ISSN: 1727-3269 DOI: 10.6526/ICJ

感染控制雜誌

雙月刊 第32卷 第 期 中華民國111年12月

Infection Control Journal Vol.32 No.6, December, 2022



「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

7	本 期 [內容————			
Ī				(D	* //(
	原著				• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •
		提升醫院終期環境清潔成效 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	····江惠	莉等	347
		運用多對策改善兒童腸病毒照顧者照護行爲之			
		成效探討·····	····黃詩	·雯等····	359
	綜論	ì			•
		後新冠病毒疫情下古老傳染病之威脅:			
		瘧疾之回顧與預防	····沈孜	穎等	369
		後新冠病毒疫情下新興傳染病之威脅:			
		黄病毒之回顧與前瞻 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	····許碧	珊等	379
	專欄				
		2020年台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系	統分析報	设告—	
		地區級以上醫院實驗室通報常見致病菌臨	床菌株之		
		抗生素感受性統計資料分析 · · · · · · · · ·	····張上	.淳等・・・・	389
		開放伴侶動物使用人用抗生素與			
		人類健康的關係與因應措施 · · · · · · · · ·	····郭書	辰等	398
	國内	外新知			
		Ceftazidime-avibactam 治療多重抗藥性革蘭氏原	会性菌之		
		臨床應用 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			407
		中西藥合併治療 COVID-19 之潛在互補效應:	網絡藥理	學分析・・	411
		台灣臨床抗藥性熱帶念珠菌 (Candida tropicalis)之親緣	關係 ····	414
G). 投稿	須知・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			417
	編者	的話			418
•	版權	頁			封底

提升醫院終期環境清潔成效

江惠莉! 黃奕霏! 張淑萍! 沈芳吉2 邱聖豪3 李仁智!

佛教慈濟醫療財團法人花蓮慈濟醫院 1感染管理控制室 2總務室 3企劃室

為落實終期環境清潔、減少物體表面細菌汙染,運用多元策略方法導入螢 光劑檢測法提升醫院終期環境清潔成效。組成跨單位小組,運用多元策略方法, 為期 8 個月 (2018 年 1 月開始進行至 8 月),採用螢光劑標示法輔助進行終期環 境清潔改善之研究,除進行一系列之課室教育訓練外,更強調學員實際操作的重 要性,藉由清潔過程中立即的指導,與每位清潔人員進行雙向溝通,以發現個別 性問題提供正確的清潔流程,並以圖示法環境清潔確效表提供人員了解重點清潔 之方向,讓清潔工作能夠更有效率的執行,利用 30 位出院病患終期清潔後再以 ATP (adenosine triphosphate) 生物冷光反映法進行檢測作為前後比較。結果發 現 ATP 環境清潔合格率由前測 54% 上升至 92% (進步率 70.4%);利用空病房以 螢光劑進行 30 位人員清潔檢測,環境清潔合格率由 42.5% 提升至 58.9% (進步 率為 38%),p < 0.01,顯示研究具有成效。

運用多元策略方法導入螢光劑檢測法進行環境清潔確效評估,不僅成本低、 對每一位清潔人員進行終期清潔的測驗後,可以立即的回饋並指導,此方式建議 納入新進人員訓練,讓人員都能完成測驗後再至臨床工作,以確保環境清潔的成 效。(感控雜誌 2022:32:347-358)

關鍵詞: 終期清潔、螢光劑標示

前言

近年來,多重抗藥性菌株的持續 增加,造成臨床治療上的困難提高,

而當病房環境中的微生物無法有效地 移除,間接地會成為一個重要的傳播 媒介。而在許多的研究中也提到,醫 療照護的環境會受到病菌的污染而進

民國 110 年 12 月 17 日受理 民國 111 年 1 月 10 日修正

民國 111 年 11 月 2 日接受刊載

DOI: 10.6526/ICJ.202212 32(6).0001

中華民國 111 年 12 月第三十二卷六期

通訊作者:李仁智 通訊地址:花蓮市中央路三段707號

連絡電話:03-8561825轉12277

一步導致醫療照護相關感染的產生 [1.2.3]。國內醫療院所的清潔工作大 部分都是由外包清潔公司負責,如何 落實終期環境清潔一直是醫院努力的 目標。一般定義乾淨是以眼見是否有 髒汙來判定,但在造成醫院中感染的 微生物並無法以肉眼判定,必須藉由 科學的數據及方法檢測,來判定它與 醫療照護相關感染的關聯性[4],常 見的環境清潔檢測方式有五種,相關 使用優缺點整理(表一);透過ATP生 物冷光反應來檢視環境清潔雖是一個 有效且快速的方法,相較於微生物培 養需要相關設備操作及較長時間才能 有結果,來得方便快速,但缺點是價 格較為昂貴,為了能夠收集更多的資 料,且可立即獲得結果,故以螢光劑 檢測法輔助進行。

的環境清潔消毒可以降低傳播的風險[1]。有效的管理環境清潔可以利用以下步驟進行:1.組成管理團隊,2.制定一致性的監測標準,3.利用查檢表,4.列為常規討論的議題以及5.留存相關會議紀錄以有效的改善清潔度[8]。

認知策略是清潔人員在解決問 題時,運用既有的知識經驗,以達到 目的的一種心智活動[9],為了更能 夠了解清潔人員對於環境清潔的認知 態度與行為模式,我們設計了清潔人 員認知態度及行為問卷,以了解人員 實際面臨之問題,再藉由多元教育策 略,增強其正確的行為模式。問卷內 容以過去感管師稽核時,人員常見的 錯誤為主,採紙本的方式進行前後 測,針對錯誤的部分,除了一系列之 課室教育訓練外,更強調學員實際操 作的重要性,故進行所有人員終期清 床回覆示教,實際與每位人員進行雙 向溝通,以發現個別性差異之問題提 供正確的清潔流程,並藉由團隊會議 的討論評值期望能夠提高終期清潔的 合格率,有效地提升院內醫療環境的 品質、維護病人安全。

多元教育策略則是因應課程的

表一 環境清潔檢測方式優缺點比較[8]

LA MINI-LANT.		/ E- \tt+1 E-		#Z-##. D. L.	
檢測方法	方便性	偵測病原體	直接評估清潔度	耗費成本	定量
目視直接觀察法	高	無法	可	低	無法
拭子培養	低	可	需等待 (時間長)	中	可
瓊脂平板培養法	普通	限制性	需等待 (時間長)	中	可
ATP 檢測	高	無法	需等待 (時間短)	高	可
螢光劑檢測法	高	無法	可	低	無法

本院自 2016 年起將終期環境清潔落實度列入常規稽核項目,稽核項目,稽核項目,稽核項目,稽機期環境清潔隨機,利用 ATP 生物冷光法檢測作為環境清潔成效評估指標 (本院選定合格標準 < 250 RLU),本院 2017 年上半年合格率為 91.4% (64/70),但下半年度合格率卻下降至 37.9% (11/29),在研究籌畫期常規於 2018 年 2 月進行 ATP 生物冷光法檢測環境清團隊 小組執行清潔合格率改善計畫。

研究與方法

一、研究背景與對象

本院總床位數為 969 床,2018 年度院內平均佔床率均有達 85% 以 上。所有清潔人員共計有 103 位, 以女性居多佔 74.8%,年齡分佈以 51~60 歲為最多 (佔 28.2%),50 歲以上人員佔 43%,教育程度以高中/職為最多佔 35%,其次為國中佔 31.1%,年資五年以上則佔 47.5%。

二、研究方法

三、研究工具

(一) 清潔人員對於環境清潔認知 與態度行為問卷結果

為更能夠了解清潔人員對於環境 清潔的認知態度與行為模式,故設計 相關問卷進行調查。

(二) 圖片確效表

依據文獻中提到之高接觸點,依 據醫院樓層及單位不同,分別製作三 種不同圖片式確效表,讓臨床清潔人 員易於瞭解高接觸點位置(圖一)。

(三) 螢光劑

以螢光粉末/膠標示後,使用

UVA (ultraviolet A) 紫外線燈,在暗室可見清晰之螢光反應,於清床前先以點狀標記,清床後再以 UVA 紫外線燈檢視是否仍有螢光劑殘留。

(四) ATP 生物冷光反應檢測法

此方法原理是用專用的採檢拭子完整塗抹要檢測的表面,再利用光度計測量,將拭子上含有 ATP 的髒汙轉換成相對光單位 RLU (relative light units),量化髒汙殘留程度。

(五) 螢光劑監測評估表

因病房及加護單位高接觸點不同,故確效表區分加護單位及病房區,每床統一16處高接觸點為基礎,隨機選取10處塗抹螢光劑,以達評分及分數計算的標準化(圖二)。



圖一 圖片確效表

四、執行過程

- (一)組成研究小組:成立跨部門 小組,藉由定期召開會議討論執行方 向及進度。
- (二)設計圖片式確效表,依據文獻中提到之高接觸點[13],製作圖片讓臨床同仁易瞭解高接觸點位置。
- (三) 前測資料分析後,辦理兩場教育訓練共計 83 人(病房區清潔人員全數參加) 參與,主要針對高接觸點的認知進行加強提示,並著重實際操作教學,在實際回覆操作練習後,再增加一場教育訓練回饋清潔人員在實際練習清床中遇到的問題。
- (四)清潔人員回覆示教測驗,利 用空病房進行實際操作測驗,每位皆 必須實際進行清床作業並以螢光劑測



圖二 螢光劑監測評估表

(五) 用物用品:要求清潔公司全面檢視清潔工具是否足夠,總務室進行稽查,發現需汰舊或不足之品項立即補齊。

五、統計方法

本研究以 SPSS 軟體進行分析與檢定。描述統計以個數、總分、百分比等呈現分佈情形。因考量部份標計點數較少,故採用 Mann-Whitney U test (無母數) 方式進行檢定;合格率計算每床標記 10 個高接觸點,以完全殘留 0 分、部分殘留 5 分、無殘留 10 分計算清床獲得分數,合格率 (%) = (總得分數/(標記次數*10分))*100。

研究結果

研究期間 (2018 年 1 月至 8 月),前測共發出 103 份問卷,回收率 100%,分析後發現同仁對於環境清潔認知比率平均為 80.2% (表二),態度行為方面,感覺工作超過負荷同意及非常同意比率為 48%,其餘正向提問同意及非常同意比率均可達 84%以上(表四),結束後再次進行後

測,發放 103 份問卷,回收 69 份, 回收率 66.9%,平均正確率由前測之 80.2% 上升至 89.4% (表二)。螢光檢 測法前測標記共 300 點,後測標記 共 304 點,其中一床因為單人房,物 品較多,故多標記 4 個點;另有 4 床 兩側床欄皆點螢光劑,故床欄有 34 個點,合格率也由前測之 42.5% 上 升至 58.8%,進步率達 38% (表三), 2018 年 8 月進行終期消毒後之 ATP 生物冷光法終期環境清潔評估,合格 率由原本 54.3% (19/35) 上升 至 92% (23/25),進步率 70.4%,達到設定之 目標值。

討論

許多醫院的清潔工作都是由外包 廠商負責,外包人員的管理除了主要 負責業務單位外,其餘相關業務單位 也必須共同協助,讓外包人員感受到 醫院對他們的重視,有歸屬感及成就 感,如此一來,才能夠提供醫院更乾 淨且安全的環境。研究在進行螢光劑 殘留檢測時,發現了同仁在清潔程序 上無法掌握高接觸點的清潔,如:知 道要清床欄,但床欄的重點是按鈕及 拉起床欄的地方卻無法完全清除螢光 劑,後測成績中在電燈開關及抽痰表 的結果較前測下降 (表三),與研究發 現在抽痰器壓力旋鈕、呼叫鈴、電燈 開關及抽屜把手,這些常常人員會觸 碰的小地方,常常是清潔人員疏漏的 地方,即使有即時回饋機制,還是容 易遺漏或清潔工作未確實相同[14],

表二 清潔人員對於環境清潔認知問卷結果

題目	前測正確率 (%)	後測正確率 (%)
超日	(n = 103)	(n = 69)
1. 在接觸可能曝觸血體液環境時,應戴手套,脫除後可	85.4	91.3
不需要再洗手。		
2. 環境清潔的程序應該是從最乾淨的地方開始清潔,最	84.5	95.7
髒的地方應該留到最後再清。		
3. 清潔的順序應該是先從地板開始擦,然後慢慢往上部	89.3	94.2
清潔 (地板-床-床頭-儀器)。		
4. 清潔時若發現稀釋的漂白水快用完了,可以直接再加	84.5	85.5
入新的漂白水讓它的濃度維持。		
5. 收集整理廢棄物時,將垃圾打包後應儘量用雙手壓縮	77.7	95.7
垃圾袋,以減少廢棄物的儲存空間。		
6. 連續清床的情況下,只要更換抹布即可,其餘的清潔	74.8	85.5
用品可以連續使用。		
7. 一般環境清潔可採用低濃度 0.06% 漂白水進行消毒。	69.9	72.5
8. 稀釋後的漂白水可以存放 72 小時。	82.5	92.8
9. 本院使用的氯錠清潔多重抗藥性床是 1,000CC 水加 6	73.8	91.3
顆。		
10.清潔過程中應避免攪動,以免產生氣流將微生物或塵	79.6	-
土分散。		
平均正確率	80.2	89.4

[註:正確率 (%) = (答對人數/答題總人數)*100]

顯示清潔人員對於清潔落實度仍有提升的空間。

許多文獻提及 ATP 生物冷光法 與實驗室細菌培養對於判斷環境表 面清潔的效果較為一致[17,18],本

表三 螢光劑檢測前後測結果

前測 (n = 30)			後測 (n = 30)				
標示點	標記次數	總得分數	合格率%	標記次數	總得分數	合格率%	p
叫人鈴	20	90	45	25	165	66	0.163
床欄	30	180	60	34	200	58.82	0.759
床頭燈	26	125	48.08	26	190	73.08	0.054
床頭板	30	100	33.33	12	85	70.83	0.019*
床尾按鍵	28	120	42.86	28	155	55.36	0.342
陪病床	24	130	54.17	27	160	59.26	0.653
陪病桌	25	95	38	25	145	58	0.103
電燈開關	13	40	30.77	7	20	28.57	0.888
乾洗手液	21	20	9.52	27	135	50	0.003*
點滴架	25	130	52	23	130	56.52	0.703
馬桶把手	2	10	50	4	30	75	0.576
洗手台	2	5	25	3	25	83.33	0.128
pump	5	10	20	2	10	50	0.195
垃圾桶	3	0	0	2	10	50	0.221
工作車	5	50	100	3	30	100	> 0.999
導線	6	0	0	2	0	0	> 0.999
monitor 面板	7	35	50	6	30	50	> 0.999
抽痰表	5	35	70	7	15	21.43	0.076
水槽旁	2	10	50	3	15	50	> 0.999
氧氣表	3	0	0	1	0	0	> 0.999
置物櫃	13	75	57.69	24	150	62.5	0.697
其他	5	15	30	13	90	69.23	0.116
合計	300	1275	42.5	304	1790	58.88	< 0.001*

[註:合格率(%)=(總得分數/(標記次數*10分))*100]

院此次以 ATP 生物冷光法終期環境清潔評估,合格率由原本 54% 上升至 92% (進步率 70.4%),在研究期間以輔助螢光劑檢測法進行評估,合格率也由 42.5% 提升至 58.9% (進步率為 38%),p < 0.01;除此之外,醫院的環境清潔及消毒是降低抗藥性細菌移生並維護病人安全的重要步驟之

一,可藉由教育訓練,擬定環境清潔 策略,來改善環境清潔效果,並達 到最終降低多重抗藥性菌株移生或 感染[19],另有研究指出加強重症加 護病房的環境清潔可以減少 MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus* aureus) 和 VRE (vancomycin-resistant Enterococci) 傳播,其中 MRSA 從

表四 清潔人員態度行為問卷結果 (n = 103)

題目	選項	個數	比例%
1-1 我的單位能夠提供我足夠的清潔工具。	非常同意	38	36.9
	同意	49	47.6
	普通	13	12.6
	不同意	2	1.9
	非常不同意	1	1.0
1-2 單位提供的教育訓練足夠應付我在清潔工作中運用。	非常同意	33	32.0
	同意	58	56.3
	普通	7	6.8
	不同意	2	1.9
	非常不同意	2	1.9
1-3 單位能夠提供我在清潔工作上的各項標準,讓我有所依	京 非常同意	37	35.9
據。	同意	51	49.5
	普通	10	9.7
	不同意	2	1.9
	非常不同意	2	1.9
1-4我覺得醫院能提供我適當的防護裝備。	非常同意	32	31.1
	同意	58	56.3
	普通	10	9.7
	不同意	2	1.9
	非常不同意	1	1.0
1-5 我認為我的工作量超過負荷。	非常同意	11	10.7
	同意	37	35.9
	普通	33	32.0
	不同意	17	16.5
	非常不同意	2	1.9
1-6 我覺得病床清潔可以降低病患院內交互感染的風險。	非常同意	39	37.9
	同意	55	53.4
	普通	7	6.8
	不同意	1	1.0
	非常不同意	1	1.0
1-7 工作中遇到困難我隨時可以詢問的到答案。	非常同意	36	35.0
	同意	54	52.4
	普通	9	8.7
	不同意	1	1.0
	非常不同意	3	2.9

1-8 我會每天更換我的工作服。	非常同意	41	39.8
	同意	52	50.5
	普通	7	6.8
	不同意	1	1.0
	非常不同意	1	1.0
1-9 每次清潔工作後我會落實手部衛生。	非常同意	43	41.7
	同意	54	52.4
	普通	5	4.9
	不同意	0	.0
	非常不同意	1	1.0
1-10 我會主動通報廁所空氣狀況。	非常同意	25	24.3
	同意	65	63.1
	普通	10	9.7
	不同意	2	1.9
	非常不同意	1	1.0
1-11 我認為我能夠達到醫院清潔要求的品質。	非常同意	22	21.4
	同意	68	66.0
	普通	11	10.7
	不同意	1	1.0
	非常不同意	1	1.0

[註:比例(%)=(個數/總人數)*100]

3.0% 降至 1.5%、VRE 從 3.0% 降至 2.2% (兩者 p < 0.001) [20],顯示在落實終期清潔後可有效降低多重抗藥性菌株的移生。

本研究運用多元策略方法導入螢 光劑檢測法進行改善終期環境清潔確 效評估工具以及回覆示教確效評估 在成本考量上相較於 ATP 生物冷 在成本考量上相較於 ATP 生物冷雖 在成本考量上輕缺乏標準化數據 可究進行中可大量應用,並可 體臨床,文獻提及 ATP 生物冷環境 應檢驗或螢光標示法則可以判讀環境

參考文獻

- 趙怜惠,蘇麗香,湯雅芬等:推動環境清潔策 略降低多重抗藥性鮑氏不動桿菌醫療照護相關 感染成效。感控雜誌 2011;21:83-94。
- 2. 衛生福利部疾病管制署 (2015,11 月)。醫療機構環境清潔感染管制措施指引。摘 https://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=52E2FAAB2576D7B1&tid=135C4035E7D9F6F7。
- 3. 陳佳聘,王復德:醫院環境清潔-真的清潔了嗎?。 感控雜誌 2016;26:225-27。
- 4. Dancer SJ: The role of environmental cleaning in the control of hospital-acquired infection. J Hosp Infect 2009;73:378-85.
- 5. 洪儀珍,陳安琪,丁菱等:醫院環境清潔確效 方法之介紹與運用。感控制雜誌 2018;28。
- 6. Shama G, Malik DJ: The uses and abuses of rapid bioluminescence-based ATP assays. Int JHyg Environ Health 2013;216:115-25.
- 7. 王雅芳,劉永慶,黃玉文等:運用多元感染管制策略提升清潔人員環境清消成效。感控雜誌 2017:27:103-15。
- 8. Alice Guh, Philip Carling 2010. Environmental Evaluation Workgroup: Options for Evaluating Environmental Cleaning. https://www.cdc.gov/hai/toolkits/evaluating-environmental-cleaning.html.2010
- 9. 國家教育研究院 (2000 年,12 月)。雙語詞彙、學術名詞暨辭書資訊網。摘自 https://terms.naer.edu.tw/detail/1313454/?index=6。
- 10. 尤素芬,鄭惠珠:運用多元教學策略於醫管 倫理課程之教學實踐。人文社會科學研究 2018;12:19-45。
- 11. 林玉娟: 翻轉創意一談慈大護理的多元教學策略。志為護理-慈濟護理雜誌 2015;14:14-21。

- 12. 歐姿好,李書芬,李志偉:運用情境興趣多元 教學策略於專科學生化學官能基學習-以植物 精油化學成分應用為例。全球科技管理與教育 2021;10:1-17。
- 13. 呂春美,張進祿,馬怡汝等:初探醫院環境 對醫療人員胃腸道 Escherichia coli 的抗藥性影響。感控雜誌 2008:18:137-45。
- 14. 盧進德,莊依如,李怡頡等:運用多面向感染 管制策略提升醫院環境清潔成效。感控雜誌 2019:29:11-22。
- 15. 湯雅芬,蘇麗香,陳常梅等:某醫學中心 加護病房環境清潔成效探討。感控雜誌 2020:30:331-340。
- 16. 高雅玲,高玉瑾,高淑琴:有效改善環管人員 對院內環境清潔與醫療廢棄物之處理。感控雜 誌 2009:19:10-20。
- 17. Griffith CJ, Cooper RA, Gilmore J, et al: An evaluation of hospital cleaning regimes and standards. J Hosp Infect 2000;45:19-28.
- Malik RE, Cooper RA, Griffith CJ: Use of audit tools to evaluate the efficacy of cleaning systems in hospitals. Am J Infect Control 2003;31:181-7.
- 19. Hayden MK, Bonten MJ, Blom DW, et al: Reduction in acquisition of vancomycin-resistant enterococcus after enforcement of routine environmental cleaning measures. Clin Infect Dis 2006;42:1552-60.
- 20. Datta R, Platt R, Yokoe DS, et al: Environmental cleaning intervention and risk of acquiring multidrug-resistant organisms from prior room occupants. Arch Intern Med 2011;171:491-4.
- Mitchell BG, Wilson F, Dancer SJ, et al: Methods to evaluate environmental cleanliness in healthcare facilities. Healthcare Infec 2013;18:23-30.
- 22. 吳宛靜,李佳雯,王梨容等:運用生物螢光反應檢測法稽核醫院環境清潔之成果。感控雜誌 2020;30:10-20。

Improvement Program to Enhance Effectiveness of Terminal Room Cleaning in Hospital Environments

Hui-Li Jiang¹, Yi-Fei Huang¹, Su-Ping Chang¹, Fang-Ji Shen², Sheng-Hao Qiu³, Jen-Jyh Lee¹

¹Unit of Infection Control and Management,

²General Affairs Office,

³Planning Office, Buddhist Tzu Chi General Hospital, Hualien, Taiwan

We executed multidisciplinary strategies using fluorescent marking gel to improve the effectiveness of terminal room cleaning and decontamination of surface environments following patient discharges for preventing healthcare-associated infections.

The program lasted for 8 months (from January to August 2018), was implemented through cross-department collaboration and multidisciplinary strategies, assisted by the use of fluorescent marking gel for improving terminal cleaning in our hospital. The training course for all cleaning staff included not only classroom lectures, but also interactive teaching methods where the staff performed environmental cleaning and disinfection procedures according to the standard operation procedures (SOP) and then teach-back. This immediate feedback mechanism enabled us to directly observe individual problems for each staff member and provide different solutions to improve their work. To assist with efficient cleaning procedures, we designed checklists in the form of schematic diagrams to ensure that all steps of the SOP were completed. We applied adenosine triphosphate (ATP) bioluminescence assays to assess the level of cleanliness before and after implementing the program to evaluate the effectiveness of our intervention.

ATP bioluminescence assays after terminal cleaning of 30 discharge rooms found that the rate of qualified cleanliness after terminal room cleaning increased from 54% to 92% (improvement percentage 70.4%). We used fluorescent marking

gel to conduct cleaning tests for 30 cleaning staff members. Adherence to cleaning procedures assessed by fluorescent marking gel was also significantly improved: The qualified rate increased from 42.5% to 58.9% (improvement percentage 38%, p < 0.001).

Multidisciplinary strategies combined with the use of fluorescent marking gel for environmental cleaning validation evaluations is not only cost effective, but also able to provide immediate feedback to each staff member after cleaning tests. It is recommended to incorporate this program into the training of new cleaning staff. New staff should be required to complete tests before starting clinical work to ensure the effectiveness of environmental cleaning.

Key words: Terminal cleaning, fluorescent marking gel

運用多對策改善兒童腸病毒照顧者照護行為之成效探討

黄詩雯! 俞雅卉! 王姿涵! 邱燕甘! 黄小萍! 林怡攸! 郭光哲2,3

長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院 1護理部 2處染科 3兒童感染科

家庭成員間的交互感染是腸病毒的主要傳播途徑,因此如何有效加強兒童和家庭成員的認知,加強腸病毒照顧者的照顧能力及手部衛生,實為預防腸病毒傳播的不二法門。

本研究運用類實驗性研究 (quasi-experimental study),於 2019 年 5 月 1 日至 9 月 30 日針對台灣某醫學中心因腸病毒入住兒科病房之照顧者進行收案,共收案 37 位對照組及 56 位實驗組。實驗組為接受介入措施之兒童腸病毒照顧者;對照組為未接受介入措施之兒童腸病毒照顧者。成效指標包含兒童腸病毒照顧者疾病認知、照護行為、執行手部衛生及焦慮程度。研究結果發現,本研究之多媒體衛教資料及互動式衛教小工具等介入措施,可有效提升兒童腸病毒照顧者之疾病認知 (p < .01)、照護行為 (p < .01)、執行手部衛生 (p < .01) 與降低焦慮程度 (p < .01)。

本研究運用多對策改善的實施,可以有效提升腸病毒住院病童照顧者疾病認知與照護行為,研究發現加強人員教育、落實手部衛生是防止病毒傳播之重要基石,建議持續加強兒童腸病毒照顧者的正確洗手觀念,降低病毒傳播之風險。(**感控雜誌 2022:32:359-368**)

關鍵詞: 腸病毒、照護行為、手部衛生、兒童腸病毒照顧者

民國 111 年 7 月 29 日受理 通訊作者:郭光哲

民國 111 年 8 月 15 日修正 通訊地址:高雄市鳥松區大埤路123號

民國 111 年 11 月 2 日接受刊載 連絡電話: (07) 7317123轉8518

DOI: 10.6526/ICJ.202212_32(6).0002 中華民國 111 年 12 月第三十二卷六期

前言

腸病毒屬於小 RNA 病毒科 (Picornaviridae),為一群病毒的總稱 [1],大致可分成包括 A、B、C 及 D 等四類,總共超過一百個血清型,人 類是已知的唯一宿主及感染源,具高 度傳染性,腸病毒中,除了小兒麻痺 病毒之外,腸病毒 71 型 (Enterovirus 71, EV71) 很容易導致兒童中樞神經 系統等併發症[1-3],另外腸病毒 D68 型 (Enterovirus D68, EV-D68) 可能引 起包含神經系統症狀及呼吸衰竭等 嚴重症狀[4],我國將腸病毒感染併 發重症列為第三類法定傳染病。腸 病毒屬傳播速度快高危害風險之疾 病[3]。臺灣地處亞熱帶氣候濕熱, 有利腸病毒的生存與傳播,因此在 台灣腸病毒主要流行期為每年4到9 月間,但全年皆可能會有病例發生 [5]。

 疾病預防與個人健康素養與健 康行為有關,而健康素養是指獲取、 處理和理解做出合宜的健康決策及健 康實踐的能力[9];護理人員是最先 接觸病童及家屬的醫療人員,若能在 病童入院時提供適切的護理衛教,可 有效提升主要照顧者的疾病認知與照 護能力[10]。研究亦發現不論主要照 顧者與幼兒的關係為何,主要照顧者 照顧幼兒時均會產生焦慮情緒,護理 人員如能在提供疾病指導的同時,事 先告知主要照顧者幼兒可能會發生的 問題,讓照顧者有心理準備可有效降 低其焦慮[11]。依病人及其家屬之健 康素養調整指導方式,確保病人及其 家屬了解健康資訊和指導內容並能在 家中進行自我保健對於護理指導成效 及病人健康至關重要[12]。護理指導 為護理專業重要環節對於病人健康 安全易有重大影響[13],依病人及其 家屬之需求所發展的護理指導方式, 如運用多媒體指導並結合床邊照護系 統以及實際操作與回覆示教等對策,

以生動方式提供疾病治療過程的相關訊息,透過重複學習、澄清不正確的觀念,讓病人及照護者反覆觀看學習,增加其學習意願及提升學習成效[13,14]。

研究方法與材料

一、研究對象及過程

本研究之收責任醫院治療之 2019 有重醫的 2019 有重醫的 2019 有重醫的 2019 有重好 2019 有重好 2019 有工 介入措施,並於9月1日至30日進 行實驗組收案。

二、研究方法及材料

(一) 腸病毒疾病認知量表:

 童腸病毒照顧者接受護理師衛教指導 1天後,進行兒童腸病毒照顧者疾病 認知調查。本量表經 5 位專家審核並 修正至內容效度指標 (Content validity index, CVI) 值為 0.90,代表本工具有 良好的內容效能指標,量表均為是非 題,量表總分由 0 分至 12 分,分數 越高則表示腸病毒疾病認知越高。

(二) 焦慮視覺類比量表 (Visual Analogue Scale-Anxiety, VAS-Anxiety):

(三) 照護行為調查表:

 察兒童腸病毒照顧者照護行為執行情形。本量表經 5 位專家審核並修正至 CVI 值為 0.90,代表本工具有良好的內容效能指標,量表共題均為是非題,量表總分由 0 分至 12 分,分數越高則表示腸病毒照護行為正確性越高。

三、資料分析方式

本研究資料收集後,將資料進行編碼輸入電腦,運用 SPSS 26.0 套裝軟體進行統計分析,分為描述性統計及推論性統計。針對樣本中之人人學等性進行百分比、平均值、標準差等描述性統計,分析研究樣本特性及各變項整體情況。另運用獨立樣本研究定與皮爾森積差相關分析進行本研究之成效分析。

研究結果

一、實驗組與對照組之人口學差異 性比較

組 55.4%), 平均年齡為 20~40 歲 (對照組 75.7% 與實驗組 75%)。大多數為大學畢業 (對照組 51.4% 與實驗組 39.3%), 不識字最少。照顧者月收入以 3~6 萬者為多數 (對照組 54.1% 與實驗組 60.7%)。大多數照顧者具有正職工作 (對照組 56.8% 與實驗組

58.9%),而在家中以 2 位子女佔多數 (對照組 40.5% 與實驗組 42.8%),比 較兩組人口學之間的同質性,發現實 驗組與對照組兩組在人口學差異比較 皆無顯著差異,代表實驗組與對照組 兩組之間的同質性高 (表一)。

表一 兒童腸病毒照顧者基本資料分析

Variables	對照組	(n = 37)	實驗組	(n = 56)	F(t)	p
	N	0/0	N	%		
照顧者身份					.02	.88
父親	5	13.5	15	26.8		
母親	31	83.8	31	55.4		
奶奶 (外婆)	1	2.7	10	17.8		
年齡					.04	.84
20 歲以下	0	0	1	1.8		
20~40 歲	28	75.7	42	75		
40~60 歲	8	21.6	11	19.6		
60 歲以上	1	2.7	2	3.6		
教育程度					3.49	.07
不識字	0	0	1	1.8		
國中(含)以下	0	0	8	14.3		
高中職	15	40.5	20	35.7		
大專或大學	19	51.4	22	39.3		
研究所	3	8.1	5	8.9		
月收入					.75	.39
3萬以下	12	32.4	13	23.2		
3~6 萬	20	54.1	34	60.7		
6~10 萬	5	13.5	9	16.1		
10 萬以上	0	0	0	0		
職業					1.64	.20
全職	21	56.8	33	58.9		
兼職	4	10.8	13	23.2		
待業	0	0	1	1.8		
家管	12	32.4	9	16.1		
家中子女數					1.68	.20
1位	14	37.8	24	42.9		
2位	15	40.5	27	48.2		
3位(含)以上	8	21.6	5	8.9		

二、介入措施對兒童腸病毒照顧者 疾病認知、照護行為影響之比 較

針對介入措施對兒童腸病毒照 顧者疾病認知、照護行為與焦慮程度 之結果之影響,本研究以獨立 t 檢定 (independent t test) 及皮爾森積差相關 分析進行差異性分析。結果顯示,改 善對策實施後兩組在疾病認知、照護 行為與焦慮程度皆具有顯著差異 (p < 0.05) (表二、表三)。研究結果顯示, 實驗組疾病認知平均分數 88.3 分高 於對照組的 82.7 分且達統計上顯著 差異 (p < 0.05), 而焦慮程度實驗組 88.3分明顯低於對照組的82.7,且達 統計上顯著差異 (p < 0.05)。實驗組 在照護行為平均正確率 87 較對照組 65.3 高,且達統計上顯著差異 (p < 0.01),另在實驗組在手部衛生執行正 確率 83.3 亦較對照組 36 高, 且達統

表二 改善措施介入前後疾病認知與焦慮程度之差異分析

	Mean	SD	p
疾病認知			.02
對照組 (n = 37)	82.7	11.7	
實驗組 (n = 56)	88.3	11.0	
焦慮程度			<i>p</i> < .01
對照組 (n = 37)	67.3	24.9	
實驗組 (n = 56)	35.3	21.0	

表三 改善措施介入前後照護行為與執行手部衛生之差異分析

	Mean	SD	p
照護行為			<i>p</i> < 0.1
對照組 (n = 111)	65.3	25.7	
實驗組 (n = 168)	87.0	22.4	
執行手部衛生			<i>p</i> <. 01
對照組 (n = 111)	36.0	48.2	
實驗組 (n = 168)	83.3	37.4	

計上顯著差異 (p < 0.01),顯示經由 相關介入措施有效改善疾病認知,降 低照顧者焦慮程度,並且提升其照護 行為與手部衛生執行率。

結語與討論

本研究目的在探討運用多對策改善的在探討運用多對策改善別童腸病毒照顧者照護行為之成 教司 (四) 與 (四) 與 (四) (四) 以 (四) 以

 本院是台灣腸病毒重症專責醫 院,對於腸病毒預防與治療有著不可 推卸的責任,團隊順應時代潮流結合 網路平台,提供多元且有趣的衛教方 式,降低家屬對腸病毒照顧的焦慮情 形,減少家屬反覆詢問的次數,提升 良好的護病關係,獲得家屬正向肯定 也提升照護滿意度,充分展現對護理 的貢獻展現護理人員的專業是本專案 最大之貢獻。然而,本研究之研究限 制係為隨時代潮流趨勢,新住民人口 持續增多,但常見單張多為中英文, 而本研究設計製作之衛教工具亦為國 語、台語及英文,無法提供給其他語 言的病童及其家屬參閱,此為本研究 後續努力的方向,建議未來可發展多 國語言衛教資料,輔以圖片簡化繁瑣 步驟,推展至其他國籍不同語言的病 童照顧者,提供個別性及適切之護理 指導提升護理專業形象,達到以家庭 為中心照護理念。

參考文獻

- 1. 衛生福利部疾病管制署 (2020,1 月)。傳染病防治工作手冊: 腸病毒感染併發重症。摘自 https://www.cdc.gov.tw/File/Get/WTOj1CaG34tnV50uIFSdAg
- 2. Nguyen TT, Chiu CH, Lin CY, et al: Efficacy, safety, and immunogenicity of an inactivated, adjuvanted enterovirus 71 vaccine in infants and children:a multiregion, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2022;399:1708-17.
- 3. 衛生福利部疾病管制署 (2022,1月)。腸病毒 防治工作指引。摘自 https://www.cdc.gov.tw/ File/Get/boCUkbVcaVkFwteOvJiWOO
- Holm-Hansen CC, Midgley SE, Fischer TK: Global emergence of enterovirus D68: a systematic review. Lancet Infect Dis 2016;16:e64-75.
- 5. 盧清佑,鄭玫枝:新生兒腸病毒感染。臨床醫 學月刊 2018;82:509-16。
- 6. 衛生福利部疾病管制署 (2020,1 月)。腸病毒

- 疫情周報。摘自 https://www.cdc.gov.tw/File/ Get/xWBVrAGmUB5I34zJmUfwew
- 7. 陳淑麗:健康 Q&A~認識腸病毒,拒絕腸病毒的威脅。彰基院訊 2020;37:26-7。
- 8. 駱明潔,康宜靜: 2016 年臺灣中部地區幼兒主 要照顧者對腸病毒認知及腸病毒預防行為之調 查研究。疫情報導 2018:34:18-29。
- Somers SA, Mahadevan R: Health Literacy Implications of the Affordable Care Act. Center for Health Care Strategies. Available online. https://www.chcs.org/media/Health_Literacy_ Implications of the Affordable Care Act.pdf.
- 10. 吳曉芸,高玉音,林梅香等:提昇加護病房護理人員執行入院護理之完整性。高雄護理雜誌 2015;32:10-22。
- 11. 王靜慧:探討幼兒住院行為反應與主要照顧者焦慮程度之相關研究。澄清醫護管理雜誌2017:13:60-7。
- Yen PH, Leasure AR:Use and effectiveness of the teach-back method in patient education and health outcomes. Fed. Pract 2019;36:284-9.
- 13. 董雅慧,潘雅玲,莊靜娟:提升肝臟移植國際 醫療病人術後護理指導完整性。馬偕護理雜誌 2017:11:36-47。
- 14. 詹紹華,蔡明燕,邱智鈴等:多媒體輔助教學 於糖尿病病人初次胰島素治療臨床效益之探 討。若瑟醫護雜誌 2020;14:6-19。
- 15. Gift AG: Visual analogue scales:measurement of subjective phenomena. Nursing research 1989;38:286-8.
- 16. Al-Azawy M, Oterhals K, Fridlund B, et al: Premedication and preoperative information reduces pain intensity and increases satisfaction in patients undergoing ablation for atrial fibrillation. A randomised controlled study. Appl Nurs Res 2015;28:268-73.
- 17. 鍾瑞月,薛鳳姬,蕭思美等:衛教介入外科門 診手術病人疼痛之成效探討。高雄護理雜誌 2022;39:1-14。

Utilizing Multiple Countermeasures to Improve the Evaluation of the Effectiveness of Care for the Family of Hospitalized Children with Enterovirus

Shih-Wen Huang¹, Ya-Hui Yu¹, Tzu-Han Wang¹, Yen-Gan Chiou¹ Hsiao-Ping Huang¹, Yi-Yu Lin¹, Kuang-Che Kuo^{2,3}

¹Nursing department, ²Division of infectious Diseases, Department of Medicine, ³Division of Pediatric Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan

Cross-infection among family members is the main route of enteroviruses transmission for young children. Therefore, how to effectively enhance awareness in children and family members, and strengthen the caring abilities and hand hygiene of caregivers is important to prevent the spread of enteroviruses.

From May 1 to September 30 in 2019, caregivers taking care of children with enterovirus in the pediatric ward of a medical center were enrolled. We used a number of experimental interventional strategies to improve the quality of enterovirus infection control and conducted this case-control study. After implementation of our intervention, the differences in the demographic attributes, disease cognitions and care behavior of the caregivers were analyzed. Our research tools included cognitive questionnaires and actual observations of caregiver behaviors.

A total of 56 caregivers were assigned as the case group and 37 caregivers as the control group. There were no differences in demographic characteristics of the caregivers in the two groups. However, after intervention, Improving the disease cognition (t = -2.345, p < .010), care behavior (t = -7.13, p < .010), correct hand washing (t = -8.8, p < .01) and reducing anxiety level (t = 6.69, p < .010).

Implementation of improvement measures in this study effectively improved the disease cognition and care behavior of caregivers taking care of children hospitalized with enterovirus, and also influenced the hand hygiene behavior of caregivers. Hand hygiene remains an important cornerstone in preventing the spread of enterovirus.

Key words: Family of bowel hospitalized, correct rate of care, hand hygiene

後新冠病毒疫情下古老傳染病之威脅: 瘧疾之回顧與預防

沈孜穎1 許瑛牧1,2 侯伊倫2 賴惠雯2 陳昶華1,2

彰化基督教醫院 1內科部 2感染預防暨控制中心

瘧疾是一種由瘧原蟲導致的感染性疾病,由瘧蚊傳播,瘧蚊主要生活在熱帶地區,主要疫區發生在撒哈拉以南的非洲,曾經因為戰爭跟殖民反向傳染到歐洲與北美。臨床症狀包括發燒、頭痛、疲勞、肌肉痠痛,重症則可能出現意識改變、抽搐、休克、低血糖、酸中毒、腎衰竭、黃疸;肺水腫、出血、血栓等等,嚴重者會導致死亡。診斷大多使用光學顯微鏡。治療則需區分輕症與重症,使用的藥物以青蒿素為主。本篇文章從一位瘧疾病例切入,回顧瘧疾的歷史、流行病學、微生物學、臨床表現、診斷與治療,包括感染控制。期待未來在面對此疾病時,能達到及早診斷、準確治療的目的。(**感控雜誌** 2022:32:369-378)

關鍵詞: 古老傳染病、瘧疾、抗瘧疾藥物、感染控制

實際案例

一位 45 歲女性,2019 年 7 月到 非洲烏干達擔任宣教士,在 2021 年 12 月時因瘧疾在當地住過院。病人 於 2022 年 1 月因不孕問題返台接受 治療,自述返台前一個月便有腹瀉、 嘔吐與咳嗽症狀,先後到醫院就診。 後於2022年3月16日因間歇性發燒一周就診,寄生蟲血液抹片檢查呈現陽性,故轉至彰化某醫學中心進行診療,後疾管署正式確認報告為惡性瘧(Plasmodium falciparum)感染。住院期間施打針劑青蒿琥酯 (artesunate)一周,後改口服蒿甲醚合併苯芴醇(artemether + lamifantrine)三天後痊

民國 111 年 9 月 1 日受理 民國 111 年 11 月 2 日接受刊載

通訊作者:陳昶華

通訊地址:彰化市南校街135號

連絡電話:04-7238595

DOI: 10.6526/ICJ.202212_32(6).0003 中華民國 111 年 12 月第三十二卷六期 癒出院。

流行病學

瘧疾 (malaria) 存在已經超過一千年,曾一度被以為是沼澤的髒空氣傳染;1880 年,人類才在病人的血液裡面發現,致病原其實是蚊子體內寄生蟲一瘧原蟲。一直到 1897,蘇格蘭的醫生 Ronald Ross,證實了瘧疾是由瘧蚊叮咬傳染給人類,Ronald Ross 因此獲得諾貝爾獎[1]。

根據世界衛生組織提供的資料, 全世界因為瘧疾造成很多死亡。2020 年就有 2.41 億個瘧疾病例,其中 627,000 例死亡[2]。

疾病傳播強度通常以病例「發生率 (incidence)」或「盛行率 (prevalence)」來評估。瘧疾的流行病學依傳播強度分成高度流行地區 (high transmission)、中傳播地區 (moderate transmission)、低度流行地區 (low transmission),與極低度流行地區 (very low transmission),定義如表

- •

在不同瘧疾流行率的地區,居民 感染力跟免疫力不同。在中度或高度 流行地區,許多人小時候就感染過瘧 疾,獲得免疫力,反而較不易產生瘧 疾重症[3]。

微生物學

瘧疾是一種由瘧原蟲屬的原 生動物寄生蟲—瘧原蟲,感染紅血 球引起。瘧原蟲有許多種類,其中 四種最為知名、也最易感染人類的 分別是「惡性瘧原蟲 (Plasmodium falciparum)」、「間日瘧原蟲 (Plasmodium vivax)」、「三日瘧原 蟲 (Plasmodium malariae)」和「卵形 瘧原蟲 (Plasmodium ovale)」。其中 惡性瘧原蟲與間日瘧原蟲是造成人類 疾病中最普遍的瘧原蟲病原體,而惡 性瘧原蟲是最危險、可能會造成重症 的瘧原蟲。除了以上四種瘧原蟲, 另外還有「諾氏瘧原蟲 (Plasmodium knowlesi)」, 感染人類的數量逐漸在 上升[3]。

表一 瘧疾疾病傳播強度的定義[3]

	 發生率	
高度流行地區	每 1,000 人中瘧疾發生率大於	惡性瘧的流行率大於 35%
	450 人	
中度流行地區	每1,000人中瘧疾發生率介於	惡性瘧或間日瘧流行率介於 10~35% 之間
	250~450 人之間	
低度流行地區	每1,000人中瘧疾發生率介於	惡性瘧或間日瘧流行率介於 1~10% 之間
	100~250 人之間	
極低度流行地區	每 1,000 人中瘧疾發生率小於	惡性瘧或間日瘧流行率介於 0~1% 之間
	100 人	

瘧原蟲通過「瘧蚊」為媒介傳染給人類。會感染人類的主要是雌瘧蚊。目前已知世界上有 400 多種不同種類的瘧蚊,其中約 40 種是重要的瘧疾媒介[3]。

瘧原蟲的生命週期十分複雜, 圖一為惡性瘧原蟲的生命週期。當瘧 蚊被瘧原蟲感染之後,瘧原蟲在瘧蚊 的腸道內交配生殖,最後叮咬人類的 過程中以孢子體 (sporozoites) 的形式 注入人體。這些孢子體會很快入侵肝 臟並行無性生殖,大量複製成裂殖 子 (merozoites), 這個階段大概 7~10 天,且較無症狀,稱為「肝臟階段 (hepatic stage)」。最後這些裂殖子會 把肝細胞撐破,排放到血液中,入侵 紅血球,成為繁殖體 (trophozoites), 此階段為「紅血球階段 (erythrocytic stage)」。這些在紅血球裡的瘧原 蟲,最後會減數分裂變成配子體 (gametocytes),並以此形式被瘧蚊吸

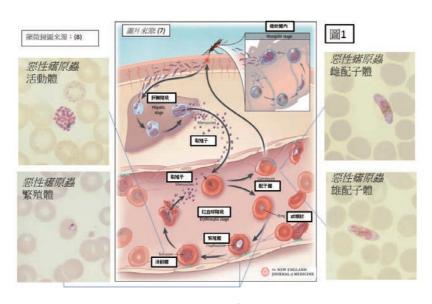
食到瘧蚊體內。當人體血液中有大概 一億隻瘧原蟲 (約 50/μL 的血液密度) 時,宿主就會出現感染的症狀[5]。

值得一提的是,在間日瘧原蟲和 卵形瘧原蟲感染中,一部分病人在肝 臟階段不會立即分裂,而是在2周至 1年的時間內保持惰性。這些休眠形 式是這些瘧原蟲日後會復發的原因之 一[5]。

症狀學

瘧疾是熱帶國家發燒的常見原因。最初症狀是非特異性的,例如頭痛、疲勞、腹部不適和肌肉酸痛,然後是發燒,這些症狀與輕微病毒性疾病的症狀相似。另外瘧疾也常見噁心、嘔吐和姿勢性低血壓等症狀。

雖然在瘧疾中,病人表現的頭痛可能很嚴重,但病人不會出現在腦膜炎中出現的頸部僵硬和畏光等典型症狀。雖然肌肉疼痛可能很明顯,但它



圖一 惡性瘧原蟲生命週期

通常不像登革熱那樣嚴重,肌肉也不 像鉤端螺旋體病或斑疹傷寒出現明顯 壓痛。瘧疾症狀需要與其他疾病,作 鑑別診斷[5]。

很多人一聽到瘧疾就想到高熱與 冷顫,但這種典型的瘧疾發燒相對不 常見。如果出現的話,有可能是間日 瘧或卵形瘧的感染,這兩種瘧疾又正 好相對容易復發。

應考慮瘧疾[5]。

嚴重的瘧疾 (severe malaria) 有意識障礙、抽搐、酸中毒、低血糖、嚴重貧血、腎功能損傷、黃疸、肺水腫、出血、血栓、休克……等等併發症,嚴重會導致死亡。

診斷學

所有疑似瘧疾的病人都應該要做寄生蟲學的檢測 (parasitological examination) 進行確認。應在患者就診後盡快進行瘧原蟲檢測。

寄生蟲學檢測有兩種,一種是 直接在光學顯微鏡下看血液抹片尋找 瘧原蟲,這是黃金診斷準則 (golden diagnosis),也是最常使用的方法。 血液抹片有兩種,分別是厚片 (thick smear) 與薄片 (thin smear)—厚片用來 篩檢,可以估算瘧原蟲在血液中的密 度;薄片用來分辨瘧原蟲種類。圖一 的顯微鏡圖為惡性瘧原蟲在紅血球裡 面的表現形態。繁殖體 (trophozoits) 會出現著名的戒環狀 (ring form);成 熟的分裂體 (schizonts) 則會呈現很 多細胞質集中在紅血球裡的無花果 狀;瘧原蟲減數分裂後,成為配子體 (gametocyte), 紅血球則會呈現新月 狀。受感染的雄配子體兩端較鈍,雌 配子體則兩端較尖[3]。

在醫療資源不足的地區,可用免疫層析法 (immunochromatographic), 又稱 rapid diagnostic test (RDT)。做 法與快篩類似一在手指指尖刺一滴血 後,滴在試劑上,若陽性則呈現兩條線。RDT 只允許檢測一種瘧原蟲, 通常都是惡性瘧原蟲,偵測的是惡性 瘧原蟲身上 horseradish peroxidase 2 (HRP2) 這個抗原;另外,有些更少 用的方法可檢測一種或多種其他人類 瘧疾寄生蟲(間日瘧原蟲、瘧原蟲和 卵形瘧原蟲)[3]。

治療學

根據 WHO 治療準則,瘧疾的治療首先必須區分是非嚴重瘧疾(uncomplicated malaria)或是嚴重瘧疾(severe malaria)。非嚴重瘧疾的定義為確診瘧疾但「無」意識變化、癲癇、休克等重症症狀;一旦有任何一種重症症狀,即為嚴重瘧疾。

世界衛生組織 (WHO) 推薦以 青蒿素為主的聯合療法 (artemisininbased combination therapy, ACT) 作為 瘧疾流行地區非嚴重惡性瘧疾的一線 治療。

另外嚴重瘧疾也有可能產生很多重症併發症,例如昏迷、發熱、抽搐、低血糖、嚴重貧血、急性肺水腫、急性腎損傷、自發性出血及凝血、代謝酸中毒、休克……等等併發

表二 WHO 建議的 ACT 配方

薬物學名	中文翻譯
artemether + lumefantrine	蒿甲醚 + 苯芴醇
artesunate + amodiaquine	青蒿琥酯 + 阿末待奎
artesunate + mefloquine	青蒿琥酯 +美爾奎寧
dihydroartemisinin + piperaquine	雙氫青蒿素 + 哌喹
artesunate + sulfadoxine-pyrimethamine	青蒿琥酯 + 乙胺嘧啶和磺胺多辛
artesunate + pyronaridine	青蒿琥酯 + 咯萘啶

症,治療方法同一般加護病房常見的 治療,優先以保護器官、及早進行替 代療法為主的支持性治療[3]。

治療瘧疾的藥物很多,各有不同的機轉。早期奎寧 (quinine) 為第一線抗瘧藥物,可阻斷瘧原蟲液泡內對血紅素的分解代謝,造成對瘧原蟲的毒性,但因毒性太強,目前已被氯喹類藥物 (chloroquine) 與青蒿素類藥物 (artemisin) 所取代[6]。

一、青蒿素 (artemisin)

青蒿素是一種從中藥「青蒿」 分離出來的天然產物。青蒿素的 成類似物是青蒿琥酯 (artesunate, 水溶性) 和蒿甲醚 (artemether, 脂之 是藥物可以口服或 以口服生物利用度的為 30%。青萄 內注射給藥,半衰期為 1~3 ,青蒿 內脏生物利用度約為 30%。青蒿 在人體內會迅速代謝成活性雙處成球階 大人體內會迅速代謝成活性雙成球階 大人體內會迅速度與期的紅頭,對配子體也具有活性;但對肝臟 階段沒有影響[11]。青蒿素的作用機轉是由鐵催化裂解瘧原蟲液泡中的過氧化物鏈,產生自由基,進而破壞瘧原蟲細胞。WHO建議青蒿素藥物可與其他藥物聯合使用,做為治療對氯喹類 (chloroquine) 有抗藥性的惡性瘧原蟲的第一線治療[10]。

青蒿素的副作用包括噁心、嘔吐 和腹瀉[16]。

二、氯喹類 (chloroquine)

 stage)。此外,氯喹還可對間日瘧原蟲、卵形瘧原蟲和三日瘧原蟲的配子體發揮作用,減少瘧疾的傳播[12]。

氯喹是治療大多數由間日瘧原蟲、卵形瘧原蟲、三日瘧原蟲與對氣 喹敏感的惡性瘧原蟲的首選藥物。然 而,由於抗藥性的瘧原蟲的出現,氯 喹對南美洲、非洲和亞洲的大多數惡 性瘧原蟲無效[13]。

氯喹通常被製口服的磷酸鹽以供服用,幾乎完全被胃腸道吸收。從組織中緩慢釋放並代謝,隨著血漿內藥物濃度的下降,其半衰期可從 3~5 天增加到數週[14]。

氯喹在哺乳動物細胞液泡會造 成毒性的濃度,遠高於殺死瘧原蟲所 需的濃度;因此,氯喹可以在正常治 療劑量下用於治療瘧疾,且不至於產 生毒性。相關的副作用包括胃腸道不 適、頭痛等。然而,劑量過多會導致 更嚴重的毒性,包括視網膜病變、低 血壓、意識模糊、心律不整和死亡。 罕見副作用包括蠶豆症 (glucose-6phosphate dehydrogenase deficiency) 患者的溶血、癲癇發作、心電圖變 化(ORS 增寬和 T 波異常)。此外氯 喹可導致有乾癬 (psoriasis) 或紫斑症 (porphyria) 病史的患者急性發作,因 此禁用。有肝病、血液或神經系統疾 病病史的患者應謹慎使用[13]。

三、伯氨喹 (primaquine)

由於氯喹對間日瘧原蟲或卵形瘧原蟲的潛伏形式(肝臟階段的休眠

型態)沒有活性,因此需要加上伯氨 喹防止這兩種瘧原蟲的複發—伯氨 喹會選擇性地殺死肝臟階段的卵形 原蟲和間日瘧原蟲,其作用機轉為 腰蟲和間日瘧原蟲,其作用機轉為 變纏,造成氧化損傷,對複發性 症 (relapsing malaria)的預防和治療 重要的角色。通常與氯喹或者青可 性[15]。

伯氨**喹**對惡性瘧原蟲的紅血球階 段無效,所以不用於治療惡性瘧。

伯氨**喹**的副作用包括噁心、頭暈和嘔吐,在蠶豆症的病人身上可能 導致溶血[15]。

感染控制

瘧疾在台灣法定傳染疾病中屬 於第二類法定傳染病,若符合臨床條件(瘧疾相關症狀)加上流行病學條件(曾經到過瘧疾流行地區或有瘧較分布地區相關旅遊史),或是檢驗條件(顯微鏡血液抹片檢查陽性或分子生物學核酸檢查陽性),亦或醫師關單位,並採檢送驗。

通報後,病人住處應加裝紗窗、 紗門,避免外出並作好自我保護措施。此外,各地方政府衛生局接獲病 例報告,需進行個案訪視及衛教,釐 清個案為境外移入或本土感染,並依 規定完成疫情調查表[17]。

如醫療機構判斷感染者需使用抗

瘧藥物,就必須填妥「領用瘧疾藥品同意書」[18],向衛福部疾管署申請寄生蟲治療藥物,並由醫療機構內 局分局電話連絡領藥事宜,後派專為 領藥。病人服藥後,醫療機構須填寫 「服用瘧疾藥品副作用調查表」並傳 真回衛福部疾管署。

結 語

瘧疾為一古老但至今仍持續困擾 人類的傳染疾病。隨著檢驗科技的發 達、完善的預防政策與新藥的使用, 希望可以逐步控制瘧疾的傳染、預防 重症發生,達到早期診斷、精準治療 的目的。

參考文獻

- 1. Francis EG Cox: History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. Parasites & Vectors 2010;3:5.
- 2. World Heath Organization(WHO): World Malaria Day 2022. Available https://www.who.int/campaigns/world-malaria-day/2022
- 3. Salim Abdulla, Dorothy Achu, Joseph Amon, et

- al: WHO guideline for Malaria 2022. Available https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579022/toc/?report=reader
- 4. Singh B, Daneshvarb C: Human Infections and Detection of Plasmodium knowlesi. Clin Microbiol Rev 2013;26:165-84.
- 5. White NJ, Ashley EA (2022): HARRISON Principles of Internal Medicine 21th Edition Chapter 224 malaria. Available https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095§ionid=265435854
- Achan J, Talisuna AO, Erhart A, et al: D'Alessandro U: Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. Malar J 2011;10:144.
- 7. Faurant C: From bark to weed: the history of artemisinin. Parasite 2011;18:215-8.
- 8. Rosenthal PJ: Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria. N Engl J Med 2008;358:1829-36.
- 9. 李淑英,許世芬,林子琦:人體血液寄生蟲圖譜。衛生福利部疾病管制署 2020:128。
- 10. Maude RJ, Woodrow CJ, White LJ: Artemisinin antimalarials: reserving the "Magic Bullet". Drug Dev Res 2010;71:12-9.
- Brown G: Artemisinin and a new generation of antimalarial drugs. Education in Chemistry. Royal Soc Chemistry 2006;43.
- 12. Ivers LC, Ryan ET, Golan DE, et al: Lippincott Williams & Wilkins: Pharmacology of Parasitic Infections. Chp 36. In: Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. 3rd Edition. (2012) Availble: https://basicmedicalkey.com/pharmacology-of-parasitic-infections/#cocb008
- Slater AF: Chloroquine: mechanism of drug action and resistance in Plasmodium falciparum. Pharmacol Ther 1993:57:203-35
- Krishna S, White NJ: Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications. Clin Pharmacokinet. 1996;30:263-99.
- 15. Braga CB, Martins AC, Cayotopa AD, et al: Side effects of chloroquine and primaquine and symptom reduction in Malaria Endemic Area (Mâncio Lima, Acre, Brazil). Interdiscip Perspect Infect Dis 2015;2015:346853.

- Price R, van Vugt M, Phaipun L, et al: Adverse effects in patients with acute falciparum malaria treated with artemisinin derivatives. Am J Trop Med Hyg 1999;60:547-55.
- 17. 衛生福利部疾管署:瘧疾核心教材。摘自
- $https://www.cdc.gov.tw/Category/DiseaseTeach/\\ R2tEUCtZUlRpUFJUbmRyT0gxSVlpZz09$
- 18. 領用瘧疾藥品同意書。摘自 https://www.cdc. gov.tw/Uploads/09ed49a6-a54e-4ae4-971a-891b012e91f5.pdf

Threat of Ancient Infectious Diseases in the Post-COVID-19 era: Malaria Review and Prevention

Tzu-Ying Shen¹, Ing-Moi Hii^{1,2}, I-Lun Hou², Huei-Wen Lai², Chang-Hu Chen^{1,2}

¹Department of internal medicine,

²Center For Infection Prevention And Control, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan

Malaria is an infectious disease caused by the Plasmodium parasite, and is transmitted by Anopheles mosquitoes which mainly live in tropical regions. Clinical symptoms include fever, headache, fatigue, and muscle aches. In severe cases, patients may present with altered consciousness, convulsions, shock, hypoglycemia, acidosis, renal failure, jaundice, pulmonary edema, hemorrhage, thrombosis, and even death. Diagnosis is mostly done using light microscopy. Treatment needs to distinguish between uncomplicated malaria and severe malaria, and the drug used for treatment is mainly artemisinin. This article begins with a malaria case and reviews the history, epidemiology, microbiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of malaria, including infection control. We look forward to achieving early diagnosis and accurate treatment for this disease in the future.

Key words: Ancient infectious diseases, malaria, antimalarial drug, infection control

後新冠病毒疫情下新興傳染病之威脅: 黃病毒之回顧與前瞻

許碧珊1,3 趙黛瑜2,3

¹台中榮民總醫院 家庭醫學部 國立中興大學 ²微生物暨公共衛生學研究所 ³學士後醫學系

新冠病毒肆虐全球兩年餘,回顧疫情初期,在全球科學界的共同努力下,在不到一個月的時間就將病毒全基因序列公佈於世,用的是新世代基因定序的技術,並在不到一年的時間疫苗就問世,用的是 mRNA 疫苗的技術,在不到兩年的時間已經有抗病毒的藥物,包括初期單株抗體藥物治療,在大多數國家紛紛採用與病毒共存的策略,疫情帶來危機也是轉機,如何吸取新冠病毒的慘痛教訓,面對仍有許多已知或未知的新興傳染病具有造成全球大流行的潛力,在發生大流行前,做好準備,本篇文章從黃病毒 (genus Flaviviruses) 切入,回顧其流行病學的歷史與疫苗及抗病毒藥物的發展,包括單株抗體在疫情爆發初期的準備,並針對如何應用新世代基因定序技術在疾病監測與診斷以及早偵測未知病毒,期待在面對新興傳染病之威脅能有更整合性的防治策略。(**感控雜誌 2022:32:379-388**)

關鍵詞: 新興傳染病、黃病毒、登革熱、疫苗、抗病毒藥物

前言

嚴重特殊傳染性肺炎病毒 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2,以下簡 稱新冠病毒) 自 2019 年 12 月在全球 爆發流行後,造成全世界超過六百萬 人死亡,死亡人數超過 1918 年發生 的流感病毒大流行,雖然目前對於新 冠病毒的來源仍無定論,但目前科學 界的認知傾向認為此病毒最早從動物 身上傳到人類,而在中國武漢這樣一

民國 111 年 9 月 1 日受理 民國 111 年 11 月 2 日接受刊載 通訊作者:趙黛瑜

通訊地址:台中市南區興大路145號

連絡電話:04-22840558

DOI: 10.6526/ICJ.202212_32(6).0004 中華民國 111 年 12 月第三十二卷六期

個人口密集的城市爆發開來之前, 可能已經潛在的在人群間傳播一段 時間[1]。同樣的情況也發生在最近 的猴痘病毒,此病毒在西非國家流 行很長一段時間,病例多有與野生動 物接觸的歷史,且在小孩身上的症狀 較成人嚴重,顯示早期施打過的天花 疫苗仍具有對猴痘病毒的保護力,但 從 2022 年起在許多非洲以外的國家 發現猴痘病例,顯示該病毒已具備人 傳人的能力,同時世界衛生組織也 在 2022 年 7 月 25 日宣佈全球緊急事 件,從目前的全球病例來看,主要在 同性戀的族群傳播,暗示目前的傳播 力不高,但若未立即的公共衛生介入 預防進一步傳播,猴痘病毒仍有可能 突變成具有高度傳播力的病毒[2]。 在新冠病毒肆虐全球兩年餘,在全球 科學界的共同努力下,在病毒發現不 到一個月的時間就將病毒全基因序列 公佈於世,並在不到一年的時間疫苗 就問世,在不到兩年的時間已經有抗 病毒的藥物,因此讓大多數國家紛紛 採用與病毒共存的策略,然而仍有許 多已知或未知的新興傳染病具有造 成全球大流行的潛力,如何吸取新 冠病毒的慘痛教訓,在發生大流行 前,做好準備,本篇文章將從黃病毒 (Flaviviruses) 切入,回顧其流行病學 的歷史與疫苗及抗病毒藥物的準備。

流行病學

黄病毒主要由節肢動物傳播的單

鏈核糖核酸 (Ribonucleic acid, RNA) 病毒,目前已知有70幾種病毒,包 括蚊子傳播,蜱蟲傳播及未知節肢動 物傳播等黃病毒,而當中可導致人類 嚴重疾病的黃病毒至少有 8 種,包括 登革病毒 1~4 型、日本腦炎病毒、 黄熱病毒、西尼羅病毒及茲卡病毒等 [3]。在過去的七十年中,黃病毒的 感染不論在人數或地理流行範圍上 都不斷增加,以登革熱病毒 (Dengue virus, DENV) 為例,相比之下,在 第二次世界大戰之前僅少部分國家 記錄了零星的 DENV 病例,而今, 每年感染約 4 億人且世界上超過四 分之一的人口生活在 DENV 流行的 地區。此外,隨著西尼羅病毒 (West Nile virus, WNV) 在 1999 年和茲卡 (Zika virus, ZIKV) 病毒在 2014 年進 入美洲造成流行,由於地理環境因素 適合病媒蚊傳播及其對城市環境的侵 蝕,因此在中南美洲造成高感染率與 發病率。其他黃病毒也持續存在健康 風險,包括日本腦炎病毒 (Japanese encephalitis virus, JEV) 流行區域擴 張至澳洲北部,蜱傳腦炎病毒(tickborne encephalitis virus, TBEV) 和烏 蘇圖病毒 (Usutu virus, USUV) 在歐洲 的流行地理擴張,都構成了嚴重的公 共衛生挑戰[4]。

黄病毒的流行擴張反映了許多 與其昆蟲媒介相關的因素,包括與昆 蟲有關的獨特生態特徵、規劃不善的 城市化創造了理想的節肢動物繁殖棲 息地、透過野生動物媒介的地理擴 張、和廣泛的全球旅行[5]。除會 財動物和人類,黃病毒還已知會 多種動物物種,並且可能是威靡體 是國際之一。 是國際之一。 如 Tembusu virus 等[6], 為大量死亡的烏蘇圖病重要 所有助於支持新病毒種類的的 對地有助於支持新病毒種類的的的 對地有助條件,而 Tembusu virus 已在 2019 年在台灣北部的 中確定感染[8],在家禽或人感染的 狀況仍未明。

人類急性黃病毒感染的臨床表 現範圍從輕度疾病 (無症狀感染或自 限性發熱發作) 到嚴重和危及生命的 疾病 (出血熱、休克症候群、腦炎、 癱瘓、先天性缺陷、肝炎和肝功能衰 竭),依照器官病變主要可分為兩大 類,內臟型和嗜神經型的黃病毒,雖 然有些兩者都有 (例如 ZIKV)。大約 50~80%的黄病毒感染是無症狀的, 幾乎不會引起疾病,而大多數有症狀 的黄病毒感染則是出現自限性類似流 行性感冒之發熱性疾病,伴有頭痛、 肌痛、關節痛和皮疹等,因此也造成 臨床診斷上的困難。黃病毒家族中, 除了常見的八種人類感染引起重症的 病毒外,其他尚有下面幾種具有爆發 潛力[9],包括:

1. Spondweni virus (SPOV): 與茲卡病毒同屬一個血清群 (serocomplex),最早在奈及利亞及南非發 現,目前在非洲及海地均有發現蹤 跡,雖然人類感染後主要為輕症,但 仍有少數出現休克或神經症狀等重 症。

- 2. Usutu virus (USUV):則是與日本腦炎病毒及西尼羅病毒屬於同一直清群的黃病毒,最早在 1959 年在南非發現,1996 年之後在義大利軍國家有報告,2015~2016 年間廣治的死亡,目前病毒基因譜系共有,包括兩種歐洲及兩種在亞洲,種感染後雖以輕症為主,但仍有少數出現病毒性腦炎的嚴重症狀。
- 3. Ilheus virus (ILHV): 也是與日本腦炎病毒屬於同一血清群的黃病毒,最早在1944年在巴西發現,目前主要在中南美洲流行,人類感染後除了出現發燒症狀外,部分也會出現腦炎症狀。
- 4. Rocio virus (ROCV): 也是與日本腦炎病毒屬於同一血清群的黃病毒,最早在 1975 年在巴西一位腦炎患者身上發現,在大流行時曾經造成13%的死亡率及 20% 存活的人留下腦炎嚴重後遺症。
- 5. Wesselsbron virus (WSLV):與 Sepik 病毒同屬於黃熱病毒血清群的 黃病毒,最早在 1955 年在南非的養 羊場被發現,造成新出生的羊極高的 死亡率與懷孕母羊的流產率,在人類 感染則出現類流感的症狀,部分也會 出現腦炎症狀,目前主要流感地雖然 主要在非洲,但在未來有流行地擴張 的可能性。
 - 6. Tick-borne flaviviruse:經由蜱

蟲傳播的病毒性傳染病有日漸地理擴 張的趨勢,其中最重要的有兩種: 黄病毒與布尼亞病毒 (bunyavirus), 蜱蟲傳播的黃病毒主要為 tick-borne encephalitis virus (TBEV), 主要流行 區域在中國北方, 日本, 俄羅斯及歐 洲等國,每年有上千病例,嚴重者會 導致腦炎與死亡,與 TBEV 抗原類似 的黄病毒還包括:Omsk haemorrhagic fever virus (OHFV), Powassan virus (POWV), Kyasanur forest disease virus (KFDV), Alkhurma haemorrhagic fever virus (AHFV) and Karshi virus (KSIV)。其中 KSIV and POWV 會導 致腦炎,而 OHFV, KFDV and AHFV 則會導致出血熱。

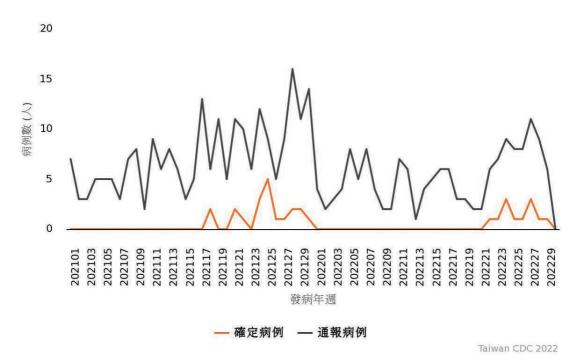
監測系統與診斷

 流行,共有 43,419 個病例,其中 218 例死亡。而2020~2021 年受到嚴重特殊傳染性肺炎 (COVID-19) 疫情影響,實施邊境管制措施,使境外移病,使境外移病,使境外移病,但至海水疾,自從幼兒日本腦炎與日本腦炎與日本腦炎疫苗全面接種以來,病例明顯下降的遊音全面有約 30 個上下確診病例與無本土病例發生。

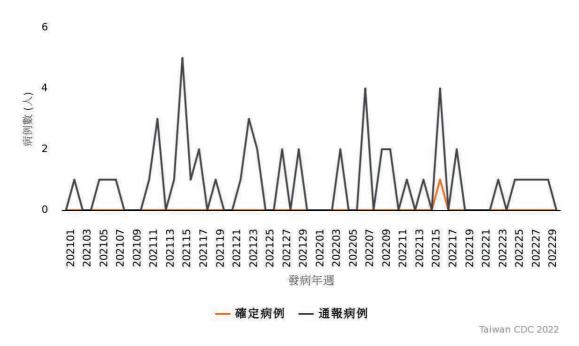
然而從疾管署的傳染病統計資 料查詢系統中也不難發現在全年通報 日本腦炎的疑似病例中,確診數只有 不到十分之一(圖一),同樣的,全年 通報發熱伴血小板綜合症的疑似病例 中,確診數也只有不到十分之一(圖 二),在眾多未確診的腦炎或血小板 減少症狀的疑似病例有多少是因未知 的人畜共通傳染病毒感染引起,值得 進一步探討。在新冠病毒大流行後, 全世界大量使用次世代基因定序工 具,試圖找出未知感染源的發燒病例 可能病原體,以近期在中國大陸出現 的瑯牙病毒 (Langya virus) [10],即 針對發燒病例進行次世代基因定序, 再利用單一病毒核酸檢測方法加以驗 證,值得台灣臨床檢驗上的參考。

疫苗

目前通過臨床試驗獲准上市的 黄病毒疫苗只有五種,包括 YFV, DENV, JEV, KFDV and TBEV。其



圖一 全國日本腦炎本土病例及境外移入病例長期比較趨勢圖 (2021 年 1 週~2022 年 30 週)



圖二 全國發熱伴血小板減少綜合症本土病例及境外移入病例長期比較趨勢圖 (2021 年 1 週~2022 年 30 週)

中,YFV 減毒活疫苗是最早被研發 上市的黄病毒疫苗,由 Max Theiler 於 1939 年通過在小鼠和雞胚胎中反 覆繼代後所開發的減毒 Asibi 疫苗株 [11],是所有黄病毒疫苗中預防病毒 感染最成功的疫苗之一,只需施打 一劑就能產生很高的保護力,因此 YFV 也被拿來作為病毒載體,透過 分子生物技術建構嵌合病毒,開發出 登革病毒四價減毒疫苗 Dengvaxia 和 日本腦炎病毒減毒疫苗 ChimeriVax-JE (上市名稱為 IMOJEV),此兩種疫 苗均來自賽諾菲巴斯德藥廠。SA14-14-2 是一種廣泛使用的 JEV 疫苗 株,也很有效,並在亞洲和印度廣泛 使用,但在台灣並未使用,主要原因 是減毒的 SA14-14-2 JEV 疫苗株並非 在授權過的細胞株下生產,因此台 灣目前只獲准使用 ChimeriVax-JE 的 嵌合疫苗。其他商用 JEV、TBEV 和 KFDV 的疫苗則是死毒疫苗,透過細 胞培養衍生病毒再進行化學方法去除 病毒活性,雖然它們具有保護性,但 它們需要頻繁的重複接種,以加強保 護性免疫。

應 (antibody-dependent enhancement) [12]。然而登革疫苗的設計和開發卻 受到阻礙,活的減毒四價登革疫苗 Dengvaxia 是在 2016 年獲得許可的第 一個抗 DENV 疫苗,但僅限於 9 歲 以上且 45 歲以下,且經實驗室確認 有登革熱感染史且居住在流行地區的 個人使用,主要原因是在臨床試驗中 發現在 dengue-naive 的小孩接種疫苗 後發生住院重症的比例高於未接種 者。由於另外兩種四價 DENV 減毒 活疫苗 (來自武田製藥公司的 TAK-003 和來自美國國家衛生研究院國家 過敏和傳染病研究所的 TV003) 分別 是透過分子生物技術建構嵌合病毒 或編碼基因組 3'-UTR 缺失的減毒病 毒,目前處於臨床試驗的後期階段, 問題仍然在於這些減毒疫苗會誘發 辨識前膜 (anti-prM) 與套膜單體融合 環 (fusion loop of envelop monomer, FLE) 之抗體,這些抗體無法中和病 毒且具有抗體增強反應,此現象已在 Dengvaxia 免疫個體上被證實,且推 測是造成接種疫苗者發生住院重症的 可能原因之一,因此它們是否會提供 更好的保護 dengue-naïve 的個體,而 不會使他們因隨後的自然感染而產生 嚴重疾病,仍待後續觀察[13]。

此外,由於茲卡病毒與登革病毒感染後誘發的抗體反應具有高度交叉反應性,相關研究顯示先前感染過登革病毒後產生的抗體會誘發增強茲卡病毒量,反之亦然,由於此兩種病毒流行區域具有高度重疊,因

此茲卡病毒疫苗的研發也備受挑戰。 目前藉由分離人來源的單株抗體的技 術的精進,過去幾年間,相關的文獻 指出少數找到的交叉反應抗體具有強 的中和能力(表一),且不僅能廣泛的 中和四種血清型的登革病毒,對茲卡 病毒也具有中和能力,而這類抗體辨 識的抗原基位 (epitope) 主要在 E 蛋 白的 fusion loop 位置附近,且會跨 在病毒顆粒表面的 E-dimer 上,因此 又稱這類抗體為 EDE 抗體,由於這 樣的四度位元的抗原基位 (quaternary epitope) 在黄病毒的 E 蛋白裡是相當 保守的區域,因此已有研究透過 X 射線晶體學設計表現該保守區域的 E-dimer 抗原[14]或成熟度高的登革 類病毒顆粒[15],發現不僅可減少抗 體依賴增強反應,且只需一種血清型 的登革抗原,亦可誘發廣泛中和不同 黄病毒的抗體,在新冠疫情之後,許 多研究發現混合不同疫苗施打,例如 mRNA 疫苗+蛋白疫苗,有助於誘發 廣泛中和抗體力價,可提供未來黃病

毒疫苗研發及接種策略上的參考。

抗病毒藥物

傳統的藥物發現途徑複雜、危 險、漫長且昂貴。將一種藥物從概 念推向市場的典型時間約為 10 到 15 年,成本在2.3到28億美元之間, 因此老藥新用的策略近年受到許多藥 廠的青睞。從2015年到2021年,已 經評估了大約 37 種化合物在體內對 黄病毒的功效,其中 20 種是重新利 用 (re-purposing) 的藥物。抗病毒藥 物依其作用機制可分為三類:包括 直接作用在病毒,直接作用在細胞 及,多重目標等,其中以針對病毒之 E 蛋白、NS5 RdRp (RNA-dependent RNA polymerase)、NS2B-NS3 蛋白 酶和細胞內質網 α-葡萄糖酶是抗黄 病毒藥物開發的主要靶點,有趣的 是,多種重新利用的化合物已被證 明可以抑制黄病毒蛋白酶,包括幾 種美國食品藥物管理局 (FDA) 批准

表一 廣泛性中和黃病毒之人來源單株抗體

Immunogen	Host	Antibody name	E-domain	IC50	Neutralizing viruses	References
DENV	Human	EDE1-C8/C10	EDE	24~95 ng/mL	DENV1-4, ZIKV	[17]
ZIKV	Human	MZ4	DI-DIII linker	8.3 ng/mL	DENV2, ZIKV, DENV3 (moderate)	[18]
ZIKV	Human	Z004/006	DIII	23.7 ng/mL	DENV1, ZIKV	[19]
ZIKV	Human	ZK116	DIII lateral ridge	52~105 ng/mL	DENV1, ZIKV	[20]
ZIKV	Human	MZ20	DII bc loop	potent	ZIKV, DENV1-4, JEV	[18]
ZIKV	Human	MZ54/56	DII fusion loop	potent	ZIKV, DENV1-4, WNV	[18]
ZIKV	Human	1C11	DIII lateral ridge	potent	ZIKV, DENV1	[21]

註: DENV: dengue virus; ZIKV: zika virus; WNV: West Nile virus; JEV: Japanese encephalitis virus; IC50: half maximal inhibitory concentration; EDE: E-dimer envelope protein; DI/II/III: domain I/II/III of envelope protein

的能夠抑制 ZIKV 在細胞培養和小 鼠中復制的藥物,其中大多數具有 廣效對抗多種黃病毒之抗病毒活性 [21]。許多藥物雖顯示具有廣效之抗 病毒活性,但能真正進入臨床試驗的 藥物卻甚少,以登革病毒為例,真 正能進入臨床試驗的包括 celgosivir, balapiravir, chloroquine, prednisolone 跟 lovastatin,然而這些藥物雖通過 臨床上的安全測試,但卻未能達到降 低病毒血症或抗原 (NS1) 血症的臨床 試驗目標,究其原因有以下幾點: 1. 缺乏好的動物模型可以測試藥物 劑量與給予頻率 (dosing frequency), 以 celgosivir 為例,雖具有好的潛力 成為抗登革病毒藥物,但因缺乏臨床 試驗的大筆資金而宣告暫停; 2. 大多 數藥物被證明在病毒感染之前或 0 小 時開始治療時更有效,而一旦病毒血 症達到高峰,療效就會降低,加上許 多臨床病人在發燒時並不見得馬上就 醫或被診斷出來,因此造成臨床上用 藥的延遲進而造成臨床抑制病毒效 果不佳; 3. 大多數用於 SARS-CoV-2 的再利用藥物是陽離子雙親性藥物 (cationic amphiphilic drugs, CAD), 它 們通過誘導磷脂沉積而不是特異性靶 向活性在細胞中表現出抗病毒活性 [22]。CAD 與膜磷脂的直接相互作用 可能會導致藥物誘導的磷脂沉積,從 而干擾病毒複製,但在實際活體或臨 床試驗時卻不具有降低病毒血症的能 力[23]。

結 語

2016 年,世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 啟動了一 項研發藍圖,以加速制定針對世界上 最危險病原體的醫學對策。2018年 後,該名單包括「疾病 X」,它代 表一種可能由未知病原體引起的嚴 重國際流行病[24]。新冠疫情後,各 國無不加強新滋生傳染病的監測, 例如最近在中國大陸發現的琅琊病 毒,即針對未知原因發燒的病人利用 metagenomics 的方式找出致病的病 原體,可供台灣在不明原因的腦炎病 例診斷上的參考,同時,此次新冠疫 情中,治療性單株抗體及 mRNA 疫 苗也第一次被使用在急性傳染病上, 尤其抗病毒藥物的研發相當耗時,因 此治療性單株抗體在面對疫情初期, 可補足疫苗尚未完成臨床試驗前的空 窗期,在未來,廣泛性中和抗體及 universal 疫苗都會是在對抗新滋生傳 染病研發藍圖中扮演的重要角色。

參考文獻

- 1. Holmes E, Goldstein S, Rasmussen A, et al: The origins of SARS-CoV-2: a critical review. Cell 2021;184:4848-56.
- 2. Focosi D, Novazzi F, Baj A, at et al: Monkeypox: An international epidemic. Rev Med Virol 2022;e2392.
- Lindenbach BD, Rice CM: The viruses and their replication, p.991-1110. In DM Knipe and PM Howley (ed.) Fields' Virology, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. 2001.
- 4. Weaver S, Barrett A: Transmission cycles, host

- range, evolution and emergence of arboviral disease. Nat Rev Microbiol 2004;2:789-801.
- Pandit PS, Doyle MM, Smart KM, et al: Predicting wildlife reservoirs and global vulnerability to zoonotic Flaviviruses. Nat Commun 2018;9:5425.
- Zhang W, Chen S, Mahalingam S, et al: An updated review of avian-origin Tembusu virus: a newly emerging avian Flavivirus. J Gen Virol 2017;98:2413-20.
- 7. Clé M, Beck C, Salinas S, et al: Usutu virus: a new threat? Epidemiol Infect 2019;147:e232.
- 8. Peng SH, Su CL, Chang MC, et al: Genome Analysis of a Novel Tembusu Virus in Taiwan. Viruses 2020;12:567.
- Pierson TC, Diamond MS: The continued threat of emerging flaviviruses. Nat Microbiol 2020;5:796-812.
- Zhang X, Li H, Jiang F, et al: A zoonotic henipavirus in ebrile Patients in China. N Engl J Med 2022;387:470-2.
- Gardner CL, Ryman KD: Yellow fever: a reemerging threat. Clin Lab Med 2010;30:237-60.
- 12. Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. Science 1988;239:476-81.
- 13.Hadinegoro S, Arredondo-Garc?a J, Capeding M, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. N Engl J Med 2015;373:1195-206.
- 14. Galula J, Salem G, Chang G, et al: Does structurally-mature dengue virion matter in vaccine preparation in post-Dengvaxia era? Hum Vaccin Immunother 2019;15:2328-36.
- 15. Rouvinski A, Wanwisa D, Guardado-Calvo P, et al: Covalently linked dengue virus envelope glycoprotein dimers reduce exposure of the immunodominant fusion loop epitope. Nat Commun 2017;8:15411.
- Shen W, Galula J, JH L, et al: Epitope resurfacing on dengue virus-like particle vaccine preparation

- to induce broad neutralizing antibody. Elife 2018;7.
- Barba-Spaeth G, Dejnirattisai W, Rouvinski A, et al: Structural basis of potent Zika-dengue virus antibody cross-neutralization. Nature 2016;536:48-53.
- Dussupt V, Sankhala R, Gromowski G, et al: Potent Zika and dengue cross-neutralizing antibodies induced by Zika vaccination in a dengue-experienced donor. Nat Med 2020;26:228-35.
- Robbiani D, Bozzacco L, Keeffe J, et al: Recurrent potent human neutralizing antibodies to Zika virus in Brazil and Mexico. Cell 2017:169:597-609.
- Zhao H, Xu L, Bombardi R, et al: Mechanism of differential Zika and dengue virus neutralization by a public antibody lineage targeting the DIII lateral ridge. J Exp Med 2020;217):e20191792.
- 21. Niu X, Zhao L, Qu L, et al: Convalescent patient-derived monoclonal antibodies targeting different epitopes of E protein confer protection against Zika virus in a neonatal mouse model. Emerg Microbes Infect. 2019;8:749-59.
- 22. Li Z, Brecher M, Deng Y, et al: Existing drugs as broad-spectrum and potent inhibitors for Zika virus by targeting NS2B-NS3 interaction. Cell Res 2017;27:1046-64.
- Tummino T, Rezelj V, Fischer B, et al: Druginduced phospholipidosis confounds drug repurposing for SARS-CoV-2. Science 2021;373:541-7.
- 24. Komarasamy TV, Adnan NAA, James W, et al: Finding a chink in the armor: Update, limitations, and challenges toward successful antivirals against flaviviruses. PLoS Negl Trop Dis 2022;16:e0010291.
- 25. WHO (2018): Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts.

Threats from Emerging Infectious Diseases in the Post-COVID era: Retrospective and Prospective view of Flavivirus

Pi-Shan Hsu^{1,3}, Day-Yu Chao^{2,3}

¹Department of Family Medicine, Taichung Veterans General Hospital, ²Graduate Institute of Microbiology and Public Health, College of Veterinary Medicine, ³Department of Post-Baccalaureate Medicine, College of Medicine, National Chung Hsing University, Taichung, Taiwan

SARS-CoV-2 ravaged the world for more than 2 years and caused significant casualties, but several advances have been made through the endeavors of global scientists, including release of whole genome sequences using next-generation sequencing technology within a month immediately after the discovery of the pathogen, as well as development of vaccines using mRNA technology and antiviral therapeutics, especially the human monoclonal antibodies developed during the early phase of the pandemic. At this moment, most countries have adopted a coexistence strategy. However, the pandemic brought turning points amid the crisis. We need to learn the hard lessons from the COVID-19 pandemic to prepare for and prevent the next pandemic. This review focuses on flaviviruses, describing its epidemic histories, progress in vaccine and anti-viral development, and advancing new technologies in pathogen detection and disease surveillance. An integrated prevention strategy is proposed in response to the threat of emerging and reemerging infectious diseases.

Key words: Emerging infectious diseases, flavivirus, dengue fever, vaccine, antivirals

DOI: 10.6526/ICJ.202212 32(6).0005

2020 年台灣醫院感染管制與抗藥性 監測管理系統分析報告一 地區級以上醫院實驗室通報常見致病菌 臨床菌株之抗生素感受性統計資料分析

張上淳¹ 吳俊賢² 王立信¹ 王振泰¹ 王復德¹ 吳肖琪¹ 呂學重¹ 李聰明¹ 莊銀清¹ 陳垚生¹ 黄高彬¹ 楊采菱¹ 鍾沛宏² 曾淑慧²

衛生福利部疾病管制署 1院內感染資料分析小組 2感染管制及生物安全組

THAS 系統實驗室臨床菌株通報 統計功能簡介

制與抗藥性監測管理系統 (Taiwan Healthcare-associated infection and Antimicrobial resistance Surveillance System,以下簡稱 THAS 系統) [4],並自2014年起系統性地執行地區級以上醫院實驗室通報常見致病菌臨床菌株之抗生素感受性資料歸人統計分析 [4-10]。

為鼓勵各級醫院參與通報,以提升資料完整性,疾管署將前述重要需監測之菌種及抗生素種類感受性菌株數通報,列入 2010~2011 年醫院手部衛生認證獎補助計畫之指標項目,或納入醫院感染管制查核基準之評量依據[4]。

惟因本分析報告之資料來源係

由各醫院依其實驗室檢驗判讀結果進 行通報,雖多數實驗室係參採美國臨 床與實驗室標準研究所 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 指引[11]之判讀標準,然各醫院實驗 室未必能即時依據最新標準進行判 讀,故在引用本分析報告數據時,請 將該項因素列入考量。

2020 年地區級以上醫院實驗室 臨床菌株監測結果 (不包含精神 科醫院及慢性醫院)

一、通報情形

本報告係針對 THAS 系統中,精神科醫院及慢性醫院以外之地區級以上醫院通報資料進行分析。依據 2022 年 9 月 5 日 THAS 系統下載資料,2020 年有 101 家 (95.2%) 區域級以上醫院至少通報 1 種細菌對 1 種抗生素的藥敏測試結果 (表一)。若分

醫院層級來看,醫學中心在 2020 年 維持 100% 醫院參與 K. pneumoniae、 A. baumannii \ S. aureus \ E. faecalis 與 E. faecium 之通報, 區域醫院對 這 5 種菌的通報情形皆為 95.2%,相 較 2019 年區域醫院通報率略降;而 在未納入查核基準評量依據的 4 種細 菌 (E. coli \ P. mirabilis \ E. cloacae \ P. aeruginosa),醫學中心至少有 17 家以上醫院 (77.3%) 參與通報,區域 醫院則達 72 家 (86.7%) 以上。2014 年起本報告將地區醫院納入分析對 象,2020年全國326家地區醫院中 有 208 家至少通報 1 種細菌對 1 種抗 生素的藥敏測試結果 (63.8%),各菌 種通報率在 58.6% 以上 (表一),其中 K. pneumoniae 之通報率為 63.8%、 A. baumannii 和 S. aureus 之通報率 皆為 63.5%、E. faecalis 之通報率 為 61.3%、E. faecium 之通報率為 60.1%,未納入查核基準評量依據的

表一 2020 年參與 THAS 系統通報實驗室臨床菌株抗生素咸受性資料醫院家數

菌種名稱		通報家	數 n (%)	
	醫學中心	區域醫院	地區醫院	合計
Escherichia coli	17 (77.3%)	75 (90.4%)	200 (61.3%)	292 (67.7%)
Klebsiella pneumoniae	22 (100 %)	79 (95.2%)	208 (63.8%)	309 (71.7%)
Proteus mirabilis	17 (77.3%)	72 (86.7%)	196 (60.1%)	285 (66.1%)
Enterobacter cloacae	17 (77.3%)	73 (88.0%)	191 (58.6%)	281 (65.2%)
Pseudomonas aeruginosa	18 (81.8%)	75 (90.4%)	197 (60.4%)	290 (67.3%)
Acinetobacter baumannii	22 (100%)	79 (95.2%)	207 (63.5%)	308 (71.5%)
Staphylococcus aureus	22 (100%)	79 (95.2%)	207 (63.5%)	308 (71.5%)
Enterococcus faecalis	22 (100%)	79 (95.2%)	200 (61.3%)	301 (69.8%)
Enterococcus faecium	22 (100%)	79 (95.2%)	196 (60.1%)	297 (68.9%)
至少通報一項菌種	22 (100%)	79 (95.2%)	208 (63.8%)	309 (71.7%)
全國醫院家數	22	83	326	431

4 種細菌通報率介於 58.6~61.3% 之間。

二、報表判讀說明

2020 年醫學中心、區域醫院及 地區醫院的實驗室臨床菌株監測結果 列表分别如表二至四:第一欄標示出 監測的菌種名稱與醫院通報的菌株 總數 (括弧內數字),第一列至第三列 標示出監測的抗生素類別及名稱, 其他交叉欄列儲存格內, 上方列的 數字代表指定菌種對應抗生素具感 受性的百分比,下方列括弧内的數 字則代表通報該菌種有該項抗生素 藥敏測試結果的菌株數佔總分離菌 株數的百分比。以表二的大腸桿菌 (E. coli) 為例, 2020 年醫學中心總計 通報分離 87,106 株 E. coli; 有通報 ampicillin 藥敏測試結果的菌株數為 通報分離菌株數的 17%,其中 29% 對 ampicillin 具感受性,亦即有 71% 對 ampicillin 不具感受性 (藥敏測試結 果為 intermediate 或 resistant)。其餘 細菌的藥敏測試結果判讀方式請參考 上述說明,依此類推。

三、藥敏測試結果

以感染管制查核有列入評量須監測的 4 種多重抗藥性菌株 (carbapenem-resistant enterobacteriaceae, CRE)、(carbapenem-resistant A. baumannii, CRAB)、(vancomycin resistant enterococci, VRE)、(methicillin-

resistant Staphylococcus aureus, MRSA) 來看 (表二、表三、表四), 醫學中心分離之 A. baumannii 對 carbapenem 類抗生素的感受性較前 一年度 (2019年) 略下降 1%, 區域 醫院則下降 3~4%, 地區醫院則上升 2~3%。K. pneumoniae 對 carbapenem 類抗生素的感受性於醫學中心較 前一年度略降 1~2%, 區域醫院則 呈持平或略下降 1%,地區醫院針 對 ertapenem 感受性略下降 1%, 對 imipenem 感受性下降 3%,對 meropenem 感受性則呈持平。醫學 中心、區域醫院和區域醫院分離之 S. aureus 對 oxacillin 的感受性皆略 升 1%;而醫學中心分離之 E. faecalis 對 vancomycin 的感受性上升 2%, 區 域醫院則略升 1%,地區醫院則略降 1%; 但 E. faecium 對 vancomycin 之 感受性於醫學中心、區域醫院皆下降 2%,於地區醫院則下降4%。

2 0 2 0 年 腸 桿 菌 科 (Enterobacteriaceae) 中,醫學中心 E. cloacae 對 cephalosporin 類抗生素 感受性下降 1~4%,對 carbapenem 類、non-β-lactam 類抗生素的感受性 則皆呈持平或下降 1~10%;區域醫院相較前一年對 cephalosporin 類、carbapenem 類、aminoglycoside 類及 fluoroquinolone 類抗生素感受性皆下降 1~5%;地區醫院對 cefepime 和 ceftazidime 抗生素感受性呈持平,對 cefotaxime、fluoroquinolone 類抗生素 感受性上升 2%,其餘 cephalosporin

表二 2020年醫學中心重要臨床分離菌株抗生素敏威性監測結果果

Г			C Q	Т	Π	Π			Π		Г			-	0						Г
				_										74	(41)					L	
		Others	Colistin								L			96	(44)						L
		01	V апсотусіп													100	(83)	100	(100)	40	(100)
	tam		Trimethoprim/Sulfamethoxazole													16	(77)				
	Non-β-lactam	oro- olone	ГечоЙохасіп	58	(72)	9	(41)	89	(64)	20	(29)	73	(72)	44	(20)						
	Nor	Fluoro- quinolone	Ciprofloxacin	55	(16)	09	(74)	99	(75)	72	(77)	80	(06)	37	(77)	72	(32)				
		side	тізвліт A	66	(16)	93	(20)	62	(74)	86	(71)	86	(71)	44	(48)						
20		Aminoglycoside	Gentamicin-High															59	(62)	53	(62)
Antimicrobial susceptiblity testing of selected pathogens in medical centers, 2020		Amir	Gentamicin	92	(92)	69	(77)	89	(66)	98	(80)	91	(83)	39	(29)						
l cent		em	Мегорепеm	86	(33)	90	(29)	66	(42)	95	(39)	83	(61)	38	(59)						
medica		Carbapenem	mənəqimI	86	(72)	83	(77)			98	(80)	83	(64)	37	(92)						
ını sını		Can	_Е цярепеш	86	(68)	84	(16)			83	(68)										
athoge		um/β- nase sitor	Piperacillin/Tazobactam									80	(88)	33	(89)						
cted pa	1	β-lactam/β- lactamase inhibitor	mstəsdlu2\nilliəiqmA	41	(09)	51	(49)	29	(74)					46	(57)						
fsele			əmiqələO							62	(42)	84	(69)	39	(73)						
sting (tam	u	Oeffazidime	74	(99)	59	(63)			55	(98)	84	(06)	38	(77)						
olity te	β-lactam	sporii	9noxiriftə O	64	(19)	61	(33)	84	(42)	52	(19)										
ceptil		Cephalosporin	5 July 2	99	(39)	62	(31)	84	(44)	53	(43)										
ial sus		С	Cefuroxime sodium	61	(13)	53	(11)	87	(12)												
microl			Cefazolin	54	(54)	45	(49)	43	(84)												
Anti		lin	Piperacillin									81	(10)	26	(5)						
		Penicilli	Oxacillin													53	(66)				
		Pe	nilliəiqmA	29	(11)	0	(14)	35	(20)									100	(65)	8	(20)
		Data shown as: % susceptible	Pathogen (No. of renorted isolates)*	Escherichia coli	(87106)	Klebsiella pneumoniae	(51508)	Proteus mirabilis	(11504)	Enterobacter cloacae	(8288)	Pseudomonas aeruginosa	(33858)	Acinetobacter baumannii	(17442)	Staphylococcus aureus	(42917)	Enterococcus faecalis	(24376)	Enterococcus faecium	(18226)

表三 2020年區域級醫院重要臨床分離菌株抗生素敏感性監測結果

Г			Тідесусііпе									Г		72	(45)						П
		S.	Colistin											88	(25)						Н
		Others	Уапсотусіп	H						H					_	100	(87)	66	(105)	36	(103)
	m		Trimethoprim/Sulfamethoxazole	H												88	(92))		
	Non-β-lactam	one	Levofloxacin	99	(20)	89	(53)	61	(63)	81	(62)	71	(42)	36	(59)						П
	Non-	Fluoro- quinolone	СіргоЯохасіп	55	(69)	65	(64)	25	(69)	75	(62)	92	(94)	28	(99)	61	(30)				П
		_	пізвлітА	66	(96)	94	(83)	91	(92)	86	(8.7)	96	(62)	43	(99)						П
070		Aminoglycoside	Gentamicin-High															53	(82)	54	(88)
Antimicrobial susceptiblity testing of selected pathogens in regional hospitals, 2020		Aminc	Gentamicin	75	(62)	71	(88)	69	(66)	87	(88)	98	(65)	33	(83)						П
hospit		em	Ме горепет	66	(44)	68	(42)	66	(20)	94	(43)	98	(62)	36	(20)						П
gional		Carbapenem	тэпэріті	66	(64)	84	(29)			88	(69)	84	(83)	33	(06)						
s in re		Car	Ецярепет	86	(83)	83	(28)			84	(82)										
thoger		um/β- nase oitor	Piperacillin/Tazobactam									82	(06)	27	(81)						
ted pa		β-lactam/β- lactamase inhibitor	metəsdlu2\nilliəiqmA	46	(28)	53	(71)	09	(88)					39	(83)						
f selec			9miq9b9							87	(42)	98	(64)	34	(48)						
sting o	β-lactam	u	Ceffazidime	75	(73)	63	(71)			61	(83)	85	(65)	67	(\$8)						
lity tes	β-lao	ospori	Ceftriaxone	99	(29)	99	(51)	18	(09)	99	(89)										
ceptib		Cephalosporin	Cefotaxime	99	(37)	09	(35)	74	(41)	65	(36)										
ial sus			Cefuroxime sodium	19	(11)	32	(14)	74	(19)												
microb			Cefazolin	54	(28)	20	(73)	42	(68)												
Anti		in	Piperacillin									74	(13)	6	(18)						
		Penicill	Oxacillin													46	(100)				
			nilliəiqm.A	27	(49)	7	(38)	37	(48)									66	(69)	9	(72)
		Data shown as:	(% isolates tested)# Pathogen (No. of reported isolates)*	Escherichia coli	(141806)	Klebsiella pneumoniae	(62089)	Proteus mirabilis	(20904)	Enterobacter cloacae	(9721)	Pseudomonas aeruginosa	(45017)	Acinetobacter baumannii	(20723)	Staphylococcus aureus	(50527)	Enterococcus faecalis	(22159)	Enterococcus faecium	(15209)

#具感受性%(通報藥敏測試結果的菌株佔總分離菌株數的百分比),淺紅底紅色字表示較前一年度上升、淺綠底綠字表示較前一年度降低。 *菌種名稱(通報菌株總數)

表四 2020年地區級醫院重要臨床分離菌株抗生素敏感性監測結果

	Data shown as: % susceptible	Pathogen Ampicillin Oxacillin Piperacillin Piperacillin Piperacillin Piperacillin	20		Klebsiella pneumoniae	(49)	Proteus mirabilis 17 2	(25751) (38) (5	Enterobacter cloacae	(2746)	Pseudomonas aeruginosa 67	(26289)	Acinetobacter baumannii 10	(10916) (13)	Staphylococcus aureus 41	(25106) (96)	Enterococcus faecalis 97	(7093) (65)	Enterococcus faecium 8	(3485)
β-lactam		Cefazolin Cefuroxime sodium	45 56	(70) (24)	42 47	(71) (22)	27 59	(50) (15)												
ad accord	Cepha	Cefotaxime	62	(27)	28	(26)	62	(17)	99	(37)										
β-lactam	Cephalosporin	ЭпохвітівЭ	58	(09)	99	(59)	29	(47)	57	(62)										
tam	e e	Oeffazidime	99	(69)	99	(74)			62	(42)	42	(94)	21	(82)						
		9miq9J9J							62	(92)	78	(81)	20	(92)						
	β-lactam/β- lactamase inhibitor	metəsdlu2\nilliəiqmA	43	(09)	43	(61)	46	(49)					36	(29)						
-	n/β- ase tor	Piperacillin/Tazobactam		٠							71	(06)	16	(22)						
	Carbaj	Гарепет Гийрепет	94 95	(65) (29)	22 80	(65) (74)			83 87	(72) (73)	75	(92)	26	(84)	_					
	Carbapenem	Меторепет	5 95	9) (45)	0 83	4) (45)	95	(33)	7 91	3) (47)	5 75	(28)	6 24	(49)						
		Gentamicin	5 72	(88)	9 64	(98)	36	(64)	18	(91)	99 9	(96)	1 23	(82)						
ì	Aminoglycoside	Gentamicin-High															47	(89)	53	(72)
	oside	Атікасіп	96	(80)	85	(81)	78	(19)	93	(98)	06	(91)	28	(67)						
Nor	Fluoro- quinolone	Сіргойохасіп	49	(20)	54	(69)	40	(51)	L9	(78)	57	(92)	18	(64)	52	(36)				
Non-β-lactam	oro- olone	Levofloxacin	47	(55)	57	(54)	43	(42)	69	(62)	51	(72)	15	(66)						
am		olosexodiemeille/mirqodiemirT													88	(92)				_
	Others	Vапсотусіп													100	(68)	67	(66)	38	(100)
	2	Colistin Tigecycline	H										88 72	(33) (38)						

類、carbapenem 類及 aminoglycoside 類抗生素感受性皆下降 1~3%。此 外,地區醫院除了分離之 E. coli 對 ampicillin/sulbactam 抗生素的感受性 高於醫學中心,但低於區域醫院,E. coli、K. pneumoniae 和 P. mirabilis 對 表列抗生素的感受性,其餘皆低於醫 學中心和區域醫院。若由菌種來看, 相較於 2019 年醫學中心及區域醫院 的抗生素感受性,以 K. pneumoniae 的差異最顯著,約1~7%,其中,醫 學中心和區域醫院在 K. pneumoniae 對於 ciprofloxacin 抗生素之感受 性下降 6~7% 為最;地區醫院則 以 A. baumannii 的差異最大,對 piperacillin \ colistin 和 tigecycline 抗生素感受性皆下降 1~8%,對 cephalosporin 類抗生素 (ceftazidime、 cefepime) β -lactam/ β -lactamase inhibitor 類 \ carbapenem 類 \ aminoglycoside 類和 fluoroquinolone 類抗生素感受性皆呈持平或上升 1~4%。另外,比較各層級醫院進行 E. coli, K. pneumoniae, E. cloacae 對 於 carbapenem 類抗生素藥敏試驗時 所使用的抗生素品項,醫學中心及 區域醫院以使用 ertapenem 檢測的比 率最高 (78%~91%); 地區醫院則在 E. coli 以使用 ertapenem 的檢測比率 最高 (62%), 在 K. pneumoniae 和 E. cloacae 以使用 imipenem 檢測的比率 最高 (73%~74%)。

2020 年醫學中心與區域醫院 分離之綠膿桿菌 (P. aeruginosa) 對 carbapenem 類抗生素的感受性相近,介於 $83\%\sim86\%$ 之間,地區醫院則較低,約 $75\%\circ P$. aeruginosa 對 β -lactam 類抗生素的感受性落在 $67\%\sim86\%$ 之間,對 Non- β -lactam 類抗生素的感受性落在 in 數學中心、區域 大學中心、區域 医院分别為 98%、96% 及 90% 外,對於 fluoroquinolone 類 解實的 數應減,醫學中心和區域醫院 知應減,醫學中心和區域醫院 要性介於 $71\%\sim91\%$ 之間,地區醫院的感受性明顯較低,感受性介於 $51\%\sim68\%$ 。

2020 年醫學中心分離之鮑氏不 動桿菌 (A. baumannii) 對各類抗生 素的感受性較前一年度呈持平或上 升或下降 1%~3%;在區域醫院呈 持平或下降 1%~8%; 在地區醫院 之感受性除 piperacillin、ampicillin/ sulbactam、colistin、tigecycline 呈 持平或下降 1%~8% 以外,其餘則 普遍上升 1%~4%。地區醫院分離之 A. baumannii 對 tigecycline 的感受性 為 72% (較前一年度下降 7%);醫學 中心及區域醫院對 tigecycline 的感 受性分別為 74% (和前一年度持平) 及 72% (較前一年度下降 7%); 而對 colistin 感受性則是在所有層級醫院 皆維持在88%以上,並皆呈下降情 形。不過,若以特定抗生素觀之,A. baumannii 對 imipenem 和 meropenem 的感受性範圍落在 24% 至 38% 間, 且對各類抗生素的感受性皆低於

THAS 系統實驗室菌株統計功能所監測的其他革蘭氏陰性細菌,而地區醫院的感受性又較醫學中心及區域醫院為低。

2020 年金黃色葡萄球菌 (S. aureus) 對 vancomycin 的感受性在醫 學中心、區域醫院及地區醫院皆為 100%,區域醫院及地區醫院分別為 99.98%、99.89%,而對 oxacillin 的感 受性則分別為 53%、46% 及 41%。 有鑑於國際間對 VISA (vancomycinintermediate S. aureus) 和 VRSA (vancomycin-resistant S. aureus) 的檢 驗方法訂有明確規範,因此本報告 中區域醫院及地區醫院在 2020 年 分離的 S. aureus 雖有接近 1% 被歸 為對 vancomycin 不具感受性,但 仍待進一步了解各醫院藥敏試驗方 法及結果分布情形。為即時監測我 國對 vancomycin 感受性降低之 S. aureus,請各醫院倘於病人臨床檢 體分離出 S. aureus 且對 vancomycin 的藥敏試驗結果為「intermediate」 或「resistant」者,請保留菌株,至 本署「實驗室資訊管理系統 (https:// lims.cdc.gov.tw/)」點選「非法傳送 驗」功能,以進行鑑定或抗藥性基因 檢測。

2020 年醫學中心、區域醫院和地區醫院所分離之腸球菌(Enterococcus)中, E. faecalis 對vancomycin 感受性分別為 100%、99%、97%,與前一年度相比,醫學中心上升 2%,區域醫院則上

升 1%,地區醫院則下降 1%;E. faecium 對 vancomycin 的感受性分別為 40%、36% 及 38%,與前一年度相比,醫學中心和區域醫院皆下降 2%,地區醫院則下降 4%。此外,E. faecium 對 ampicillin 的感受性在三個層級的醫院普遍偏低,介於6%~8%。

考量重要臨床分離菌株對於抗 生素抗藥性流行趨勢與多樣性不斷 更迭,未來將依持續監測之發現, 動態調整與分享。為使讀者能有效 率地掌握重要臨床分離菌株抗生素 感受性監測結果,現階段僅呈現 本系統所監測的 9 項菌株與兩大類 $(\beta$ -lactam \ non- β -lactam) 共 23 項 抗生素感受性。綜觀上述,醫學中 心部分, 首要關注 K. pneumoniae 及 A. baumannii, 近三年 K. pneumoniae 除對於 amikacin 感受性略升或略降 1%~2% 以外,對其餘抗生素感受性 多呈明顯下降;而 A. baumannii 對 β-lactam 類、aminoglycoside 類和 fluoroquinolone 類抗生素近三年內感 受性皆低於 50%,且大多持續呈現 下降之勢。區域醫院整體抗生素感受 性大多較前一年度下降或回升至往年 水平,須關注的是 K. pneumoniae 對 於整體抗生素感受性仍持續降低, 在 cephalosporin 類抗生素部分尤其 明顯。而在整體評估分析中,地區醫 院所分離 A. baumannii 之抗生素感受 性上升幅度最為明顯,除 colistin 及 tigecycline 外,感受性為所有菌種中

最低,且有回升至往年水平。期盼本 文資訊有助於各醫療團隊瞭解全國重 要致病菌抗生素抗藥性情形,運用此 統計分析,修訂合宜的院內抗生素給 藥方針,並持續審慎評估病患之抗生 素使用需求及其用藥規劃。

致 謝

感謝各級醫院相關同仁於新冠病 毒疫情中仍積極參與實驗室臨床菌株 通報作業,以及院內感染資料分析小 組給予寶貴的意見與指導,始能完成 本次的分析報告,在此致上最高的謝 意。

後記

參考文獻

- 1. Eliopoulos GM, Cosgrove SE, Carmeli Y: The Impact of Antimicrobial Resistance on Health and Economic Outcomes. Clinical Infectious Diseases 2003;36:1433-7.
- 2. WHO Director-General. Antimicrobial resistance: no action today, no cure tomorrow. 2011 [cited

- 2022 10/4]; Available from: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/antimicrobial-resistance-no-action-today-no-cure-tomorrow.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Healthcare Safety Network (NHSN). 2021/10/15 [cited 2022 2022/10/4]; Available from: https://www.cdc.gov/nhsn/index.html.
- 4. 張上淳,朱建華,王昱蒼等:專欄--2013 年台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統分析報告-地區級以上醫院實驗室通報常見致病菌臨床菌株之抗生素感受性統計資料分析。感控雜誌 2014;24:301-7.
- 5. 張上淳,朱建華,王昱蒼等:專欄--2014年台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統分析報告-地區級以上醫院實驗室通報常見致病菌臨床菌株之抗生素感受性統計資料分析。感控雜誌 2016;26:118-25.
- 6. 張上淳,楊佳興,朱建華等:專欄--2015年台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統分析報告-地區級以上醫院實驗室通報常見致病菌臨床菌株之抗生素感受性統計資料分析。感控雜誌2017;27:233-40.
- 7. 張上淳,胡孟凱,王立信等:專欄--2016年台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統分析報告-地區級以上醫院實驗室通報常見致病菌臨床菌株之抗生素感受性統計資料分析。感控雜誌2018;28:286-93.
- 8. 張上淳,胡孟凱,王立信等:專欄--2017 年台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統分析報告-地區級以上醫院實驗室通報常見致病菌 臨床菌株之抗生素感受性統計資料分析。感控雜誌 2019;29:331-9.
- 9. 張上淳,吳俊賢,王立信等:專欄--2018年台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統分析報告-地區級以上醫院實驗室通報常見致病菌臨床菌株之抗生素感受性統計資料分析。感控雜誌2020;30:371-9.
- 10. 張上淳,吳俊賢,王立信等:專欄--2019 年台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統分析報告-地區級以上醫院實驗室通報常見致病菌臨床菌株之抗生素感受性統計資料分析。感控雜誌 2021;31:306-14.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 2022/10/4]; Available from: https://clsi.org/standards/products/microbiology/ documents/m100/.

DOI: 10.6526/ICJ.202212 32(6).0006

專 欄

開放伴侶動物使用人用抗生素與人類健康的關係與因應措施

郭書辰1 楊雅頌2,3 王復德4,5

1國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所 2三軍總醫院 內科部感染科 3國防醫學院 醫學系內科學科 4臺北榮民總醫院 內科部感染科 5陽明交通大學 醫學系內科學科

前言

近來「開放人用抗生素給伴侶動物」的議題引發熱議,有人基於動物福祉贊成開放。也有人憂心延伸使用將造成抗藥性並進一步影響人類的健康。本文將回顧文獻,探討伴侶動物使用抗生素與人類健康的關係與因應措施。

抗生素使用所造成的抗藥性乃極為重要的健康議題,在對抗抗藥性的全盤考量下,動物微生物抗藥性亦不能忽略。基於「防疫一體/健康一體」(one health) 的架構,我們已知過去有許多抗藥性的案例在動物與人類微生物間傳播,雖然多為食用動物,但也多有伴侶動物的案例。因此,伴

侶動物使用抗生素造成之抗藥性有進 一步影響人類健康的可能,理當有適 當的監管,然而實施的強度需要考量 造成抗藥性的風險高低以及實務上的 可行性。

本文整理歐盟開放抗生素給動物 使用的原則與建議,也提供人醫面對 抗藥性之相關案例與策略,作為開放 伴侶動物使用人用抗生素時,訂定相 關管制措施的參考。

抗生素使用所造成的抗藥性為 各國重視之健康議題

抗生素濫用最嚴重的後果是抗藥性,進而導致治療失敗,延長病人 住院,甚至死亡。而且,微生物可以

對抗抗藥性,須同時考量動物 微生物產生的抗藥性,在「防疫 一體/健康一體」架構下進行

過去對微生物抗藥性的監測與 防治政策多聚焦於人類,各國政府投 注的資源以鼓勵相關控制與研究,例 如醫院感染管制、抗藥性監測、抗生 素管控、與鼓勵新藥研發等。近十年 動物致病菌的抗藥性逐漸成為焦點, 過去曾多次發生人畜共通抗藥性病原 體以及基因的傳播,特別是 2015 年 mcr 抗藥基因的發現,以及 mcr 在 人、動物、與環境之間的全球傳播 [5],更讓各國體認到人、動物、與 環境之健康,實為不可分的防疫一體 /健康一體 (one health)。抗藥性危害 的不僅限於人類,同時也會造成經濟 動物死亡、環境污染等跨物種、跨疆 界的影響。因此各國在對抗抗藥性的 策略中,不僅僅只有人類醫療體系與 主管機關參與,皆會納入其他不同的 領域,包括農業機關及獸醫。在防 疫一體/健康一體的架構下,共同合 作,共擬策略。

抗藥性在動物與人類微生物間 傳播之往例

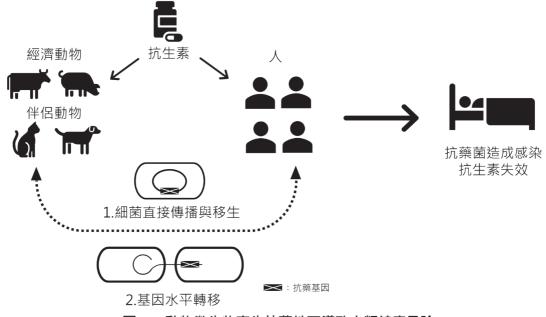
Levy 的團隊在 1974 年的前瞻、 介入性研究證實了動物使用抗生素如 何導致抗藥性出現在人類微生物之中 [6]。研究人員選擇的區域中一家未 曾使用抗生素的農場,在雞隻飼料中 添加 tetracycline,之後定期檢驗雞隻 與人類的糞便是否有抗藥細菌。接受 觀察的人類包括飼養者、其家人、以 及與受試農場距離八公里內的五戶 農人鄰居。給予 tetracycline 前,雞 隻糞便中的 tetracycline 抗藥比率大 多在 0.1% 以下,而給予 tetracycline 的一兩天後就發現雞隻糞便中抗 tetracycline 細菌比率快速增加,兩 週內,90% 雞隻糞便中都是抗藥細 菌。飼養者家庭成員的腸道菌的改 變雖然緩慢但仍然顯著,五到六個 月後,送檢的糞便中三成有高濃度 的抗藥細菌,再遠一點的鄰人,影 響則較小。另外,研究顯示,細菌 不僅僅對於 tetracycline 抗藥,更造 成其他抗生素的抗藥 (如 penicillin 或 carbenicillin),推測這些多重抗藥性 可能是抗藥基因於質體中傳播。因 此,使用一種抗生素,亦可造成其他

的抗藥性增加。Levy 後續進行諸多類似研究,提供動物使用抗生素而導致抗藥微生物傳播至人類的充分證據。

許多動物腸內菌種與人類相同, 如大腸桿菌 ST131 分型是人類常見 的感染菌種,但也曾自動物腸道中分離出[10]。而腸內菌的抗藥基因,例如廣效性乙內醯胺酶 (extendedspectrum β -lactamases)、碳青黴烯酶 (carbapenemases) [10],皆曾出現在伴侶動物、食用動物與人類之間傳播的例子。攜帶 mcr 基因的質體,也曾在許多國家的人類與動物腸內菌中同時被檢驗出[11]。

伴侶動物使用人用抗生素造成之 抗藥性如何影響人類健康

於伴侶動物 (貓、狗等) 使用抗生素最大的疑慮是會造成動物身上微生物產生抗藥性,並進而傳播到人類[注釋1],如果微生物能在人體中長期存活,或是抗藥基因能轉移到中長期存活,或是抗藥基因能轉菌或人類的微生物上,當人遭受細菌感染時,這些抗藥性將導致一般抗生素失效(圖一)。抗藥性的傳播分為抗藥



圖一 動物微生物產生抗藥性而導致人類健康風險

微生物本身的傳播 (clonal spread),或者是抗藥基因的傳遞 (horizontal transfer)。如果是靠微生物本身身 播抗藥性,則需要微生物形成體 (colonization)以持續存留在人體 (b) 時間,進而何機形成萬來,如金蘭 (b) 常在菌、如症ureus)。 所有許多共通的常在菌、如症ureus), 所有對菌 (Staphylococcus aureus) (Enterobacterales),皆有機藥基人 質體、跳耀子等)的形式傳遞,長 質體,與如可進 到人類身上微生物的基因體內, 存在人體。

動物微生物的抗藥性出現後,不一定立即傳播給人類,但若不妥善控制,在動物身上的微生物會形同抗藥基因的儲存庫 (reservoir),儲存許多抗藥基因或細菌,類似水庫若不妥善監測與維護,終將潰堤 (spillover),嚴重影響人類。

歐盟開放人用抗生素給動物的原 則與使用建議

歐盟藥物管理局之專家小組(antimicrobial advice ad hoc expert group, AMEG),已於2014針對人用抗生素是否能用於動物使用給予相關分類與建議,並進而在2019年更新[12]。本文整理最新版本之重點,包括分類理由、分類項目與建議使用方式。

一、分類理由

分類的最重要考量為「於動物使 用抗生素所造成的抗藥性是否會造成 人類健康重大影響」,考量面向十分 廣泛,總結如下:

- 1. 與抗生素本身相關: 化學結構、藥理特性、抗菌範圍、抗藥機轉。
- 2. 與使用情況相關:對動物與人類的重要性 (WHO [13]與 (Office International des Epizooties, OIE) [14] 皆有其分類) [注釋2]、動物或人類是否有其他替代抗生素、使用的動物種類(體重與數量)、適應症(治療、預防、接觸疾病動物後預防給予)、對陽量、時間、途徑、藥物動力學、對腸胃道菌叢影響 (濃度、抗藥性產生與持續排出機率)。
- 3. 與抗藥性相關:是否為病原體、是否可在人體存活或僅在動物身上存活、抗藥性盛行率、傳播能力。
- 4. 與環境傳播相關: 抗生素是否 在污水中維持作用、抗藥性是否能存 在於堆肥中、可否藉由環境傳播。

二、分類項目與建議使用方式

AMEG 將抗生素分成四類 (表一):

Category A:包括對人類極重要的抗生素,於歐盟不核准於動物使用。歐盟建議避免使用 (avoid) 於動物,特別不可在經濟動物使用。但在伴侶動物有嚴重感染時,且無其他抗生素有效,僅剩此類藥物是有效的抗

歐盟對於人用抗生素使用於動物上的四種分類與建議 (節錄自歐盟 https://bit.ly/30ZEuRi) [12]

表一

				:
⋖	Amainopenicillins		Drugs used solely to treat tuberculosis or	Glycopeptides
(AVOID)	necillinam	Meropenem	otner	vancomycin
	Ketolides		mycobacterial diseases	Glycylcyclings
	relithromycin	dantomycin	isoniazid	tigecycline
	Monobactams	Oxazolidinones	pvrazinamide	Phosphonic acid derivates
	aztreonam	linezolid	ethionamide	fosfomycin
	Rifamycins (except rifaximin)	Riminofenazines	Other cephalosporins and penems (ATC	Pseudomonic acids
	rifampicin	clofazimine	code J01DI), including combinations of	mupirocin
	Carboxypenicillin and ureidopenicillin,	Sulfones	3rd-generation cephalosporins with beta	Substances newly authorized in human
	including combinations with B-lactamase	9	lactamase inhibitors	medicine following publication of the
	inhibitors	Streptogramins	ceffobiarole	AMEG categorisation
	nineracillin-tazobactam	pristinamycin	ceffaroline	to be determined
	Piperacimin cazonaciami	virginiamycin	ceftolozane-tazobactam	
			faropenem	
Ω	Cephalosporins, 3rd- and 4th-generation,	ns	: fluoroc	uinolones
(TOIGTS19)	with the exception of combinations with β -	colistin		
(NESTRICT)	lactamase inhibitors	polymyxin B	ii.	
	cefoperazone		difloxacin orbifloxacin	
	cefovecin cefaunome		= 1.	
	ceftiofur		ibafloxacin	
U	Aminoglycosides (except spectinomycin)	combination with β-	Amphenicols	Macrolides
(CALITION)	amikacin	lactamase inhibitors	Chloramphenicol	erythromycin
(NOLION)	apramycin	amoxicillin + clavulanic acid	florfenicol	gamithromycin
	dihydrostreptomycin	ampicillin + sulbactam	thiamphenicol	oleandomycin
	framycetin	Cephalosporins, 1st- and 2nd-generation, and Lincosamides	Lincosamides	spiramycin
	gentamicin	cephamycins	Clindamycin	tilaipirosin
	Kalidillýcili neomycin	cefacetrile	lincomycin	tulathromycin
	paromomycin	cefadroxil	pirlimycin	tylosin
	streptomycin	cefalexin		tylvalosin
	tobramycin		Pleuromutilins	Rifamycins: rifaximin only
			tiamulin	rifaximin
		cetapirin cefazolin	valnemulin	
٥	Aminopenicillins, without β-lactamase	osides:spectinomycin only	Sulfonamides, dihydrofolate reductase inhibitors and combinations	bitors and combinations
٥	inhibitors		formosulfathiazole sulfalene	
(PRUDENCE)	amoxicillin		le	
	ampicillin			
	metampicillin		Sulfactiorpyridazine sulfamethoxazore sulfactozine	azine
	letracyclines	Anti-staphylococcal penicinins (p-lactamase-		ine
	chlortetracycline doxycycline	resistant penicillins)	ine	
	oxytetracycline	dicloxacillin	е	
	tetracycline	nafcillin	Sulfadoxine sulfaquinoxaline Sulfafurazole sulfathiazole	
	Natural, narrow-spectrum penicillins (β-lactamase-sensitive penicillins)		Cyclic polypeptides	Nitroimidazoles
	benzathine benzylpenicillin		bacitracin	metronidazole
	benzatilite prierioxymetriyipemeni benzylpenicillin			
	penethamate hydriodide			:
	pheneticillin		Steroid antibacterials	Nitrofuran derivatives
	phenoxymethylpenicillin		Tusidic acid	Turaitadone furazolidone
	procaine benzyipenicillin			

生素,方可考慮使用。

Category B: 為人類用以治療嚴重感染,且使用頻率高、容易產生抗藥性者,大致符合 WHO 定義的 Highest Priority Critically Important Antimicrobials,包含 quinolones、三四代頭孢菌素 (Cephalosporins) 等抗生素,歐盟建議限制 (Restrict) 使用。動物感染時,若 Category C 與 D 的抗生素皆無效時,方可使用,並且建議進行敏感性試驗後再使用。

Category C: 為在人類尚有其他替代抗生素,但在動物較少其他替代抗生素,或是容易間接導致 Category A 的抗藥性產生 (co-selection)。建議謹慎使用 (Caution)。動物感染時,若Category D 的抗生素皆無效,方可使用。

Category D: 為在人類與動物都有其他替代藥物的抗生素,也不會間接造成 Category A 的抗藥性產生。建議第一線且適當使用 (Prudence)。

人類對抗抗藥性之策略與案例

2000 年後,抗生素新藥研發停滯,抗藥性逐年上升,「無藥可用」的危機迫在眉睫,因此 WHO 與各國紛紛制定行動方案與對策,希望能延緩抗藥性的產生,並讓新藥研發與上市的速度趕上抗生素失效的速度,WHO 提供的行動方案[15]策略包括:

1. 藉由風險溝通、教育、訓練等

方式,增加對抗藥性議題的警覺與了 解。

- 2. 藉由調查與研究,增進抗藥性 證據與知識。
- 3. 藉由增進公共衛生、個人衛 生、感管措施來減少感染密度。
 - 4. 促進抗生素的適當使用。
- 5. 促進抗藥性相關的新診斷工具與治療(如藥物與疫苗等)。

以下僅以 WHO 的框架,分項舉 出幾個台灣對抗抗藥性的措施:

- 1. 藉由風險溝通、教育、訓練等方式,增加對抗藥性議題的警覺與瞭解。
- ●政府與醫療各單位都有專責 抗藥性的部門,並有責任與行政之管 負責相關事宜。疾管署中有感染管制 及生物安全組,醫院則有感染管制 員會與感染管制小組。感管委員會 主席須為院長或副院長,以利 主席須為院下設置感染管制工作 負責相關事宜。
- ●政府與醫療部門定期舉辦教育 訓練或演講,並規定醫療人員需接受 一定時數的感染管制專題教育才能換 發執照。
- 2. 藉由調查與研究增進抗藥性證 據與知識。
- ●台灣有國家型監測與各醫院的 定期自我監測。
- ●台灣疾管署的THAS (Taiwan Healthcare-Associated Infection and Antimicrobial Resistance Surveillance

System) 針對感染部位與重要病原體 進行感染密度與抗藥性的監測。

- ●國衛院的TSAR (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance) 搜集重要菌株,進行抗藥性與機轉的監測。
- ●各醫院的感管小組也會針對院 內單位之抗藥性與抗生素使用進行監 測與改善。
- 3. 藉由增進公共衛生、個人衛 生、感管措施來減少感染密度。
- ●政府宣導手部衛生、呼吸道 禮節、鼓勵疫苗施打、提供公費疫苗 等。
- ●醫療院所落實消毒、滅菌、 洗手等,實施各種組合式措施 (care bundle) 以減少感染,並且對於重點 單位 (如加護中心) 感染密度進行監 測、回饋、諮詢或提供改善方案。
- 社 區 與 醫 院 有 群 突 發 (outbreak) 時,相關單位 (衛生單位或 感管小組) 必須介入調查與處理。
 - 4. 促進抗生素的妥善使用。
- ●關注的面向極廣,包括製造、 適應症、抗藥性檢查、處方核准等。
- ●抗生素需製造符合藥品優良製 造規範。
- ●學會推出各式感染症指引,以 增進抗生素妥善使用。
- ●嚴重感染時,建議在不影響病 人病況下先取得檢體培養後再給予抗 生素。
- ●在醫院端,微生物實驗室皆 有基本檢測藥物敏感性與抗藥性的能

- 力,使醫師能使用有效抗生素。
- ●後線抗生素的使用與持續使用需經過專業醫師審核,並有資訊單位配合以系統提醒醫療人員。定期統計抗生素不當使用頻次,以回饋醫療端。
- ●政府單位亦有相關措施,如 疾管署推行抗生素管理卓越計畫。健 保署規範門診抗生素使用時機與時間 (如:三天)並抽審病歷以落實管控。

因地制宜的重要性

台灣開放伴侶動物使用抗生素的同時,建議需有相對應的措施,藥性產生。對抗抗藥性產生。對抗抗藥。對抗抗藥。對抗抗本藥性產生相應之以性的對抗人數,且與人類使康風險」、「殊性」的對人與當的對於,而非全盤不應人醫的做法。國外的動物指引也不應

全盤接受,因為目前國外官方指引多 將經濟動物與伴侶動物一併討論,但 經濟動物與伴侶動物使用抗生素造成 人類健康威脅的風險不同,主要因 為經濟動物使用抗生素的方式 (整群 投予、預防投予、用量大、無法確定 個別動物接受的劑量) 與伴侶動物的 方式 (可以單一投予、確定劑量與動 向、可檢視個別治療效果)不同。因 此農方與獸醫等主要關係者或可與衛 福部、藥師、醫檢師、感染症專科醫 師等不同專業共同合作, 尋求適合台 灣伴侶動物的抗生素管控方法。例如 監測相關抗生素之用量與抗藥性、教 育宣導 (飼主與獸醫師) 等皆為有效 且可行之正面措施。其他措施如:鼓 勵疫苗、增進動物福祉(減少感染)、 替代性治療(益生菌等)等也建議持 續進行。

結 語

注釋1:另一種健康影響則為抗藥性細菌直接感染,導致常用抗生素治療失效,例如部分寵物 (爬蟲類、兩棲類等)帶的沙門氏菌。因貓狗身上細菌較少直接造成人類感染,因此本文並無著墨於此種機轉。

注釋2:歐盟考量 WHO 與 OIE 所訂出的人類與動物重要抗生素名單 (The WHO List of Critically Important Antimicrobials for Human Medicine and OIE List of Antimicrobials of Veterinary Importance),其分級規則 如下:

- (一) WHO 人類重要抗生素名單 與分類條件,分為 Critically Important Antimicrobials (CIA), Highly Important Antimicrobials (HIA) and Important Antimicrobials (IA),以 CIA 為最重 要。符合以下兩種條件,則為 CIA。
- Criterion 1. 在治療人類的嚴重 細菌感染時,此類抗生素是唯一或少 數的選擇之一。
- Criterion 2. 當 (1) 致病菌來自 於動物或 (2) 抗藥性來自動物,此抗 生素可以用來治療相關感染。

在 CIA 中,針對大量、常用、或者容易產生抗藥性者,再提高警示到 Highest Priority Critically Important Antimicrobials (HPCIA),例如 quinolones, 三代以上的頭孢菌素, macrolides, ketolides, glycopeptides 與 polymyxins 等。

(二) OIE (世界動物衛生組織) 動物重要抗生素名單與分類條件

Criterion 1. 會員國的問卷調查其中,50%以上認為此抗生素重要。

Criterion 2. 在治療動物感染時, 此抗生素為必須,且沒有其他替代藥 物。

符合兩個,稱為 veterinary critically important antimicrobial agent (VCIA)。符合任一個,稱為 veterinary highly important antimicrobial agent (VHIA)。以上皆無,稱為 veterinary important antimicrobial agent (VIA)。

參考文獻

- Public Health England (2015, December 10).
 Health matters: antimicrobial resistance. Available https://www.gov.uk/government/publications/health-matters-antimicrobial-resistance/health-matters-antimicrobial-resistance.
- 2. CDC. 2019 AR threats report. Available https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html.
- 郭書辰,石舒嫚,莫文秀等:專欄-感染科醫師對抗藥性議題之問卷調查報告。衛生福利部疾病管制署。感控雜誌 2020;30:129-39。
- Wang YC, Shih SM, Chen YT, et al: Clinical and economic impact of intensive care unit-acquired bloodstream infections in Taiwan: a nationwide population-based retrospective cohort study. BMJ Open 2020;11:e037484.
- Ling Z, Yin W, Shen Z, et al: Epidemiology of mobile colistin resistance genes mcr-1 to mcr-9. J Antimicrob Chemother 2020;11:3087-95.
- Levy SB, FitzGerald GB, and Macone AB: Changes in intestinal flora of farm personnel after introduction of a tetracycline-supplemented feed on a farm. N Engl J Med 1976;11:583-8.

- 7. Witte W, Strommenger B, Stanek C, et al: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus ST398 in humans and animals, Central Europe. Emerg Infect Dis 2007;2:255-8.
- Miragaia M: Factors contributing to the evolution of mecA-mediated β-lactam resistance in Staphylococci: update and new insights from whole genome sequencing (WGS). Front Microbiol 2018:2723.
- 9. Paterson GK, Harrison EM, Holmes MA: The emergence of mecC methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Trends Microbiol 2014;1:42-7.
- Pomba C, Rantala M, Greko C, et al: Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. J Antimicrob Chemother 2017;4:957-68.
- Bardet L, Rolain JM: Development of new tools to detect colistin-resistance among Enterobacteriaceae Strains. Can J Infect Dis Med Microbiol 2018:3095249.
- 12. European Medicines Agency (2019, December 12). Categorisation of antibiotics in the European Union. Available https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf.
- 13. WHO (2019, March 20). Critically important antimicrobials for human medicine: 6th revision. Available https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528.
- 14. OIE (2019, July). OIE list of antimicrobial agents of veterinary importance. Available https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/A_OIE_List_antimicrobials July2019.pdf.
- WHO (2016, January 1). Global action plan on antimicrobial resistance. Available https://www. who.int/publications/i/item/9789241509763.
- Hsueh PR, Shyr JM, Wu JJ: Changes in macrolide resistance among respiratory pathogens after decreased erythromycin consumption in Taiwan. Clin Microbiol Infect 2006;3:296-8.

國內外新知

Ceftazidime-avibactam 治療 多重抗藥性革蘭氏陰性菌之臨床應用

【彰化基督教醫院 鍾松原/陳昶華 摘評】

近自 1980 年代首次出現以來, 會產生廣效性乙內醯胺酶 (extendedspectrum β -lactamase, ESBL) 的腸 桿菌 (Enterobacterales) 出現頻率越 來越高,已成為目前主要的抗藥性 細菌。碳青黴烯類 (Carbapenem) 是 對付此種感染的最後手段,但隨 著碳青黴烯類大量使用,也導致 抗碳青黴烯類腸桿菌 (Carbapenemresistant Enterobacterales, CRE) 的出 現,2017 年 Grundmann[2] 等人針 對歐洲 CRE 盛行率的調查顯示每 10,000 個住院病人中有 1.3 個病人為 CRE 感染,而其他多重抗藥性革蘭 氏陰性菌 (Multidrug-resistant Gramnegative bacteria, MDR-GNB), 例如 抗碳青黴烯類綠膿桿菌 (Carbapenemresistant Pseudomonas aeruginosa, CRPA)、抗碳青黴烯類鮑氏不動桿菌 (Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii, CRAB) 也越來越常見。

Ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) 是一種新型乙內醯胺/乙內醯

胺酶抑制劑 (BLs/BLIs), 其中 AVI 屬於非乙內醯胺結構的 BLIs, 可抑制 ESBL 以及 Ambler A 類 $(GEM \setminus SHV \setminus CTX-M \setminus KPC) \setminus C$ 類 (AmpC)、D 類 (OXA-48) 的酵素,但 無法抑制金屬乙內醯胺酶 (metallo-lactamase, MBLs) 活性。加上 AVI 可 使 CAZ 恢復對腸桿菌、綠膿桿菌的 抗菌活性,而鮑氏不動桿菌因為能 製造 AVI 無法抑制的酵素 (OXA-51, 23, 40, 24-like), 故常具有抗藥性。 目前美國 FDA 許可的適應症包含複 雜性腹腔內感染 (complicated intraabdominal infections, cIAI)、複雜性 泌尿道感染 (complicated urinary tract infections, cUTI)、院內細菌性肺炎 (hospital-acquired bacterial pneumonia, HABP) 及呼吸器相關細菌性肺 炎 (ventilator-associated bacterial pneumonia, VABP);美國感染症醫學 會在 2022 年發布的指引[3]則建議用 於 CRE 引起的上述感染症,以及因 綠膿桿菌導致難以治療的感染。此

外,CAZ-AVI 與 aztreonam 的組合 也被建議用來治療能製造 MBLs 的 CRE 感染。

在新型 BLs/BLIs 未上市前,治 療 CRE 的傳統用藥包含 colistin、 carbapenem \ aminoglycoside \ tigecycline, 目前也有多個研究探 討 CAZ-AVI 跟這些抗生素的療效差 異, 2018 年 Van Duin[4] 等人所做的 前瞻性多中心研究收納 137 個病人, 比較 CAZ-AVI 與 colistin 對 CRE 的 療效,結果在校正後的30天整體 住院死亡率 CAZ-AVI 組跟 colistin 組分別為 9%、32% (95% 信賴區 間 (CI) $9\sim35\%$,p=0.001);2022 年 Almangour 等人的回溯性多中心研 究收納 230 個病人,在治療成功率 上 CAZ-AVI 組跟 colistin 組分別為 71% > 52% (p = 0.004, odd ratio (OR): 2.29, 95 % CI 1.31~4.01), 死亡率也 是 CAZ-AVI 組較低 (35% vs 44%, p = 0.156, OR: 0.67, 95% CI 0.39~1.16) ° 與其他抗生素相比也有類似結果, 2018 年 Zhong[6] 等人發表的系統 性回顧及統合分析,納入 12 篇研 究共 4,951 人, 結果 CAZ-AVI 與其 他抗生素 (碳青黴烯類、colistin、 tigecycline 等) 相比,對 CRE 感染 有較佳的臨床反應 (clinical response, relative risk (RR) 1.61, 95% CI 1.13~2.29) 及較低的死亡率 (RR 0.29, 95% CI 0.13~0.63)。而與另一種新 型 BLs/BLIs Meropenem/vaborbactam (MVB) 在療效上也很類似,2020 年

Ackley[7] 等人的多中心回溯性世代研究收納 131 個病人,結果無論是治療成功率 (61.9% vs 69.2%, p = 0.49)、30 天死亡率 (19.1% vs 11.5%, p = 0.57)、平均住院天數 (15.3 天 vs 15.6 天, p = 0.99) 皆無顯著差異。值得一提的是 CAZ-AVI 組有 3 個病人對 CAZ-AVI 產生抗藥性,但 MVB 組並無抗藥性產生。

隨著 CAZ-AVI 使用增加,抗藥 性也隨之產生, 導致抗藥性的機轉 包括酵素使抗生素失去活性 (乙內醯 胺酶)、孔洞蛋白 (porin) 突變降低 抗生素的通透性、增加抗生素的排 出,以及標的蛋白 (target protein) 突 變。尤其是 blaKPC 的基因突變常導 致對 CAZ-AVI 的抗藥性,其突變主 要發生在蛋白結構的四個環 (loop) 上,當中的環突變後會導致 AVI 結 合至乙內醯胺酶的能力降低,CAZ 水解活性也會減弱,導致抗藥性。 其他 Ambler A 類乙內醯胺酶,如 CTX-M-14、VEB-1 也可經由胺基酸 取代 (substitution) 來獲得抗藥性;另 外 B 類乙內醯胺酶則是原本就具有 CAZ-AVI 抗藥性,因為 AVI 無法抑 制 MBLs 活性。引起抗藥性的危險因 子有像是使用不適當劑量 (suboptimal dose)的 CAZ-AVI、先前曾使用 CAZ-AVI、單用 CAZ-AVI 等。目前對於 CAZ-AVI 抗藥性的 CRE 仍無較佳的 抗生素可用,不過 2018 年 Athans[8] 發表一位發表了一位肝移植病人的 案例報告中,使用 MVB 作為援救療

法 (salvage therapy) 成功治癒了 CAZ-AVI 抗藥性的感染,也暗示 MVB 或許是另一種治療選擇。

除了 CRE, CAZ-AVI 對多重 抗藥性綠膿桿菌 (Multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa, MDR-PA) 也有抗菌活性,2022 年 Chen[9] 等 人發表的單中心、回溯性的觀察性 研究收納 136 人, 比較 CAZ-AVI 和 polymyxin 對 CRPA 感染的療效, 結果在 14 天死亡率 (5.9% vs 27.1%, p = 0.002)、30 天死亡率 (13.7% vs 47.1%, p < 0.001)、住院死亡率 (29.4% vs 60.0%, p = 0.001) CAZ-AVI都有較佳的治療結果,經校正後的 30 天死亡率也是 CAZ-AVI 組療效較 優異 (14.3% vs 42.9%, p = 0.018)。 但跟 CRE 類似, MDR-PA 也開始對 CAZ-AVI 產生抗藥性,一些研究甚 至提出綠膿桿菌會在使用頭孢菌素 (Cephalosporins) 或其他抗生素治療 時對 CAZ、CAZ-AVI、ceftolozanetazobactam 產生交叉抗藥性 (crossresistance),增加治療難度。

CAZ-AVI 對 CRE、MDR-PA 都有不錯的治療效果,其療效不亞於傳統治療的抗生素,但抗藥性的出現令人擔憂,除了透過最佳化使用 CAZ-AVI 以及加強抗藥性菌株的監測之外,仍需要更多研究來預防、診斷、治療 CAZ-AVI 抗藥性菌株的感染。

【譯者評】CAZ-AVI 為多重抗藥性細菌的感染多提供一個治療的選

參考文獻

- Zhen S, Wang H, Feng S: Update of clinical application in ceftazidime -avibactam for multidrug-resistant Gram-negative bacteria infections. Infection 2022 Jul 4.
- Grundmann H, Glasner C, Albiger B, et al:
 Occurrence of carbapenemase-producing
 Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli
 in the European survey of carbapenemase producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a
 prospective, multinational study. Lancet Infect Dis
 2017;17:153-63.
- Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al: Infectious diseases society of america antimicrobial-resistant treatment guidance: Gramnegative bacterial infections. infectious diseases society of america 2022; Version 1.1. Available: https://www.idsociety.org/practice-guideline/amrguidance/.
- 4. Van Duin D, Lok J, Earley M, et al: Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. Clin Infect Dis 2018;66:163-71.
- 5. Almangour T, Ghonem L, Aljabri A, et al: Ceftazidime-avibactam versus colistin for the treatment of infections due to carbapenemresistant *Eenterobacterales*: a multicenter cohort study. Infect Drug Resistance 2022;15:211-21.

- Zhong H, Zhao X, Zhang Z, et al: Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 2018;52:443-50.
- 7. Ackley R, Roshdy D, Meredith J, et al: *Enterobacteriaceae* meropenem-vaborbactam versus ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant infections. Antimicrob Agents Chemother 2020:64.
- 8. Athans V, Neuner E, Hassouna H, et al: *Klebsiella pneumoniae* Meropenem-vaborbactam as salvage therapy for ceftazidime-avibactam-resistant bacteremia and abscess in a liver transplant recipient. Antimicrob Agents Chemother 2019:63.
- 9. Chen J, Liang Q, Chen X, et al: *Pseudomonas aeruginosa* ceftazidime/avibactam versus polymyxin B in the challenge of carbapenemresistant infection. Infect Drug Resistance 2022;15:655-67.

國內外新知

中西藥合併治療 COVID-19 之 潛在互補效應:網絡藥理學分析

【彰化基督教醫院 陳昱旻/陳昶華 摘評】

新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 在 2019 年引起全球大流行的疾病,稱為嚴重特殊傳染性肺炎 (COVID-19)。越來越多西藥 (Western medicine, WM)和中草藥 (Chinese herbal medicine, CHM) 已被廣泛用來治療 COVID-19 病人,尤其是亞洲病人。然而尚未透徹明瞭 WM 和 CHM 合併使用是否存在互補效應及兩者之間的交互作用。

本研究旨在利用網絡藥理學分析方法,從分子生物學角度探討臨床常用的 CHM 和 WM 之間的潛在互補效應。藥品選擇廣泛使用 CHM 方劑:臺灣清冠一號 (NRICM101)、清肺排毒湯(QFPDT)、化濕敗毒方 (HSBDF)和六大類 WM (Dexamethasone, Janus kinase inhibitors, Anti-Interleukin-6, anticoagulants, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, Aspirin)納入網絡藥理學分析。CHM 和 WM 可直接影響的靶點蛋白質是從

Search Tool for Interacting Chemicals (STITCH) 資料庫中擷取,且從REACTOME 資料庫中採詢潛在的分子生物作用路徑。COVID-19 相關的靶點蛋白質則從 the therapeutic database (TTD) 資料庫擷取。

關於三個 CHM 方劑中, QFPDT 影響的靶點蛋白質最多 (714 種), 其中 27 種與 COVID-19 相關, 而 HSBDF 和 NRICM101 分別影響 624 種 (24 種與 COVID-19 相關) 和 568 種 (25 種與 COVID-19 相關) 靶點 蛋白質。結果顯示 CHM 方劑影響 COVID-19 的幾種發炎相關蛋白質, 包括 IL-10、TNF-α、IL-6、TLR3 和 IL-8, 而 WM 影響與 COVID-19 相關的蛋白質較為專一,其中 Dexamethasone 和 Aspirin 僅影響 IL-10 和 TNF-α;此外 JAK 和 IL-6 受 體則僅被 WM 抑制,與 CHM 不大 相同。再者建立 Sankey 圖是用來研 究不同種類藥品之間可能交互作用。 所有三種 CHM 方劑都與 Aspirin、

Dexamethasone 和抗凝血劑具共同的 靶點蛋白質,但大多數與 COVID-19 無關。

有趣的是,CHM和WM的分子生物作用路徑似乎完全不同,且可以觀察到具有互補效應。WM主要影響cytokine 訊號相關路徑,而 CHM 則主要影響先天性和後天性免疫相關路徑。即使在先天免疫類別中,仍可引致應,其中 CHM 影響嗜中性白血球去顆粒作用,而 WM 主要影響補體調控路徑。推測 WM和 CHM是可以合併使用,從不同路徑加強對COVID-19的抗發炎作用。

目前為止這是第一篇探討 CHM 和 WM 在治療 COVID-19 中潛在互補效應。結果發現透過網絡藥理學分析連接到生物醫學資料庫,並比較 CHM 和 WM 對 COVID-19 的可能分子生物路徑來模擬臨床情況,合併使用 WM 和 CHM 可能會取得更具希望之效應,且提供中藥和西藥合併使用,來治療新型疾病的一個預測模型。

【譯者評】本篇探討利用網絡藥理學分析,對三種中藥方劑和六種中藥方劑和分類三種中藥方劑和分類三種中藥方劑和分類的一個原來,點出影響的靶點蛋白質和分質的一個原來,點出影響的靶點蛋白質和分質和學的,對於不可與協同互補對,因為它在未來面對新疾病時具有型,因為它在未來面對新疾病時具有

可近性及可用性。

依據疾管署新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 感染臨床處置指引 (第十九版),針對確診個案可給予 一些藥物治療,如 Dexamethasone、 Tocilizumab \ Baricitinib \ Remdesivir \ Nirmatrelvir + ritonavir \ Molnupiravir \ Casirivimab + imdevimab \ Bamlanivimab + etesevimab,除 Dexamethasone 已 列入本篇之西藥分析,闡明與三種 中藥方劑合併治療 COVID-19 是可 行的;其餘指引內列出之上述藥品 均未納入本篇之西藥行列,實屬可 惜,期盼未來之網絡藥理學分析可 納入此些西藥,讓中西藥合併治療 COVID-19,更具實證性與完整性。 值得注意的是指揮中心曾提醒,合併 使用 Nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid) 和清冠一號 (NRICM101),由於藥物

特性會產生交互作用,因此不建議同 時一起併用,以免影響療效及病人自 身用藥安全。

參考文獻

1. Lu YC, Tseng LW, Huang YC, et al: The potential complementary role of using chinese herbal medicine with western medicine in treating

- COVID-19 patients: pharmacology network analysis. pharmaceuticals (Basel). 2022;15:794-811.
- 2. Zhang R, Zhu X, Bai H, et al: Network pharmacology databases for traditional chinese medicine: review and assessment. Front Pharmacol 2019:10:123-37.
- 3. 新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 感染臨床處置指引第十九版。摘自 https://www.cdc.gov.tw/File/Get/3Uk4nSt0rUljIOh7czgiWw

國內外新知

台灣臨床抗藥性熱帶念珠菌 (Candida tropicalis) 之親緣關係

【國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所台灣黴菌實驗中心 曾國鋆/陳盈之/蔡德君/謝禮雲/羅秀容 摘評】

黴菌感染對免疫不全患者造成 很大的威脅,近年來因為免疫功能低 下人數增加、侵入性醫療設備使用及 廣效性抗生素的使用頻率增加等因 素,使黴菌感染成為全球需要關注問 題 (https://www.who.int/publications/ i/item/9789240006355)。 黴菌病原體 中,念珠菌是造成局部或全身性感 染、提高發病率以及死亡率的主要 病原黴菌。為了監測臨床酵母菌型 黴菌的物種分佈和藥物敏感性的趨 勢,我們在1999年開啟了「台灣黴菌 抗藥性監測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance of Yeasts, TSARY)」,至今,已經完成了六 期的 TSARY。我們發現熱帶念珠菌 (Candida tropicalis) 是台灣最常見的 非白色念珠菌之念珠病原菌種。因 為唑類 (azole) 是目前治療全身性黴 菌感染常用的處方藥之一,因此, 抗唑類藥物之黴菌病原體是近年日 益關注的議題。TSARY 先前的研

究發現在 2010 年至 2014 年間,酵 母病原體對唑類抗藥性已有顯著增 加。熱帶念珠菌的情況更是如此,在 2010年的270株菌中,沒有偵測到 對 fluconazole 具抗藥性的菌株,但在 2014 年,在 294 株菌中,已有 25 株 熱帶念珠菌對 fluconazole 具抗藥性。 經回顧分離出 fluconazole 抗藥菌株的 25 名患者的臨床資訊,沒有證據顯 示患者之間存在彼此傳播抗藥菌株的 可能性。另外,此25名患者中,大 多數患者 (18/25) 在分離抗藥菌株前 六個月內沒有使用唑類抗黴菌藥物的 用藥記錄。這結果建議可能是環境中 具 fluconazole 抗藥性的菌株引起病患 的感染。

利用多位點序列分型法 (Multilocus sequence typing; MLST) 分析 TSARY 2014 收集之 25 株抗 fluconazole 的熱帶念珠菌間之親緣 關係時,發現 DST (Diploid Sequence Type) 225 及 DST 506 占了很大的

比例 (22/25)。值得一提的是,經由 1,116 種不同 MLST 分型所組成的 演化樹發現 DST225 及 DST506 屬 於同一分群 (Clade 4), 顯示兩者在 演化上十分相近。另外,此 22 株 抗 fluconazole 的熱帶念珠菌株分離 自台灣各地不同醫院,顯示這些抗 fluconazole 的熱帶念珠菌株並非自單 一醫院或地區爆發之集體感染。經由 分析此 22 株 Clade 4 fluconazole 之標 的, Erg11 之蛋白質序列, 發現它們 都具有 Y132F 及/或 S154F 的突變; 另外, 這 22 株 ERG11 RNA 的表現 量,有95.5% (21/22)的菌株 ERG11 的表現比起敏感性菌株多了至少 2 倍 以上。綜合以上結果我們推測過度表 現突變的 fluconazole 之標的是 Clade 4 具有 fluconazole 抗藥能力的重要分 子機制。

為了釐清 2014 年 TSARY 的現象是單一事件,或是已成為常態。我們分析 TSARY 2018 所收集的熱帶念珠菌,我們發現有 8.9% (5/56) 及10.1% (26/258) 分別來自血液及非血液的熱帶念珠菌抗 fluconazole 的。這結果也說明分離自血液抗 fluconazole熱帶念珠菌的比例與自非血液的檢體不相上下。2018 年 TSARY 總共收集了 31 株抗 fluconazole 的熱帶念珠菌,與 2014 年 TSARY 相同,此 31 株分別來自台灣不同地區的數家醫院。

經由分析前五期的 TSARY 結果 發現,1999、2006 和 2014 而非 2002

及 2010 有偵測到抗 fluconazole 的熱 带念珠菌。也就是, 具抗藥性的熱 帶念珠菌是在每隔一期 TSARY 監測 計畫會被偵測到。最近分析 TASRY 2018 收集之菌株,我們第一次連續 2 期 TSARY (2014 及 2018) 都偵測 到抗 fluconazole 的熱帶念珠菌。以 MLST 分子分型 (molecular typing) 法 分析 2014 及 2018 年 TSARY 所收集 的 174 株熱帶念珠菌株,其中包括所 有 56 株對 fluconazole 有抗藥性 26 株 對 fuconazole 是劑量感受性及 92 株 對 fluconazole 有感受性的菌株,發 現一共可分為 59 種不同的 DST。值 得注意的是抗 fluconazole 的熱帶念 珠菌株親緣關係近,其中有 91.1% 是屬於同一親緣 Clade 4 分群,而對 fluconazole 敏感性菌株,則分佈在其 他 46 種不同 DST 中。單獨分析 2018 年 TSARY 收集的 96 株熱帶念珠菌, 其中 31 株為具有 fluconazole 抗藥性 菌株,有 93.5% (29/31) 屬於 Clade 4。透過 2014 及 2018 年 TSARY 的監 測發現,在台灣 Clade 4 已經廣泛分 布在台灣各地,成為抗 fluconazole 的 熱帶念珠菌中重要的親緣分群。

【譯者評】除了台灣發現 Clade 4 的熱帶念珠菌已成為台灣主要抗fluconazole 的熱帶念珠菌親緣分群外,在中國也發現相同的現象-Clade 4 成為主要流行熱帶念珠菌分群。雖然目前沒有足夠的證據可以摒除具抗藥性的熱帶念珠菌可能是經由病

參考文獻

- 1. Zhou ZL, Tseng KY, Chen YZ, et al: Genetic relatedness among azole-resistant Candida tropicalis clinical strains in Taiwan from 2014 to 2018. Int J Antimicrob Agents 2022;59:106592.
- Chen PY, Chuang YC, Wu UI, et al: Clonality of Fluconazole-Nonsusceptible Candida tropicalis in Bloodstream Infections, Taiwan, 2011-2017. Emerg Infect Dis 2019;25:1660-7. doi: 10.3201/ eid2509.190520.
- 3. Wang Y, Shi C, Liu JY, et al: Multilocus sequence typing of Candida tropicalis shows clonal cluster enrichment in azole-resistant isolates from patients in Shanghai, China. Infect Genet Evol 2016;44:418-24.

感染控制雜誌投稿須知

- 一、本雜誌接受有關感染控制之稿件或投書,但以未曾刊登於其他學術雜誌為限。
- 二、本雜誌刊登之內容,分為特稿、原著、綜論、專欄、國內外新知、讀者園地、問與答等,特稿及專欄係由本雜誌編輯委員會(以下簡稱本會)邀約撰寫,對於投稿之稿件,本會有修改及取捨之權。
- 三、刊登之著作,其版權屬於本會,除商得本會之同意外,不得轉載於其他書刊或雜誌。
- 四、投稿時以中文為主,中文原著需附英文摘耍,英文原著需附中文摘要;投稿本雜誌之稿件,建議以五千字內 之文字簡明扼要撰寫。
- 五、原著應按摘要、前言、材料與方法、結果、討論、參考文獻之順序撰寫,其他文稿不需按此格式撰寫,但必須列出參考文獻。
- 六、原著應按下列順序分頁書寫:
 - 第一頁:包括題目、作者、研究單位、簡題 (running title)、負責聯絡之著者姓名、地址及電話號碼。
 - 第二頁:摘要 (中文以 500 字為限),以一至五個加註中英對照之關鍵詞 (key words)。第三頁之後:本文、誌謝、文獻、圖表及英文摘要 (300 字)。
- 七、中文稿應採用方格稿紙正楷從左到右横寫:英文部份,一律用 A4 大小之紙以打字機繕打(或電腦打字),行 間距離為兩空格 (double space)。中文稿之英文名及括弧內之英文對照,除專有名詞之第一字母及每句第一字 母應大寫外,其餘一律小寫。
- 八、英文名詞如細菌名及藥物名稱等,於文中第一次出現時應用全名,並用括弧附註縮寫簡稱或學名,後文中再 出現同一名稱時,應用縮寫簡稱。
- 九、除標題及圖號碼外,凡數字皆應以阿拉拍數字書寫。度量衡單位應使用國際單位系統符號,如 cm、mm、 μm 、L、dL、mL、 μL 、kg、g、mg、 μg 、ng、kcal、 $^{\circ}$ 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:院内感染控制通訊1~3卷,請特別註明期數。例如1993;3(3):1-5。
 - 2. 行政院衛生署:臺灣地區流行性感冒病毒之簡介。疫情報導 1995;11:240-5。
 - 3. 盧光舜:消毒學(第二版)。台北:南山堂出版社。1985:76-82。
 - 4. 行政院衛生署 (1999, 9 月 29 日)。心理衛生問題的災後處置策略:急性階段·台灣衛生網路。 摘自 http://www.doh.gov.tw/focus/921/88092906 /html。
 - 5. Rhoades ER, Ringrose R, Mohr JA, et al: Contamination of ultrasonic nebulization equipment with Gram-negative bacteria. Arch Intern Med 1971;127:228-32.
 - Benenson AS: Control of Communicable Disease in Man. 5th ed. Washington, DC: American Public Health Association. 1990:235-8.
 - 7. Barry AL, Thornsberry C: Susceptibility tests: diffusion test procedures. In: Lennette EH, Balows A, Hausler WJ Jr, Shadomy HJ, eds. Manual of Clinical Microbiology. 4th.ed. Washington, DC: American Society for Microbiology. 1985: 978-87.
 - 8. Yang K P, Simms LM, & Yin J C (1999, August 3). Factors influencing nursingsensitive outcomes in Taiwanese nursing homes. Online Journal of Issues in Nursing. Available http://www.nursingworld.org/ojin/tpc7/tpc7 5.htm
- 十四、國內外新知內容包括國外論文概述及譯者評兩部份。論文概述主要以所引用之第一篇 (至多到第二篇) 文獻為主,內容無須標註參考文獻;譯者評則必須按順序列出參考文獻。 十五、投稿請寄:
 - 1. 請先行備妥投稿文章之電子檔 (限 WORD 檔格式) 並投稿聲明書及著作權讓與書 (均必須含全部作者之簽名;限 PDF 格式)。
 - 2. 進入學會首頁,以會員身份登入後,點選頁面左側「感控雜誌投稿」進行線上投稿。
 - 3. 若投稿之共同作者中有非會員,須先加入會員或感控之友後方能參與投稿。
- 十六、社團法人台灣感染管制學會網址:www.nics.org.tw。

編者的話

台灣新冠疫情持續蔓延,各層級醫療機構,依舊面對嚴峻的挑戰。因應新冠的疫情,本雜誌陸續已經討論過相關的通風問題,動線管制,跟多重抗藥性管理等等主題。本期接著前幾期持續深入探討新冠疫情間重要的感管主題,本期探討環境清潔跟消毒的議題。此外,本期整理新冠病毒疫情期下新興傳染病跟古老傳染病的回顧與前瞻。專欄的文章,銜接前期多重抗藥主題,發表 2020 年台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統分析報告,跟整理伴侶動物使用人用抗生素的相關規範。還有三篇目前即時的新知,本期內容精彩可期。

本期内容全本共收錄原著兩篇、綜論兩篇、專欄兩篇、國内外新知三篇,內容相當豐富。摘要如下:

有兩篇原著,一篇探討提升醫院終期環境清潔成效;另外 一篇是運用多對策改善兒童腸病毒照顧者照護行爲之成效探 討。

兩篇綜論,是整理新冠病毒疫情相關的影響:一篇是後新 冠病毒疫情下古老傳染病之威脅:瘧疾之回顧與預防後新冠病 毒;另外一篇是疫情下新興傳染病之威脅:黃病毒之回顧與前 瞻。

專欄有兩篇,一篇 2020 年台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統分析報告—地區級以上醫院實驗室通報常見致病菌臨床菌株之抗生素感受性統計資料分析;另外一篇是開放伴侶動物使用人用抗生素與人類健康的關係與因應措施。

國內外新知有三篇分別是 Ceftazidime-avibactam 治療多重抗藥性革蘭氏陰性菌之臨床應用更新,中西藥合併治療COVID-19 之潛在互補效應:網絡藥理學分析,跟台灣臨床抗藥性熱帶念珠菌之親緣關係。

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、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、王梨容、李聰明、李桂珠、李南瑤、林明儒、

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、梁惠雲、陳巧慧、陳志榮、 陳昶華、陳彥旭、陳瀅淳、湯宏仁、楊雅頌、詹明錦、 葉竹君、劉建衛、蔡宏津、鄭舒倖、賴惠雯、顏慕庸

(依姓氏筆畫排列)

本期編輯醫院:彰化基督教醫院

本期執行編輯:陳昶華、賴惠雯

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、臺北市忠孝東路二段100號10樓-4

電 話: 02-23959825、02-23224683

組 : www.cdc.gov.tw、www.nics.gov.tw

出版年月:2022年12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

