infections, SSIs)。臨床上手術部位感染是最常發生的醫療照護相關感染之一 (healthcare-associated infections, HAIs)，會延長病人的住院時間、導致再次入院、增加醫療支出，病人亦有失能、殘疾甚至死亡的風險。依據美國的文獻資料顯示，手術部位感染佔所有醫療照護相關感染的 17%，僅次於泌尿道感染，發生率為所有醫院感染部位的第二位，其延長術後住院天數 7~10 日，且每一個手術部位感染增加近 30,000 美元的醫療費用支出；術後發生手術部位感染的病人死亡率高達 3%，其死亡風險約 2~11 倍高於術後未發生手術部位感染的病人，且其中 75% 的死亡原因可直接歸因於手術部位感染[1]。2007 年至 2016 年 TNIS 數據顯示，台灣手術部位感染占加護病房 HAIs 5%~6%，排名在醫學中心加護病房感染部位的第四位，這十年間手術部位感染皆以環境來源的菌種 *Pseudomonas aeruginosa* 為第一名的菌株[2]。

許多因素會影響手術部位的感染，包括：病人因素，如病人的健康情況 (糖尿病、肥胖、營養不良)、手術原因、手術的緊急性等；手術方式，如傳統開放式手術或內視鏡手術、手術時間；此外外科醫生的經驗和技術、醫院和手術室環境、器械消毒滅菌，術前準備如手術前皮膚擦洗，皮膚消毒和適當的除毛都會影響 SSIs 的發生率；其他容易被忽略的因素如手術期間體溫、血糖控制管理等其他因素，對手術部位感染率都可能有很大的影響[3,4]。有鑑於此，世界衛生組織 (World Health Organization, WHO)、美國疾病管制中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 與美國醫療照護改善研究機構 (IHI) 等陸續提出預防手術部位感染的實證策略，2005 年 Patchen 和 Susan 研究顯示，介入措施以改善醫院適當抗生素的藥物選擇、正確給藥時間和持續時間、維持正常體溫、氧

合、正常血糖、及適當的除毛措施等組合式措施後，手術部位感染感染率下降 27% [5]。而 2016 年至 217 年世界衛生組織、美國疾病管制中心相繼提出新的和更新的，包括術前、術中及術後具有不同實證等級的建議介入措施，同時考慮措施的可行性、價值性和優先順序等相關的因素，並將全面的手術品質改善計劃納入指引，藉此預防手術部位感染同時改善病人安全。

感染預防與管制措施：指引建議與台灣現況

經歷 SARS 之後，近十年台灣的感染管制持續快速進步，各層級醫院配合衛生福利部疾病管制署政策，積極推行各項感染管制措施，包含全面使用酒精性乾洗手及消毒性濕洗手執行手部衛生、嚴格遵守接觸防護措施、徹底執行環境清潔消毒、減少病人間醫療設備儀器共用、使用 Chlorhexidine 沐浴減少微生物移生等措施；2011 年起陸續執行多項預防中心導管相關血流感染、呼吸器相關肺炎、與導尿管相關泌尿道感染的組合式照護措施 (bundle care)；2013 年起的抗生素管理計畫 (Antimicrobial Stewardship Program, ASP) 更納入醫師、護理師、藥師、醫檢師、感染管制師等跨部門團隊，啟動全院共同為感染管制的執行而努力。這些措施都使得醫院的醫療照護相關感染密度降低，並直接或間接的減少手術部位感染的個案數[2]。

2016 年起，財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會承辦台灣疾病管制署為期三年之「推動組合式照護措施降低時術部位感染先驅研究計畫」，以組合式照護的模式，執行手術前、中、後期的各項介入措施，包括預防性抗生素使用、血糖控制、維持正常體溫、皮膚準備、與傷口照護，期能改善醫院手術部位的現狀，我們希冀藉由此篇文章討論這些重要措施介入時所面臨的挑戰，及執行的困難，並提出有效減少手術部位感染的策略。

預防性抗生素的現行做法和成效

術前使用預防性抗生素是希望能減少手術部位細菌菌落，達成降低手術部位感染的發生。污染手術部位的細菌來源主要是來自病人皮膚的菌叢，細菌濃度和致病力、組織破壞情況、植入物放置、免疫力差、及未適當的使用手術預防性抗生素等，這些同時也是影響手術部位感染的危險因子。文獻建議非腸胃給予的預防性抗生素應依據已公佈的臨床指引，使用術前預防性抗生素，並依據病人體重、肝腎功能、手術術式及手術部位感染的最常見的微生物，選擇適當抗生素種類與劑量，並定時給予，如此在劃刀時血清和組織中即能達到藥物的殺菌濃度[7]。因此釐清台灣本土手術部位感染常見的菌種與確定醫院

內現行抗生素執行的成效，是擬定預防性抗生素的策略要項。

台灣的感管查核項次與抗生素管理計畫推行，其中所列之預防性抗生素使用的建議與規範，依據手術式、手術部位感染最常見的微生物及使用指引等，皆為選擇藥物種類的參考。一般的指引建議，術前預防性抗生素應在手術切開皮膚前 1 小時內給予；而 Vancomycin 及 Fluoroquinolones 一般建議在術前 2 小時給藥；如果手術時間超過二倍抗生素半衰期，或術中出血量大於 1,500 ml，則需於術中再追加預防性抗生素；劑量應依據病人體重及肝腎功能計算給予足夠劑量；現今亦建議手術結束後 24 小時應停止預防性抗生素使用，心臟手術則手術結束後 48 小時停用預防性抗生素。

近期達成的成效，依據台灣臨床成效指標 (Taiwan Clinical Performance Indicator, TCPI) 統計分析呈現，2014 年至 2016 年醫學中心使用預防性抗生素的狀況，所有術式及清淨傷口劃刀前 60 分鐘內使用預防性抗生素比率為 95 至 100%；接受小於或等於 24 小時預防性抗生素比率，在髖關節置換術、膝關節置換術、闌尾切除術與大腸直腸手術在 2017 年皆已達 90 至 95% [7]，顯示國內各醫學中心皆可遵循預防性抗生素使用指引，並符合使用規範，應持續執行與監測，並稽核各層級醫院預防性抗生素使用，以確保良好的執行成效。

生理數據的監測與管理

適當血糖控制

手術全期對於病人的生理機制造成重大的壓力衝擊，也因此如血糖、體溫與氧合等生理徵象的改變，與術後手術部位感染有關，因此有許多的文獻皆探討此生理數據管理的議題。

近年陸續有實證提出，執行適當的手術全期血糖控制，在所有糖尿病與非糖尿病病人，可以有效地減少手術部位感染發生率[8]。Ata 等人於 2010 年將腹部手術及血管手術病人依術前術後血糖值分成不同族群，監測手術部位感染狀況。術前血糖大於 220 mg/dL 族群，其手術部位感染率為 16.2%；術後血糖大於 220 mg/dL 族群，手術部位感染率高達 20%，遠高於血糖小於 220 mg/dL 的相對族群[9]。Kotagal 分析 2010 年至 2012 年美國華盛頓州醫院執行腹部、血管及脊柱手術的糖尿病和非糖尿病病人，於手術全期高血糖症與不良反應之間的關係，研究結果顯示非糖尿病病人未常規在術前進行空腹血糖之監控，導致於手術期間血糖異常升高，其使用胰島素控制血糖比率明顯低於同情況的糖尿病病人族群；血糖值大於 220 mg/dL 的非糖尿病病人在手術傷口感染發生率、心臟不良反應或死亡等術後不良反應，比血糖值小於 220 mg/dL 的非糖尿病病人亦高 2 至 4 倍[10]。

根據諸多實證研究的結論，國

內針對手術全期血糖監測標準應為手術前至手術後 2 日進行血糖監測，並將血清葡萄糖濃度控制低於 180 mg/dL，特別需要注意的是手術前血糖監測應以最接近手術時間之血糖值為準、手術後 2 日建議當日第一次血糖監測的時間為上午 6 時；如病人無糖尿病病史，且術前與術後第 1 日之血糖皆低於 180 mg/dL，則手術後第 2 日可不需持續監測；沒有糖尿病病史的病人，不應為了降低手術部位感染風險，而常規使用胰島素控制術後血糖。

維持正常體溫

在手術過程中病人因為麻醉引起的體溫調節障礙、暴露於寒冷的手術室環境、冰冷的輸液直接進入體內及體內熱能分佈改變[11-13]，導致低於正常核心體溫約 2℃的輕度低體溫並不少見[14]。體溫過低會造成血管收縮和免疫力下降，而導致病人手術部位感染發生率增加[15]。Kurz 等人實證分析 1993 年至 1995 年近 200 位執行結腸切除術的病人，研究其術中與術後監測的體溫，以多變項分析手術部位感染的危險因子，發現於低體溫病人手術部位感染率比維持正常核心體溫病人增加 4.9 倍，且低體溫病人術後第一次進食的時間、縫線移除及住院的天數都比正常體溫病人明顯延長[16]。WHO 於 2016 年的預防手術部位感染指引建議，所有成人及兒科病人於手術全期核心體溫應維持≧36℃，也是與其他預防手術部位感染相關指引一致的核心溫度。一般認為口溫與耳溫等非侵入性體溫監測方式準確性很低，在手術過程中，可以經由鼻咽，食道和膀胱等半侵入的方式準確測量核心溫度。WHO 也建議在手術室和手術過程可使用加溫裝置，包括強制空氣加溫、熱水循環裝置、輻射毯、輻射加熱器和電熱毯及加溫的靜脈輸液等加溫方式，維持病人術中乃至術後的核心溫度。但是加溫裝置所衍生的可能危害是需要加以預防避免的，如不當使用加溫裝置產生病人皮膚灼傷的潛在危害，又如手術室溫度提高造成工作人員不舒適，可能有人員汗液滴到手術部位而增加感染的風險；故所有維持體溫的措施應依照標準作業流程，因時因地制宜的小心確實施行[17]。

國內預防手術部位感染組合式照護規範，術中及術後病人體溫應維持≧36℃。執行全身或半身麻醉且手術時間超過 60 分鐘病人，於術中可主動予以加溫以維持正常體溫；且麻醉結束前 30 分鐘內或結束後 15 分鐘內體溫應回復至 36℃以上。但因為照護的需求需維持低體溫，或僅使用周邊神經阻斷，或需監控下的麻醉照護，可以不執行此體溫維持的介入措施。

手術部位感染的定義、報告和確認致病菌種議題

手術的術式不同所伴隨的手術部位感染率差異很大；一篇英格蘭分析 1997 年至 2005 年手術部位感染文獻中指出，不同術式的手術部位感染率為 1~13.1%，感染菌株主要為 *Staphylococcus aureus* 及其他革蘭氏陽性菌株，這與台灣 TNIS 的菌種數據明顯不同[2,18]。這篇報告呈現出肢體截肢與腸道手術的感染率偏高，而屬清淨傷口的膝關節置換術最低，由此可推論手術傷口被微生物汙染的程度愈大，術後需住院照護的天數愈長，手術部位感染的風險會相對提高[18]。另外分析 2004 年 4 月至 2010 年 3 月骨科手術部位感染的文獻發現，2008 年 4 月至 2010 年 3 月所有骨科手術住院的手術傷口感染以表淺性傷口居多，約 62%；而再入院的骨科病人表淺性傷口感染降低約 48%，但相對的深部傷口感染比率明顯上升，這說明手術病人再入院的手術部位感染的嚴重度遠高於初次住院的手術部位感染，且是需要持續追蹤收案的；同時英國全民健康醫療制度 (National Health Service, NHS) 從 2008 年年中，將再入院的手術傷口感染病人列入手術部位感染的監測範圍，統計分析後發現加上「再入院傷口感染病人」的手術部位其感染率高於純粹統計「住院中傷口感染病人」許多 [19]。

國內目前用於監測手術部位感染的定義，乃為疾管署委託社團法人台灣感染管制學會，以美國疾病管制中心 2004 年版本的定義及 2008、2009 年之些許修改版本，再配合國內現況進行編修，並沿用至今[20]。由 TNIS 及 TCPI 的監測資料顯現，2013 年至 2016 年醫學中心住院病人手術部位感染率都約為 0.5%，其中膝關節髖關節置換術部位感染率為 0.3~0.5%、冠狀動脈繞道手術部位感染率 1.7~2.4%、大腸直腸手術部位感染率 1.5~3.3%，*Pseudomonas aeruginosa*、*Escherichia coli* 為手術部位感染主要菌株[2]，明顯與國外的監測結果有很大的差距[18]。國內手術部位感染所呈現的數據明顯低於國外文獻統計，其因素除了病人與醫療環境因素等不易改變的原因外，手術部位感染監測定義標準也不盡相同。2014 年美國疾病管制中心於美國國家醫療保健安全網 (National Healthcare Safety Network, NHSN) 公布最新的手術部位感染監測定義並持續修訂，目前最新的為 2017 年 1 月的版本；檢視國內自 2010 年沿用至今的醫療照護相關感染定義與 NHSN 公告監測定義於適用範圍、手術式分類及手術定義有明顯差異[21]。台灣疾管署為促進國內醫療照護相關感染監測之收案定義一致性，並與國際接軌，透過社團法人台灣感染管制學會邀集專家委員們協助編譯修訂並已完成新版的 2017 年美國 NHSN 醫療照護監測定義，擬自 2018 起正式採用監測。

另一方面，關於臨床上手術部位

感染的主動監測，可以採用更積極的收案方式。Calderwood 等人提出使用醫療診斷碼和程序代碼搜尋的主動監測方式，相較於傳統監測增加 1.8 至 4.7 倍的手術部位感染通報，髖關節和血管手術的深部和器官腔室感染也分別上升 5 倍和 1.6 倍[22]。在肯亞的低收入醫院的研究也證實，採用由專責人員負責監控、加強訓練並修改適用當地的主動監測方法，都可以大幅度的提升手術部位感染監測的成效[23]。

藉由運用 2017 年新版醫療照護相關感染監測定義，改變收案方式以達到符合國際標準且更接近現況的手術部位感染密度率；經由有效的手術部位感染收案，才能再得到確認的致病菌種分析報告；然後運用必要的手術部位感染組合式照護措施，以預防手術部位感染並確立成效。

結　語

SENIC study (Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control) 指出有效的感染管制措施可以預防約 32% 的醫療照護相關感染[24]。故除了應持續落實手部衛生、預防中心導管相關血流管染組合式照護、預防導尿管相關泌尿道感染組合式照護、預防呼吸器相關肺炎組合式照護、抗生素抗藥性管理等感染管制措施外；預防性抗生素使用、血糖控制、維持正常體溫、皮膚準備及傷口照護等預防手術部位感染組合式照護也是必要且應積極推動的。針對有效生理數據的監測與管理更應積極的落實，調整必要的做法，小心監控並防止調整後的不利影響；手術部位感染監測報告應更加詳實，完整的住院紀錄及再入院原因，確認手術部位感染與致病菌及完善的出院追蹤監測。我們應該參酌各國與文獻在手術部位感染通報與主動監測的方式，運用現行 TNIS 及 TCPI 的監測通報資料，加上專人負責與結合健保診斷碼、國際疾病傷害及死因分類標準的國際疾病及有關健康問題國際統計分類系統 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD) 的主動監測方式，以獲取更加詳實的手術部位感染數據；最終以手術部位感染組合式照護措施的介入，能產生實質且明確的效益，達成預防或降低手術部位感染的風險，提升病人照護品質的目標。

參考文獻

1. Anderson DJ, Kaye KS, Classen D, et al: Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. Infection Control and Hospital Epidemiology 2008;29:S51-S61.
2. 衛生福利部疾病管制署 (2017，6 月 16 日)。台灣院內感染監視資訊系統 (TNIS) 2016 年第 4 季監視報告。摘自 https://www.syndriver.com/portal/#/sharing/d1b39e56648849f898802e0c01259a17
3. Cima R, Quast L: Review of processes to reduce colorectal surgery surgical site infections: An OR perspective. OR Nurse 2013;7:18-26.

4. Gabasan AC: Preventing surgical site infections in colon procedures. OR Nurse 2014;8:14-7.
5. Dellinger EP, Hausmann SM, Bratzler DW, et al: Hospitals collaborate to decrease surgical site infections. Am J Surg 2005;190:9-15.
6. Fry DE: Surgical Site Infections and the Surgical Care Improvement Project (SCIP): Evolution of National Quality Measures. Surg Infect 2008;9:579-84.
7. 財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會。台灣臨床成效指標系統 (Taiwan Clinical Performance Indicator, TCPI) 2014-2016 年度報表。摘自 https://tcpi.jct.org.tw/tcpi/Default.aspx
8. Kao LS, Phatak UR: Glycemic Control and Prevention of Surgical Site Infection. Surg Infect 2013;14:437-44.
9. Ata A, Lee J, Bestle SL, et al: Postoperative Hyperglycemia and Surgical Site Infection in General Surgery Patients. Arch Surg 2010;145:858-64.
10. Kotagal M, Symons RG, Hirsch IB, et al. Perioperative Hyperglycemia and Risk of Adverse Events Among Patients With and Without Diabetes. Ann Surg 2015;261:97-103.
11. Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI, et al: Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. Anesthesiology 1995;82:1169-80.
12. Annadata RS, Sessler DI, Tayefeh F, et al: Desflurane slightly increases the sweating threshold but produces marked, nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. Anesthesiology 1995;83:1205-11.
13. Matsukawa T, Sessler DI, Sessler AM, et al: Heat flow and distribution during induction of general anesthesia. Anesthesiology 1995;82:662-73.
14. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, et al: Epidural versus general anesthesia, ambient operating room temperature, and patient age as predictos of inadvertent hypothermia. Anesthesiology 1992;77:252-7.
15. Ozaki M, Sessler DI, Suzuki H, et al: Nitrous oxide decreases the threshold for vasoconstriction less than sevoflurane or isoflurane. Anesth Analg 1995;80:1212-6.
16. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R: Perioperative Normothermia to Reduce the Incidence of Surgical-Wound Infection and Shorten Hospitalization. N Engl J Med 1996;334:1209-16.
17. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection, World Health Organization 2016.
18. Health Protection Agency. Surveillance of Surgical Site Infection in England: October 1997 - September 2005. London: Health Protection Agency. 2006.
19. Health Protection Agency. Sixth report of the mandatory surveillance of surgical site infection in orthopaedic surgery, April 2004 to March 2010. London: Health Protection Agency. 2010.
20. 衛生福利部疾病管制署 (2016，8 月 21 日)。醫療照護相關感染監測定義。衛生福利部疾病管制署。摘自 https://www.syndriver.com/portal/#/sharing/ca18243f3c0145b98ed52a5453e62eb3
21. 葉青菁，姜秀子，陳郁慧等：美國 NHSN 之 2010 年版與 2017 年版外科部位感染監測定義比較。感控雜誌 2017;27:125-37.
22. Calderwood MS, Ma A, Khan YM, et al: Use of Medicare diagnosis and procedure codes to improve detection of surgical site infections following hip arthroplasty, knee arthroplasty, and vascular surgery. Infect Control Hosp Epidemio 2012;33:40-9.
23. Aiken AM, Wanyoro AK, Mwangi J, et al: Evaluation of surveillance for surgical site infections in Thika Hospital, Kenya. J Hosp Infect 2013;83:140-5.
24. Haley RW, Quade D, Freeman HE, et al: The SENIC Project. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project). Summary of study design. Am J Epidemiol 1980;111:472-85.

Prevention of Surgical Site Infections: Local Challenges and Strategies of Implementation

Shu-Ju Huang[1], Li-Hung Wu[2], Yu-Hui Chen[3,4], Yeu-Jun Lau[5], Yin-Ching Chuang[6], Po-Ren Hsueh[7], Min-Chi Lu[8]

[1]Chung Shan Medical University Hospital, Infection Control Center, Taichung, Taiwan;
[2]Show Chwan Memorial Hospital, Department of Infection Control, Changhua, Taiwan;
[3]Chi Mei Medical Center, Infection Control Center, Tainan, Taiwan
[4]Department of Nursing, College of Medicine and Life Science, Chung Hwa University of Medical Technology, Tainan, Taiwan
[5]Dajia Lee General Hospital, Division of Infectious Diseases, Taichung, Taiwan;
[6]Chi Mei Medical Center, Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Liou Ying, Tainan, Taiwan;
[7]Departments of Laboratory Medicine and Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan;
[8]Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, China Medical University Hospital, and Department of Microbiology and Immunology, School of Medicine, China Medical University, Taichung, Taiwan

According to the report of the Taiwan Nosocomial Infections Surveillance System (TNIS), surgical site infections (SSIs) rank fourth among hospital-acquired infections in intensive care units of medical centers and regional hospitals. The literature has confirmed that the implementation of SSI care bundles can effectively reduce SSIs. In 2009, the World Health Organization (WHO) proposed "Safe surgery, Save Lives" and called for increasing surgery safety as a priority for medical care quality. The WHO and the United States Centers for Disease Control and Prevention also launched evidence-based recommendations of measures for SSI prevention.

Beginning in 2016, the Taiwan Centers for Disease Control requested for the Joint Commission of Taiwan in 2017 to execute the “Project of Promoting Bundle

Care to Reduce the Prevalence of Surgical Site Infections." Employing guidelines and evidence from the literature, the measures include the proper use of prophylactic antibiotics, glycemic control, the maintenance of normal body temperature, skin preparation, and wound care in the SSI care bundle. This bundle has been implementing during entire preoperative periods. During the past few years in Taiwan hospitals, the execution of infection prevention and control and prophylactic antibiotics for patients who had been treated with surgery has gained success; however, the glycemic control and maintenance of normal body temperature require improvement. The methods for SSI cases and SSI rates also need to be developed to allow for more accurate reporting. This report, via improvement of the SSI reporting system, monitoring of physiologic parameters, and implementing care bundles, expects the achievement of SSI reductions and increased surgery safety for patients in the future.

Key words: Taiwan Nosocomial Infections Surveillance System, surgical site infections, surgical site infection bundles care

專　欄

DOI: 10.6526/ICJ.2018.104

手足口症疫苗之近期發展

劉家齊

財團法人國家衛生研究院　感染症與疫苗研究所

前　言

手足口症 (hand-foot-mouth disease, HFMD) 常見於孩童，主要是由腸病毒屬病毒如腸病毒 A71 型 (Enterovirus A71, EV-A71) 和克沙奇病毒 (Coxsackievirus, CV) 感染所引起的傳染病。孩童遭受感染後，常見的症狀為發燒、口腔潰瘍及身體出現小水泡，並有機會近一步導致幼童發生嚴重神經性疾病如無菌性腦膜炎、病毒性腦炎、心肌炎、肢體麻痺與神經性肺水腫等重症，嚴重時甚至造成死亡[1]。臺灣自從 1998 年的手足口症大流行後發現腸病毒 A71 型為主要造成許多幼童死亡的病因後，政府開始積極建立腸病毒監測系統與發展疫苗。藉由多年累積的資料，流行病學研究顯示除了腸病毒 A71 型的流行外，各型別的克沙奇病毒亦會交替流行[2-8]。現今世界各國都可發現手足口症的流行。除了腸病毒 A71 型與克沙奇病毒 A16 型出現數次大流行外，克沙奇病毒 A2、A4、A5、A6、A10、B3、B5 型別等也都為時常流行的病毒[2-8]。手足口症已是重要的公共健康議題，發展有效疫苗才能預防並降低幼童出現重症的風險。

去活化腸病毒 A71 型疫苗之研發

腸病毒 A71 型病毒對幼童造成重症的風險最高。研發腸病毒 A71 型疫苗是以產生病毒結構蛋白為主，表現全部或部分之結構蛋白促使免疫系統誘發出中和病毒的抗體。多年來科學家們研究的類型有：減毒疫苗 (live-attenuated virus)、去活化疫苗 (inactivated whole-virion)、基因重組蛋白疫苗 (recombinant VP1 protein)、DNA 疫苗 (VP1 DNA)、基因轉殖植物 (transgenic plant)、細菌載體疫苗 (bacteria vector)、胜肽疫苗 (synthetic peptide) 與類病毒顆粒疫苗 (virus-like particle) 等[9-11]。各種研發類型的疫苗各有其優缺點，經過多年的發展與

測試後，以細胞培養腸病毒 A71 型病毒所製備的去活化疫苗發展最為迅速。臺灣、中國大陸與新加坡皆已進行去活化腸病毒 A71 型去活化疫苗的人體臨床試驗。臺灣的疫苗公司目前已完成第二期人體臨床試驗，正準備進入第三期人體臨床試驗。中國大陸則有二家的疫苗只在中國境內上市(表一) [11]。各國的臨床試驗資訊顯示疫苗安全性良好，能引發對抗腸病毒 A71 型病毒之顯著中和能力[12]。然而，後續的研究也發現去活化腸病毒 A71 型疫苗並不具有引發對抗克沙奇病毒 A16 型與其他型別腸病毒的中和能力[13-14]。因此，研發具有廣泛保護力的手足口症疫苗為後續的目標。

去活化多價型手足口症疫苗之研發

從近年來全國流行的腸病毒分離型別資訊的觀察顯示，克沙奇病毒 A 群病毒為檢出率最高的一群[2-3]。除克沙奇病毒 A16 型外，克沙奇病毒 A6 型與克沙奇病毒 A10 型屬於最常流行的病毒，可能成為未來造成手足口症的主要病原。其中新型的克沙奇 A6 病毒亦被報導會造成成人的手足口症[18]。其他國家的研究顯示，不同型別腸病毒屬病毒交互流行提高了病毒基因重組的風險[8]。

為建立具有廣泛保護力之手足口症疫苗，多價型手足口症疫苗的研究一直是近年的發展重點。從腸病毒 A71 型病毒的研發經驗開始，加入克沙奇病毒 A16 型、克沙奇病毒 A6 型與克沙奇病毒 A10 型進行多價去活化疫苗的研究。從數個實驗室進行的動物實驗結果，已得知腸病毒 A71 型與克沙奇病毒 A16 型所組合的雙價疫苗具有可行性[19-20]，進而三價與四價抗原的組合疫苗在實驗動物中亦觀察到能誘發相對應的中和抗體[21-22]。對於腸病毒 A71 型與克沙奇病毒，科學家已陸續研究病毒特性與建立病毒顆粒立體結構模型[23-24]，可以用來了解病毒抗原決定位與中和抗體之交互作用[25]。因此，未來在篩選適當

表一　去活化腸病毒 A71 型疫苗臨床試驗與上市

機構與公司	臨床試驗狀態
國家衛生研究院 & 疾病管制署 (NHRI & CDC, Taiwan)	第一期完成
國光生技/安特羅生技 (Adimmune Corp.,Taiwan)	第二期完成
基亞疫苗/高端疫苗 (Medigen Corp.,Taiwan)	第二期完成
中國醫學科學院 (Chinese Academy of Medical Sciences, China)	中國境內上市
北京科興 (Sinovac Biotech Co. Ltd., China)	中國境內上市
北京微谷 (Beijing Vigoo Biological Co. Ltd., China)	第三期完成
新加坡 Inviragen (Singapore)	第一期完成

(Modified from Yee & Laa, Virology 2017;506:121-129)

表二　類似病毒顆粒手足口症疫苗之平台系統

平台系統	參考文獻
桿狀病毒載體 (Baculovirus-based)	Chung et al. 2008. [24]
酵母菌載體 (Yeast-based)	Li et al. 2013. [25]
腺病毒載體 (Adenovirus-based)	Tsou et al. 2015. [26]
水泡性口炎病毒載體 (Vesicular stomatitis virus-based)	Yan et al. 2016. [27]

的病毒疫苗株與開發穩定的疫苗製程上，將有助於多價手足口症疫苗的研發趨進完善。

類病毒顆粒手足口症疫苗之研發

類病毒顆粒疫苗是模仿致病病毒的結構蛋白之立體結構，產生不含致病病毒基因的類病毒顆粒做為預防性疫苗，以去除減毒疫苗與去活化疫苗可能的風險[23]。利用分子生物學技術，可以置換不同型別病毒結構蛋白基因，能快速因應新興流行的病毒。在類病毒顆粒手足口症疫苗之研發中，以桿狀病毒載體 (baculovirus-based) 系統最為成熟最早用於腸病毒 A71 型病毒類病毒顆粒之製備[11,24]，多年來新開發的類型使用酵母菌載體 (yeast-based) [25]、腺病毒載體 (adenovirus-based) [26]與水泡性口炎病毒 (vesicular stomatitis virus-based) [27]。這些新型類病毒顆粒疫苗也各有其優缺點，目前還需進一步的研究以評估其安全性與製備疫苗時的風險。

未來展望

為因應新興的腸病毒屬病毒所造成的手足口症，具有廣泛保護力的手足口症疫苗將有助於避免傳染病的流行，降低導致引發重症的機率、減輕醫療負荷並節約社會成本。藉由腸病毒 A71 型疫苗之研發經驗與基礎研究，去活化多價型手足口症疫苗在動物實驗中已觀察到具有可行性，而新型的類病毒顆粒手足口症疫苗也正積極研發。國內的學術研究單位仍持續調查並研究不同型別腸病毒屬病毒之特性，進而研發出適當的疫苗劑型。此外，臺灣已具有 PIC/S cGMP 國際規範之生產能力，本國的疫苗公司已具有執行並完成人體臨床試驗之經驗。目前逐步建立國際合作並加強疾病資訊分享，將有助於建構手足口症疫苗之國際標準，厚植臺灣疫苗產業之實力。

參考文獻

1. World Health Organization Western Pacific Region (2011). A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth

Disease (HFMD).

2. CDC Taiwan. Notifiable Infectious Diseases Statistics System. Available http://nidss.cdc.gov.tw/singledisease.aspx?Pt=s&Dc=2&Dt=1&disease=0749
3. CDC Taiwan. Disease Surveillance Express. Available http://www.cdc.gov.tw/english/submenu.aspx?nowtreeid=6F3D3F9A03083009&treeid=00ED75D6C887BB27
4. Tseng FC, Huang HC, Chi CY, et al: Epidemiological survey of enterovirus infections occurring in Taiwan between 2000 and 2005: analysis of sentinel physician surveillance data. J Med Virol 2007;79:1850-60.
5. Lo SH, Huang YC, Huang CG, et al: Clinical and epidemiologic features of Coxsackievirus A6 infection in children in northern Taiwan between 2004 and 2009. J Microbiol Immunol Infect 2011;44:252-7.
6. Ang LW, Koh BK, Chan KP, et al: Epidemiology and control of hand, foot and mouth disease in Singapore, 2001-2007. Ann Acad Med Singapore 2009;38:106-12.
7. Xing W, Liao Q, Viboud C, et al: Hand, foot, and mouth disease in China, 2008-12: an epidemiological study. Lancet Infect Dis 2014;14:308-18.
8. Klein M, Chong P: Is a multivalent hand, foot, and mouth disease vaccine feasible? Hum Vaccin Immunother 2015;11:2688-704.
9. Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, et al: Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. Lancet Infect Dis 2010;10:778-90.
10. Chong P, Hsieh SY, Liu CC, et al: Production of EV71vaccine candidates. Hum Vaccin Immunother 2012;8:1-9.
11. Yee PTI, Laa Poh C: Impact of genetic changes, pathogenicity and antigenicity on Enterovirus- A71 vaccine development. Virology 2017;506:121-9.
12. Liu CC, Chow YH, Chong P, et al: Prospect and challenges for the development of multivalent vaccines against hand, foot and mouth diseases. Vaccine 2014:6177-82.
13. Chou AH, Liu CC, Chang JY, et al: Formalin-inactivated EV71 vaccine candidate induced cross-neutralizing antibody responses against subgenotypes B1, B4, B5 and C4A in adult volunteers. PLoS One 2013;8:e79783.
14. Zhu F, Xu W, Xia J, et al: Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China. N Engl J Med 2014;370:818-28.
15. Ramirez-Fort MK, Downing C, Doan HQ, et al: Coxsackievirus A6 associated hand, foot and mouth disease in adults: clinical presentation and review of the literature. J Clin Virol 2014;60:381-6.
16. Chong P, Guo MS, Lin FH, et al: Immunological and biochemical characterization of coxsackie virus A16 viral particles. PLoS One 2012;7:e49973.
17. Cai Y, Ku Z, Liu Q, et al: A combination vaccine comprising of inactivated enterovirus 71 and coxsackievirus A16 elicits balanced protective immunity against both viruses. Vaccine 2014;32:2406-12.
18. Caine EA, Fuchs J, Das SC, et al: Efficacy of a Trivalent Hand, Foot, and Mouth Disease Vaccine against Enterovirus 71 and Coxsackieviruses A16 and A6 in Mice. Viruses 2015;7:5919-32.
19. Liu CC, Guo MS, Wu SR, et al: Immunological and biochemical characterizations of Coxsackievirus A6 and A10 viral particles. Antiviral Res 2016;129:58-66.
20. Wang X, Peng W, Ren J, et al: A sensor-adaptor mechanism for enterovirus uncoating from structures of EV71. Nat Struct Mol Biol 2012;19:424-9.
21. Xu L, Zheng Q, Li S, et al: Atomic structures of Coxsackievirus A6 and its complex with a neutralizing antibody. Nat Commun 2017;8:505.
22. Arthur Huang KY, Chen MF, Huang YC, et al: Epitope-associated and specificity-focused features of EV71-neutralizing antibody repertoires from plasmablasts of infected children. Nat Commun 2017;8:762.
23. Vicente T, Roldão A, Peixoto C, et al: Large-scale production and purification of VLP-based vaccines. J Invertebr Pathol 2011;107:S42-8.
24. Chung YC, Ho MS, Wu JC, et al: Immunization with virus-like particles of enterovirus 71 elicits potent immune responses and protects mice against lethal challenge. Vaccine 2008;26:1855-62.

25. Li HY, Han JF, Qin CF, et al: Virus-like particles for enterovirus 71 produced from Saccharomyces cerevisiae potently elicits protective immune responses in mice. Vaccine 2013;31:3281-7.

26. Tsou YL, Lin YW, Shao HY, et al: Recombinant adeno-vaccine expressing enterovirus 71-like particles against hand, foot, and mouth disease. PLoS Negl Trop Dis 2015;9:e0003692.

27. Yan Q, Wu L, Chen L, et al: Vesicular stomatitis virus-based vaccines expressing EV71 virus-like particles elicit strong immune responses and protect newborn mice from lethal challenges. Vaccine 2016;34:4196-204.

國內外新知

多重抗藥性念珠菌：流行病學、分子機轉及治療

念珠菌感染是造成併發症及死亡的重要原因。可分為白色念珠菌(Candida albicans)及非白色念珠菌菌種(non-albicans)。*Candida albicans* 的抗藥性少見，可在反覆感染需長時間使用抗黴菌藥物的病人身上。至於其它非白色念珠菌菌種，例如 *Candida krusei*，先天具抗藥性 (intrinsic resistance)；而 *Candida glabrata* 則是先暴露過抗黴菌藥物後才發展出後天抗藥性 (acquired resistance)。對一種以上的抗黴菌藥物產生抗藥性 (多重抗藥性) 的念珠菌菌種仍不常見，但有逐漸變多的趨勢，比如 *Candida auris*。本文中，我們會探討多重抗藥性念珠菌的流行病學，抗藥性的分子機轉，及如何去治療和預防多重抗藥性念珠菌的感染。

多重抗藥性定義

細菌的多重抗藥性 (multidrug resistant, MDR)，廣泛抗藥性 (extensively drug resistant, XDR) 和全抗藥性 (pandrug resistant, PDR) 的定義是依照美國及歐洲的疾病控制與預防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 的標準而制定的。多重抗藥性的定義是指在三類或三類以上的抗生素中，對每類中的一種或一種以上具有抗藥性；廣泛抗藥性的定義為對大部分的抗生素都有抗藥性，只對其中一類或兩類抗生素有敏感性；全抗藥性則定義為對每一類的抗生素皆有抗藥性。但這些定義並不適合直接套用在念珠菌的抗藥性上，因為用於全身性治療的抗黴菌藥物只有四類，分別是 azole 類 (fluconazole, itraconazole, isavuconazole, posaconazole, voriconazole)，polyene 類 (amphotericin B 和其脂質劑型)，echinocandin 類 (anidulafungin, caspofungin, micafungin) 和 flucytosine (嘧啶的相似物)。只有前三類的抗黴菌藥物可以單獨用於念珠菌的感染，而且只有 fluconazole 和 echinocandins 類可以被用來當作侵襲性念珠菌感染的第一線用藥。所以我們定義念珠菌感染的多重抗藥性為在至少兩類的抗

黴菌藥物中，對每類中的一種或一種以上的藥物具有抗藥性；廣泛抗藥性為在至少三類的抗黴菌藥物中，對每類中的一種或一種以上的藥物具有抗藥性。

先天抗藥性

先天或初級抗藥性是這菌種的特徵，可以用來預測臨床治療是否會失敗。例如 *C. krusei* 天生就對 fluconazole 有抗藥性，而在全球醫療機構中出現的群聚 *C. auris* 就對許多類的抗黴菌藥物 (如 azoles, echinocandins 和 polyenes) 有較高的最小抑菌濃度 (Minimum Inhibitory Concentration, MIC)。另外有些先天對 fluconaozle 有抗藥性的念珠菌也會對 echinocandin 類有較差的藥物敏感性，而這些菌種則被歸類為多重抗藥性菌種，如 *Candida guilliermondii* 和 *Candida fermentati*。這些菌種並非常見的感染源，但有時仍會造成血行性感染等嚴重的疾病。

C. auris 是在 2009 年由日本首度被發表之報告，該菌是由外耳道引流液所培養出，之後在韓國和印度也有感染個案。而最近被報導的個案則分布於全球 (包含美國)，且大部分都和醫療照顧相關感染的傳播有關。感染 *C. auris* 的病人和感染到其它種念珠菌的病人有著相同的危險因子，如開過腹腔手術、用過廣效型抗生素、有中央靜脈導管和其他共病。*C. auris* 鑑定不易，因為市面上常規商品化的鑑定方法，容易將之誤判為其它種念珠菌。但若 MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry) 的資料庫中有 *C. auris* 的資料的話，則用 MALDI-TOF 可以精確地鑑定出來。目前並沒有 *C. auris* 的 MIC 的 breakpoints，但多數的菌株對 fluconazole 有抗藥性 (MICs ≥64 mg/L)，且三分之一的菌株對 voriconazole 和 amphotericin B 有較高的 MIC (≥2 mg/L)，而有少數的菌株 (7%) 也對 echinocandins 有較高的 MIC。總體來說，有 41% 的 *C. auris* 菌株對兩類抗黴菌藥物有抗藥性，而有 3% 的菌株對三類抗黴菌藥物有抗藥性。

後天抗藥性

多重抗藥性念珠菌，通常發生於菌種本身即帶有抗藥性，之後又得到其它類藥物的後天抗藥性，但有時多重抗藥性會發生在原本對藥物具感受性的菌種，後來得到兩種以上的後天抗藥性。舉例而言，只有少數的念珠菌菌株 (3%) 對 echinocandin 類有抗藥性，而其中之一就是 *C. glabrata*。隨著 echinocandin 類的廣泛使用，*C. glabrata* 對 echinocandin 類的抗藥性也隨之增加，而且對其它類的抗黴菌藥物的敏感性也跟著下降，尤其是對 fluconazole 和其他

azole 類。美國一間醫學中心的報告顯示十多年來 echinocandin 類的抗藥性在 2009~2010 年間從 2~3% 上升至 13%。而對 echinocandin 類有抗藥性的菌株中，有 36% 也對 azole 類有交叉抗藥性，所以多重抗藥性的 *C. glabrata* 有顯著地增加。至於其它念珠菌菌株會因暴露過抗黴菌藥物而得到後天的多重抗藥性，比如 *C. albicans*、*Candida kefyr* 和 *Candida lusitaniae*。*Candida albicans* 並不常因突變造成抗藥性，但在長時間使用 echinocandin 類或沒有去控制感染源的病人身上仍可以見到。這些對 echinocandin 類有抗藥性，甚至有可能變成多重抗藥性的 *C. albicans* 分離株在動物實驗或是臨床上的治療反應都比較差。

抗藥性機轉

Amphotericin B 會和黴菌細胞膜上的 ergosterol (麥角固醇) 結合，之後藉由 6 個 ergosterol 的分子在細胞膜上形成一個孔洞，讓細胞內的物質流出後導致細胞死亡。Ergosterol 的形成是從它的前驅物，lanosterol (羊毛脂固醇)，經由一連串的酵素反應，轉變為好幾個中間產物的固醇後所形成。而這些酵素是由 *ERG6*，*ERG11*，*ERG24*，*ERG25*，*ERG26*，*ERG27*，*ERG2*，*ERG3*，*ERG5* 和 *ERG4* 轉譯而成。若這些基因有發生突變，比如 *ERG11* 和 *ERG3* 或 *ERG5* 的聯合突變，或是 *ERG2* 或 *ERG6* 的單獨突變，都會讓念珠菌中的 ergosterol 減少，進一步產生 amphotericin B 的抗藥性。然而，amphotericin B 的後天抗藥性是非常少見的。

Azole 類對於念珠菌而言是抑菌性的，它的藥理機轉是藉由和酵素 ERG11p 的結合去抑制 ergosterol 的合成。首先，有報導顯示目標基因 *ERG11* 有超過 140 種變異，這些變異對 azole 類抗藥性的影響取決於它發生的位置和特定取代 (specific substitution)。因為這些基因變異時常同時間發生，且也在別的抗藥性機轉扮演一定的角色，所以很困難把它們拆解成某幾個目標基因的突變。其次，在轉錄基因 *UPC2* 中獲得功能 (Gain of function, GOF) 的突變可以用來調控 *ERG11* 的表現，使得 *ERG11* 的濃度增加後讓 azole 類的活性不足。最後一個 azole 類抗藥性機轉是和輸出幫浦相關。ATP 結合盒運輸蛋白 (ATP binding cassette (ABC) transporters) 的多效性類別 (pleiotropic class) 的變異，包含 azole 類主要的藥物運輸蛋白 *CDR1*、*CDR2* 和只有 *C. glabrata* 才有的 *CgSNQ2*，會導致 azole 類的全抗藥性。屬於主要協同運輸蛋白超家族 (major facilitator superfamily, MFS) 的 *MDR1* 運輸蛋白也和念珠菌的 azole 類抗藥性有關，但其中不包含 posaconazole，itraconazole 或

isavuconazole。這些藥物運輸蛋白的表現程度取決於特定的調控因子，比如調控 *CDR1* 和 *CDR2* 的 *TAC1*，和調控 *MDR1* 的 *MRR1*。這些調控因子中的獲得功能 (GOF) 的突變與輸出幫浦的過度表現有關，因而造成 azole 類的抗藥性。

針對 echinocandin 類，只有一種分子機轉會讓它產生抗藥性，也就是在目標基因的熱點發生突變，例如 *C. albicans* 的目標基因 *FKS1* (wild-type AA sequences hot spot 1: FLTLSLRDP 和 hot spot 2: DWIRRYTL)，而 *C. glabrata* 則在目標基因 *FKS2* (wild-type AA sequences hot spot 1: FLILSLRDP 和 hot spot 2: DWIRRYTL)。大部分的案例中只發現單一熱點的突變，只有在少數個案中才會發現其他變異。抗藥性的程度取決於是否與特定的密碼子、特定的變異或是發生於哪一個菌種有關。例如，*FKS1* 熱點1 的第 8 個密碼子處的 D 至 Y 變異影響 C. krusei 的 MIC 比 *C. albicans* 多得多：在 *C. krusei* 中的 MIC 測定會需要多 3~5 個兩倍稀釋步驟，而在 *C. albicans* 只需多 1~2 個兩倍稀釋步驟。另一個例子是如果變異是發生於目標基因 *FKS1* 或 *FKS2* 中的熱點1 中的第一和第五胺基酸 (F [phenylalanine] 和 S [serine]) 的突變的話最會造成 MIC 上升。三種 echinocandins 對於 *C. glabrata* 的活體內活性皆有不同。舉例來說，micafungin (非 anidulafungin 和 caspofungin) 在動物實驗中保留對具 Fks2p-S663F 變異的 *C. glabrata* 的活性。另一個例子是雖然 caspofungin 對 Fks1p-R647R/G 和 P649P/L 雙重變異的 *C. albicans* 在臨床上治療會失敗，但用 anidulafungin 則依然有效。

Flucytosine 可以透過膜透酶 (permease，由 *FCY2* 所編碼) 主動運輸到黴菌細胞裡面，隨後經由 cytosine deaminase 或 uracil phosphoribosyltransferase (由 *FCY1* 和 *FUR1* 編碼) 轉變為 5-fluorouracil 或 5-fluorouridine monophosphate，去抑制轉錄、DNA 複製和蛋白質合成。若只單用 flucytosine，則會因 *FCY2*，*FCY1* 和 *FUR1* 基因發生突變而快速出現抗藥性。此外，有三個新的生物過程 (biological processes) 會影響 *C. glabrata* 對 flucytosine 的抗藥性，分別是精胺酸的恆定 (arginine homeostasis)、細胞壁的重塑 (cell wall remodeling) 和 Fps 家族的水甘油通道蛋白 (aquaglyceroporins of the Fps family)。

大多數的多重抗藥性的菌株常來自於本身即具有單一抗藥性的菌種，如 *C. glabrata* 和 *C. krusei* 對 echinocandin 類有抗藥性，或者是像最近從印度或其他國家興起的 *C. guilliermondii* 或 *C. auris*，本身已帶有多重抗藥性。多重抗藥性菌種卻不帶有先天抗藥性是很少見的，因為通常需要獲得幾種抗藥性機轉後才會變成多重抗藥性。舉例而言，*ERG3*

和 *ERG2* 的變異分別與 *C. albicans* 和 *Candida dubliniensis* 中的 azole 類和 amphotericin B 的交叉抗藥性有關。此外，在攜帶 *ERG11* 突變的念珠菌分離株中又產生 *ERG3* 或 *ERG5* 的變異的話，則會有 azole 和 polyene 類的抗藥性。

治療及預防

我們只有有限的治療選項去處理多重抗藥性念珠菌的感染。專家所撰寫的指引中，只有少數治療是有實證基礎的，根據經驗 (anecdotal experience) 指出感染 *C. glabrata* 的病人對 echinocandin 類的 MIC 較高，且對 fluconazole 有抗藥性，所以臨床治療失敗率增加。在這樣的病人身上，不管專家小組或是臨床經驗都建議使用 liposomal amphotericin B 合併積極尋找未被引流或被移除的感染源 (如中央靜脈導管、腹腔內膿瘍、金屬植入物或血栓靜脈炎)，以達到成功的療效。多重抗藥性 *C. albicans* 感染的病人，參考動物實驗結果高劑量的抗黴菌藥物可能會對較不嚴重的 *FKS* 突變有效，但臨床方面缺乏相關的數據可以證實。若是病人感染的是多重抗藥性 *C. auris*，目前有限的經驗告訴我們該如何去治療。不過，藥物敏感性試驗指出 echinocandin 類的抗藥性比其它 azoles 類的抗藥性來得少。所以，若是要治療 *C. auris* 的感染的話，echinocandin 類和 amphotericin B 仍然可以列入考慮。在這些情況下，強烈建議進行抗黴菌藥物敏感性試驗，並對這些 MIC 升高的菌株的抗藥性機制進行完整的黴菌學評估。關於合併不同種類的抗黴菌藥物治療，目前只有少量的實驗數據，所以現階段仍無法給予決定性的建議。利用感染管制策略去限制多重抗藥性和廣泛抗藥性菌株發展是很重要的。例如控制腹腔或導管相關感染的感染源可以減低感染負擔 (burden of infection)，也可以減少日後可能會發展成抗藥性的黴菌數量。此外，移除導管或金屬植入物也可以減少生物膜。使用抗黴菌藥物時不應給予不足夠的劑量，因為這會造成抗藥性，並且治療不應該超過指示的治療期間。對於高風險的病人應使用預防性的抗黴菌藥物，但同時也須做好完整的黴菌學診斷，如此才可以用藥物敏感性試驗去輔助黴菌感染的治療。

【譯者評】最近新興的 *C. auris* 之所以受到大家的重視，是因為它帶有先天的多重抗藥性，使得治療變成相當困難。雖然它可能會被誤認為其它念珠菌菌種，不過一旦被鑑定出來，大家就會知道它對很多藥物沒效而提高警覺。而後天的多重抗藥性則可能會發生在比較常見的菌種，比如 *C. glabrata* 和 *C. krusei*。在美國，多重抗藥性的 *C. glabrata* 佔所有血行性 *C. glabrata* 的 2~10%。但在美國以外的地區則比較少被報導，如在歐洲只

有佔 < 0.5%，在亞太、非洲及南美洲則只有個案報導而已[2]。若是這些多重抗藥性菌株沒有去做 MIC 或是藥物敏感性試驗的話，可能會因為給予不適當的抗黴菌藥物而導致治療失敗。不過幸好，黴菌的多重抗藥性並不像細菌般地那麼普遍。而這些後天才獲得的多重抗藥性與之前暴露過抗黴菌藥物、沒有去清除感染源或是沒有去移除生物膜有關，所以病人若是有這些危險因子的話則要小心是否有可能是多重抗藥性菌株的感染。最後，除了治療之外，我們也需要要做好感染管制策略才可以預防這些多重抗藥性菌株四處傳播。【奇美醫院陳宏睿/陳郁慧/湯宏仁 摘評】

參考文獻

1. Arendrup MC, Patterson TF: Multidrug-Resistant Candida: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. J Infect Dis 2017;216:445-51.
2. Colombo AL, Júnior JNA, Guinea J: Emerging multidrug-resistant Candida species. Curr Opin Infect Dis 2017;30:528-38.

國內外新知

紫外線與漂白水對於困難梭狀桿菌孢子的消毒成效

2014 年，有 101,074 例醫療照護感染困難梭狀桿菌 (Clostridium difficile，以下簡稱困梭菌) 個案通報至美國國家醫療保健安全網 (National Healthcare Safety Network, NHSN)。環境污染是醫療照護感染困梭菌的危險因素之一，減少環境污染的方法包括頻繁的手部衛生和環境的清潔消毒；然而，這兩種方法都會出現人為錯誤。困梭菌孢子可以在醫院環境中持續存在多達 5 個月之久。在多項研究中，一種使用波長為 254 奈米 (nm) 紫外線 (UV-C) 而不需接觸環境的消毒方式，被證實可以消滅醫院的環境中的困梭菌孢子。

此項研究的目的是評估「手動清潔」和隨後的「UV-C 消毒」對於困難梭狀桿菌感染 (*Clostridium difficile* infection, CDI) 患者的住院病房環境表面的消毒成效。Surfacide 系統 (Waukesha, WI) 生產的 UV-C 燈可由 3 座塔或單獨一座組成。UV-C 消毒塔以三角形環繞床邊的方式置放，該系統利用激光以及預先設定旋轉 360 度的方法來測量需消毒的空間，還有所需的消毒週期；該系統配有「運動傳感器」觸發機器關閉藉以保護病人和工作人員。此研究在一間 308 床綜合癌症中心進行，並培訓了工作人員來操作這些儀器。

此項研究選定聚合酶鏈反應 (PCR) 檢測結果確認為 CDI 陽性毒素 B 基因 (*tcd*B) 感染患者的病房。這些病人被放置在接觸隔離病房，我們規定每天用漂白劑進行房間清潔和 UV-C 消毒浴室，但後者不一定在手動清潔後立即執行。當病人可能在房間內時，會將浴室門關上並使用 UV-C 消毒儀在浴室內進行消毒。病人出院後，浴室和房間都會用漂白劑進行終期清潔，隨後立即用 UV-C 消毒；浴室用一個 UV-C 消毒儀進行 10 分鐘消毒，病房則使用三個 UV-C 消毒儀消毒 45 分鐘。

在漂白劑清潔消毒後，UV-C 消毒前，選定環境中 2 至 3 個高接觸面的右側進行採樣。等 UV-C 消毒後，同一高接觸面的左側再採樣。我們共選取 9 個位置，包括床上活動桌、馬桶座、電腦鍵盤、浴室門把、浴室水

龍頭柄、床欄杆、床頭櫃、躺椅、呼叫鈴。採樣報告以 < 10 CFU (Colony Forming Unit) 作為檢測下限，使用費雪精確性檢定 (Fisher exact test)，所有的統計都用 SAS 9.3 統計分析軟體 (SAS Institute, Cary, NC)。

在超過 4 個月的研究中，總共採樣 476 個：分別為浴室 186 個；病房 290 個。總結，在漂白劑清潔消毒後，UV-C 消毒前，共採樣 238 個檢體中有 32 個檢體報告 ≥ 10 CFU 困梭菌陽性 (陽性比率 13%)。其中浴室 88 個採樣中有 5 個陽性檢體 (陽性比率 6%)；病房 118 個採樣中有 27 個陽性檢體 (陽性比率 23%)。而馬桶座和床上活動桌是 2 個最常見的陽性採樣點。

在所有採檢點中，經過 UV-C 照射後，238 採檢點中只有在 1 個電腦鍵盤為陽性檢體 (陽性比率 0.4%)。我們觀察到 UV-C 消毒後困梭菌菌落 CFU 檢測比值 (Odds ratio, OR)，0.027; 95% 信賴區間 (Confidence Interval, CI)，0.0006~0.1664; P < .0001) 具有統計學上的意義。而醫院發病的困梭菌病例也從同期前一年 (在此期間 UV-C 尚未被利用) 的 12.9 個減少至 11.4 個/每 10,000 病人日數。

在 CDI 病人的病房，先用漂白劑清潔消毒後再增加 UV-C 消毒，有顯著減少了困梭菌孢子存在。然而只單獨使用漂白劑進行清潔消毒，卻檢測出陽性率有 13% 殘留困梭菌孢子。我們的清潔人員使用 VeriClean 進行環境清潔並定期評估稽核，研究期間平均合格率為 90.8%。在此項研究中，對於 CDI 感染或帶菌病人所處的環境，加入 UV-C 消毒可以減少困梭菌孢子的環境污染，避免無意地將困梭菌孢子轉移到手或其他的環境物質表面。

【譯者評】本篇研究發現增加 UV-C 消毒可以明顯減少困梭菌所造成的環境污染而且醫院 CDI 病人也有減少。一篇臨床試驗的研究報告指出，終期消毒使用紫外線以及過氧化氫 (hydrogen peroxide system) 的病室，可以減少多重抗藥性病菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, Vancomycin-resistant *Enterococcus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter* spp.) 的感染或移生 [2]。然而另一篇隨機且多醫學中心的研究報告提到；四組臨床研究中 (1. quaternary ammonium disinfectant 四級氨消毒劑、2. UV 紫外線和四級氨消毒劑、3. 漂白劑、4. 漂白劑和 UV 紫外線)，顯示在「UV 紫外線和四級氨消毒劑」這一組的病室終期消毒後，明顯減少了病人暴露於多重抗藥性病菌下的感染率，而其它三組的病人在於病室終期消毒後的多重抗藥性病菌感染率則無差異[3]。所以消毒劑的種類或消毒方式，以及消毒執行時的落實與否都可能影響臨床環境的消毒成效。醫院在於困梭菌感染或

移生的病人所接觸的環境，如何選擇適合的消毒劑或消毒方式仍需依醫院個別的情況來作環境的消毒。【奇美醫院 張炳欽/陳郁慧/湯宏仁 摘評】

參考文獻

1. Megan H, Robert CO, Julie EM: The effect of ultraviolet light on *Clostridium difficile* spore recovery versus bleach alone. Infect Control Hosp Epidemiol 2017;38:1116-7.
2. David JW, William AR, Deverick JA, et al: Effectiveness of ultraviolet devices and hydrogen peroxide systems for terminal room decontamination: Focus on clinical trials. Am J Infect Control 2016;44:77-84.
3. Deverick JA, Luke FC, David JW, et al: Enhanced terminal room disinfection and acquisition and infection caused by multidrug-resistant organisms and *Clostridium difficile*: a cluster-randominsed, multicentre, crossover study. Lancet 2017;389:805-14.

國內外新知

談 U = U 及愛滋感染管制

直到二十一世紀的今天，人類免疫缺乏病毒 (Human immunodeficiency virus, HIV) 感染依然是各國公共衛生政策的重要議題。面對逐年增加的感染者，我們除了致力於疾病的早期診斷及治療，感染預防及民眾衛教也是許多臨床工作者努力的目標。世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 也提出了 90-90-90 的目標：在 2020 年時 90% 的感染者可以知悉自己的感染狀態，90% 被診斷的感染者可以接受抗病毒治療，90% 接受治療者的血液病毒量可以達到測不到 (undetectable) 的狀態。

事實上，早在 2011 年一個跨國研究 (HPTN 052) 中就有提出「Treatment as Prevention (治療即預防)」的概念。從 HIV 血清相異伴侶 (serodiscordant couples) 的研究發現，使用抗病毒藥物治療感染者可以減少 96% 病毒傳染的機會。其中，在感染者病毒量測不到的伴侶組別中，完全沒有觀察到有發生傳染及感染的現象。這在當時是一個非常激勵人心的研究成果，因為其結果說明了抗病毒治療在疾病預防的公共衛生政策上扮演了重要角色。

2016 年一個歐洲 14 國的多中心觀察性研究 PARTNER 研究發表後，這樣的觀念再次得到證實。該研究追蹤了 1,166 對 HIV 血清相異的伴侶，包括同性及異性戀男女，其中感染者必須持續服用抗病毒藥物並維持血液病毒量小於 200 copies/mL。有 888 對伴侶完成至少一年的追蹤 (548 對異性伴侶，340 對男同性伴侶)，每對伴侶的追蹤期間中位數為 1.3 年。感染者那一方的服藥順從性平均都超過 90%，且超過 80% 的感染者 CD4 數目都維持在 350/mm^3 以上。他們一年內發生不安全性行為 (包括未使用保險套之陰道交及肛交) 次數的中位數分別為男同性伴侶 42 次、男異性戀者 35 次、女異性戀者 36 次。在追蹤了共 1,238 個伴侶-年 (couple-years) 裡，這些伴侶共發生了大於 58,000 次不安全性行為。超過一半 HIV 陰性伴侶沒有使用保險套是因為他們認為伴侶測不到病毒量時 HIV 傳染的機率很低，一部份人認為沒有使用保險套的性行為比較愉悅，而有 15% 的 HIV 陰性女生則是為了想要懷孕。

在後續的追蹤裡，研究發現只有

11 位原本 HIV 陰性者感染了 HIV 病毒。進一步的親緣演化樹分析後，發現這些新感染個案的病毒株都不是來自於其 HIV 陽性伴侶，當中有 8 人 (73%) 表示曾與其伴侶外的其他人發生不安全性行為。 也就是說，研究裡控制病毒量小於 200 copies/mL 的感染者藉由性行為傳播 HIV 給另一半的個案數為零 (95% 信賴區間上限為 0.30/100 伴侶-年)。

這篇研究主要在探討測不到病毒量的感染者，在不安全性行為時傳播 HIV 的風險。因為研究對象只招募不使用保險套的伴侶，與之前的 HPTN052 研究相比 (保險套使用率 93%)，更能說明零傳染的效果是來自於抗病毒治療。這篇是第一個證實「治療即預防」也適用於男同性伴侶的研究。值得注意的是，研究中發生感染的個案病毒株並非來自於其原伴侶，因此伴侶外的不安全性行為反而是應該要被提醒及衛教的。儘管如此，本研究仍有一些限制。根據其原本之樣本數計算，預計要追蹤 2,000 伴侶-年。由於部份伴侶有分手、遷居等問題，造成只有 888 對伴侶有完成至少一年的追蹤。雖然研究追蹤的期限較短，在參加研究前很多伴侶都已經有不戴保險套的習慣。

綜合以上的結果，HIV 感染者藉由控制病毒量至測不到的程度 (undetectable) 是可以有效預防經由性行為途徑來傳播病毒 (untransmittable)。Undetectable = Untransmittable (U = U) 的確是個革命性的發現，不僅僅鼓舞著學者們更致力於愛滋病藥物的研發，也使 HIV 感染者們更有自信地生活。儘管如此，在某些醫療或社經弱勢的族群中，仍有很多未診斷及未接受治療的感染者。因此，如何讓全部感染者都可以得到 HIV 照護並減少就醫障礙，是我們應該去思考及解決的問題。

【譯者評】到 2017 年 10 月 31 日，台灣本國籍感染者的人數累積高達 35,581 人，其中 2,395 人為 2016 年的新通報個案。面對逐年增加的感染者，我們除了致力於疾病的早期診斷及治療，感染預防及民眾衛教也是許多臨床工作者努力的目標。隨著高效能抗反轉錄病毒藥物以及三合一單錠處方 (single-tablet regimen) 的誕生，感染者的服藥順從性以及病毒的控制效果變得比以前更好。由於疾病慢性化及感染者的年紀增長，給予所有基層醫療從業人員適當的愛滋相關衛教、減少醫療人員對於愛滋的恐懼及歧視，以及為有需要的病人提供友善的就醫環境，對於 HIV 防治的公衛政策是刻不容緩的。醫療院所 (不止是指定治療機構) 應訂定合適的感染管制措施，確實執行標準防護措施及器械之消毒滅菌，即可有效地防範感染。另外一些友善感染管制措施的制訂，如病人手環的隔離提示或是床邊標示，雖然可以降低醫療人員的照

護壓力，但應注意是否有病人隱私權暴露的疑慮。關於這類提示，甚至於公開的雲端藥歷，除了提醒醫療人員確實執行感管措施外，我們也需要注意可能帶給醫療團隊的恐懼及壓力，進而造成對病人的歧視。我們要強調的是，這類的感染管制措施，都是用來減低感染風險，絕非為病人貼上特定標籤。所以在照護 HIV 感染者或是其他血體液傳染疾病患者，都不應有所不同及帶有歧視。另外，目前並沒有很好的研究能去證實感染者的血體液在測不到病毒量之下，是否在性行為以外仍具有傳染力。因此，倘若醫療人員在發生暴露後，應確實通報針扎或血體液暴露事件，並儘快做進一步之評估，以決定是否需要使用暴露後預防性投藥 (post-exposure prophylaxis, PEP)。HIV 的防治觀念已經邁入一個新的紀元，絕大部份規則服藥的 HIV 感染者都可以過著與非感染者同樣的生活，而未感染者也可以藉由預防性投藥等方式預防感染。儘管如此，我們距離 HIV 的防疫目標仍有一段距離。除了教育醫療人員及民眾正確的愛滋相關防治觀念之外，減少愛滋病歧視問題並建立友善的醫療環境及感管措施也是相當重要。我們期待在不久的將來，可以看到社會及醫療環境的改變，如此愛滋疫情才可能有被有效控制的一天。【奇美醫院　杜漢祥/陳郁慧/湯宏仁摘評】

參考文獻

1. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al: Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. JAMA 2016;316:171-81.
2. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al: Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med 2011;365:493-505.
3. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al: Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. N Engl J Med 2016;375:830-9.

國內外新知

臨床微生物檢驗可以診斷出 *Candida auris* 嗎？

Candida auris 於 2009 年在日本首次被發現，目前在歐洲、亞洲、美洲、非洲十餘國迅速傳播，因 *C. auris* 在醫療照護機構中可造成群聚感染，此菌約有 50% 會造成造成血流感染，*C. auris* 大多具有多重抗藥性，也伴隨有高的死亡率，因此為近年重要的新興傳染病。有效的預防，治療和感染控制醫療照護機構群突發事件，都需要臨床微生物實驗室能快速正確的鑑定出 *C. auris*。

然而根據 Mizusawa 等發表於 2017 年的文獻指出，對於 *C. auris* 的鑑定美國大部分的實驗室並沒有經驗，因此美國疾病管制預防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 準備一套菌株，包含有 10 株 *C. auris*，3 株 *C. duobushaemulonii*，2 株 *C. haemulonii*，2 株 Saccharomyces 以及 *Kodamaeaohmeri*、*C. krusei*、*C. lusitaniae* 各 1 株，提供給美國國內各實驗室，以不同的鑑定工具來確認此菌。結果採用傳統的生化反應法來鑑定所有的 *C. auris*，其鑑定結果都錯誤。以 API 20C AUX 系統 (bioMerieux) 鑑定，結果均為 *Rhodotorula glutinis*；以 BD Phoenix 系統 (BD Diagnostics) 則多鑑定為 *C. haemulonii* (其中一株鑑定為 *C. catenulata*)；以 Vitek-2 系統 (bioMerieux) 鑑定，結果為 *C. haemulonii*；以 MicroScan 系統 (Beckman Coulter) 鑑定則會被鑑定成 *C. famata, C. guilliermondii, C. lusitaniae, C. parapsilosis* 等。

另外如果以 Bruker Biotyper (Bruker) 和 Vitek-MS (bioMerieux) 這兩個 MALDI-TOF MS 系統做鑑定，採用常規的分析系統也一樣得不到鑑定結果，必須以各公司已更新且包含 *C. auris* 鑑定資訊的資料庫 (可能是研究用，reseach-use-only, RUO 版本) 才能得到正確的鑑定結果。此外上機前萃取檢體的方法也會影響結果，用 RUO 系統鑑定 Bruker Biotyper 系統如果用直接塗盤萃取法 (Direct on-plate extraction) 操作，仍會有 50% 機率鑑定失敗，必須以全試管內萃取法 (Full-tube extraction) 操作。這在 Kim 等人的文獻報告中就有提到如果以直接塗盤萃取法

失敗後再以酒精蟻酸萃取 (簡易) 法重測，則在 Vitek-MS 系統會將 *C. auris* 鑑定成 *Candia. albicans* 和 *C. haemulonii* 在 Bruker Biotyper 系統則被鑑定成 *N. meningitidis serogroup A* 和 *P. rhizosphaerae*。在 Fraser 等人的報導中也有談到部份萃取 (partial extraction) 的方法和全試管內萃取 (Full-tube extraction) 在不同菌種間各有不同的失敗率。

所以要正確的鑑定 *C. auris* 除定序 ITS 和 D1/D2 區外，MALDI-TOF 系統是目前能用的快速鑑定法，但是想要得到正確的結果則有賴於使用能鑑定 *C. auris* 的 RUO 資料庫和正確的全試管內萃取法。

全試管內萃取法 (以 Bruker Biotyper standard operating procedure 為例) 的步驟如下：

1. 取 300 μl 純水於 1.5 ml 微量離心管。用接種環取單一菌落的菌量，Vortex 使菌體充分散開、均質化於水中。

2. 加入 900 μl 無水酒精，充分 Vortex 以混合均勻。高速離心 2 分鐘 (13,000~15,000 rpm)，去除上清液。

3. 再次離心 (2 分鐘，13,000~15,000 rpm)，用微量吸管將剩餘的上清液盡量去除。並風乾至少 5 分鐘。

4. 加入與菌量相等之 (約 20~80 μl) 70% 蟻酸 (FA)，利用微量吸管重複吸、放或是 Vortex 使菌體充分散開、均質化。

5. 加入等量之 ACN (acetonitrile) (等量於步驟4 所加入的 70% FA 溶液)，Vortex 混合均勻。高速離心 2 分鐘 (13,000~15,000 rpm)。

6. 取 1 μl 上清液，置於樣品盤上，於室溫下風乾。再置於 MALDI TOF 質譜儀進行分析與菌種鑑定。

【譯者評】各臨床實驗室應事先規劃 *Candida auris* 之鑑定流程與提升鑑定能力之教育訓練。實驗室常用的生化鑑定儀若出現文中所述容易錯誤菌種如 *C. haemulonii* 等，則應再以分子生物學法做確認，若使用 MALDI-TOF 確認則應使用全試管內萃取法。MALDI-TOF 系統雖然是診斷的利器，但仍應留意其方法學的局限與注意之事項，才能在微生物診斷上發揮效果，達到快速防堵新興傳染病擴散的目的。【高醫附設醫院　李昆畝/盧柏樑　摘評】

參考文獻

1. Mizusawa M, Miller H, Green R, et al: Can multidrug-resistant *Candida auris* be reliably identified in clinical microbiology laboratories? J Clin Microbiol 2017;55:638-40.
2. Kim TH, Kweon, OJ, Kim HR, et al: Identification of Uncommon Candida Species Using Commercial Identification Systems. J Microbiol Biotechnol 2016;16:2206-13.
3. Fraser M, Brown Z, Houldsworth M, et al: Rapid identification of 6328 isolates of pathogenic yeasts using MALDI-ToF MS and a simplified, rapid extraction procedure that is compatible with the Bruker Biotyper platform and database. Med Mycol 2016;54:80-8.

編者的話

此期的文章共發表有：原著一篇，綜論二篇，專欄一篇，國內外新知四篇。

原著「某醫學中心附設護理之家 A 型/H3 流感群突發調查」，15 位有症狀的住民中，11 位檢出有 A 型/H3 流感病毒及 1 位 (9.1%) 爲 A 型/swH1 流感病毒，是長照機構中罕見的多人群聚事件，經由調查及感染管制措施介入後，始得疫情得已被控制。臨床敏感度高即時通知並盡早介入感管措施是中止疫情之關鍵，藉由此事件的處理經驗可提供機構面對流感疫情發生時處理之參考。

綜論的部分有兩篇，分別是「心臟植入式電子裝置感染與預防」、「預防手術部位感染：應用組合式照護措施的本土挑戰與執行策略」。隨著科技快速不斷的創新與改良，心臟植入式電子裝置可以使得心臟節律性的規則運作藉以維持身體的正常功能，但也可能因爲宿主、裝置類型與植入技術複雜程度而容易引起感染的風險，此篇針對感染因子、感染預防與感染處置進行探討；同時也提醒大家，應可將心臟植入式電子裝置處置視爲手術式的一種，手術室規範與執行感染預防，是現行該有的照護原則。相對本期另一篇綜論預防手術部位感染：應用組合式照護措施的本土挑戰與執行策略，突顯確實執行術前、術中、術後的手術全期照護，對於提升手術安全的醫療品質很重要，本文對於各項議題進行探討，同時運用必要的手術部位感染組合式照護措施，以預防手術部位感染很重要。

手足口症是重要的公共健康議題，建立具有廣泛保護力之

手足口症疫苗，多價型手足口症疫苗的研究一直是近年的發展重點。目前國內的學術研究單位仍持續調查並研究不同型別腸病毒屬病毒之特性，進而研發出適當的疫苗劑型；本期專欄「手足口症疫苗之近期發展」探討不同機構與公司進行去活化腸病毒 A71 型疫苗臨床試驗與上市的概況，及介紹類似病毒顆粒手足口症疫苗之平台系統疫苗之研發供讀者了解。

在國內外新知部分，本期收錄有 4 篇文章，均與近期無論國內外與日俱增的新興感染議題相關，譬如，多重抗藥性念珠菌：流行病學、分子機轉及治療、紫外線與漂白水對於艱難梭菌孢子的消毒成效、談 U = U 及愛滋感染管制、臨床微生物檢驗可以診斷出 *Candida auris* 嗎？讀者可就新知部分省視國內流行的現況並參考相關的感管措施。

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，凡數字皆應以阿拉拍數字書寫。度量衡單位應使用國際單位系統符號，如 cm、mm、μm、L、dL、mL、μL、kg、g、mg、μg、ng、kcal、℃、% 等。
十、小數點之標示，除統計數值 p 值以小數點下三位表示，其他數值均以小數點下一位來呈現。
十一、表格 (tables) 及插圖 (illustrations)：
(1) 如有資料源自其他作者，須列出參考文獻。
(2) 每一圖表均在文中以鉛筆註記適當排印位置。
(3) 插圖說明：每一插圖須有完整的標題及說明。
十二、 參考文獻按照引用之先後順序排列，在本文引用時，以阿拉伯數字括弧表示於引用處之後，如[5]。
原著之參考文獻以二十五篇以內為原則，其餘稿件之參考文獻則以十篇以內為原則。
十三、 參考文獻之書寫方式：作者為三名或三名以內全部列出，四名或四名以上時只列出前三名，其後加「等」或「et al」，英文姓名僅 last name 需全字母呈現，姓名其他部份用第一字母縮寫，且不加點不空格；起迄頁數重複部份不重寫；如 105 至 108 頁寫成「105-8」。
(1) 期刊——作者：篇名。期刊名稱出版年代；卷數：起迄頁數。(英文篇名僅首字第一個字母大寫)
(2) 書籍——作者：篇名。In：編者姓名，eds. 書名。版次 ed. 出版地：出版商。出版年代：起迄頁數。
(英文書名除介係詞外，每一字的第一個字母大寫)
(3) 網路——作者、(西元年、月、日)、主要題目、網站名稱、摘自網址。
範例：
1. 王登鶴，王震宇，陳淑近等：疥瘡。感控雜誌 2016;26:13-20。
〈註：院內感染控制通訊1~3 卷，請特別註明期數。例如 1993;3(3):1-5。
2. 行政院衛生署：臺灣地區流行性感冒病毒之簡介。疫情報導 1995;11:240-5。
3. 盧光舜：消毒學 (第二版)。台北：南山堂出版社。1985:76-82。
4. 行政院衛生署 (1999，9 月 29 日)。心理衛生問題的災後處置策略：急性階段．台灣衛生網路。
摘自 http://www.doh.gov.tw/focus/921/88092906 /html 。
5. Rhoades ER, Ringrose R, Mohr JA, et al: Contamination of ultrasonic nebulization equipment with Gram-negative bacteria. Arch Intern Med 1971;127:228-32.
6. Benenson AS: Control of Communicable Disease in Man. 5th ed. Washington, DC: American Public Health Association. 1990:235-8.
7. Barry AL, Thornsberry C: Susceptibility tests: diffusion test procedures. In: Lennette EH, Balows A, Hausler WJ Jr, Shadomy HJ, eds. Manual of Clinical Microbiology. 4th.ed. Washington, DC: American Society for Microbiology. 1985: 978-87.
8. Yang K P, Simms LM, & Yin J C (1999, August 3). Factors influencing nursingsensitive outcomes in Taiwanese nursing homes. Online Journal of Issues in Nursing. Available http://www.nursingworld.org/ojin/tpc7/tpc7_5.htm
十四、國內外新知內容包括國外論文概述及譯者評兩部份。論文概述主要以所引用之第一篇 (至多到第二篇) 文獻為主，內容無須標註參考文獻；譯者評則必須按順序列出參考文獻。
十五、投稿請寄：
1. 請先行備妥投稿文章之電子檔 (限 WORD 檔格式) 並投稿聲明書及著作權讓與書 (均必須含全部作者之簽名；限 PDF 格式)。
2. 進入學會首頁，以會員身份登入後，點選頁面左側「感控雜誌投稿」進行線上投稿。
3. 若投稿之共同作者中有非會員，須先加入會員或感控之友後方能參與投稿。
十六、社團法人台灣感染管制學會網址：www.nics.org.tw。

感染控制雜誌
Infection Control Journal

雙月刊

編　　者：衛生福利部疾病管制署、社團法人台灣感染管制學會

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

總　編　輯：張上淳

副總編輯：黃高彬、黃玉成、盛望徽

編輯委員：王任賢、王復德、李聰明、李桂珠、邱連昭、周明淵、吳怡慧、
洪美娟、洪靖慈、柯文謙、柯金美、胡伯賢、施智源、姜秀子、
莊意芬、張藏能、陳巧慧、陳志榮、陳昶華、陳郁慧、陳彥旭、
陳瀅淳、黃萬翠、湯宏仁、楊麗瑟、詹明錦、葉國明、劉建衛、
蔡宏津、鄭舒倖、賴惠雯、謝怡然、顏慕庸、蘇玲慧
（依姓氏筆畫排列）

本期編輯醫院：財團法人奇美醫院

本期執行編輯：湯宏仁、陳郁慧

助理編輯：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、臺北市重慶南路一段121號7樓-10

電　　話：02-23959825、02-23759181

網　　址：www.cdc.gov.tw、www.nics.gov.tw

出版年月：2018年 2 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