

ISSN : 1727-3269

DOI : 10.6526/ICJ

感染控制雜誌

雙月刊

第 34 卷 第

2

期 中華民國 113 年 4 月

Infection Control Journal Vol.34 No.2, April, 2024

ICJ

衛生福利部疾病管制署 · 社團法人台灣感染管制學會

Centers for Disease
Control, Taiwan

Infection Control
Society of Taiwan

本期內容

原著

異硫氰酸酯和螯合劑合併使用於清除化學誘導細菌

持久細胞的評估 王作萍等 71

醫學中心介入並成功阻斷某長照機構嚴重特殊傳染

性肺炎群聚感染處理 呂靜宜等 85

綜論

結核病治療新知：短程治療簡介 李欣蓉等 97

COVID-19 疫情下呼吸治療的感染控制與預防湯培欣等 105

國內外新知

需要更多關注的議題：中國大陸引起菌尿症的熱帶

念珠菌對氟康唑 (fluconazole) 具高抗藥性 113

介紹檢測潛在結核感染的第四代 QuantiFERON-TB

Gold Plus (QFT-Plus) 的干擾素 γ 釋放試驗 (IGRA) 116

投稿須知 121

編者的話 122

版權頁 封底

異硫氰酸酯和螯合劑合併使用於清除化學誘導細菌持久細胞的評估

王作萍¹ 成佳綺³ 顏千惠³ 李欣蓉² 羅宏仁³

高雄榮民總醫院 ¹ 病理檢驗部 ² 內科部感染科
³ 輔英科技大學 醫學檢驗生物技術系

細菌抗藥性在目前為嚴重的公共衛生問題。細菌可以透過發展持久性及抗藥性來抵禦抗生素以提高生存機會。細菌持久細胞 (bacterial persisters cell) 其特徵是少部分細菌細胞會處於休眠狀態，導致其代謝活動降低，並提高對抗生素的耐藥性，雖然與其他細菌種群在表型上不同，但在基因上相同的細菌型態，在細菌產生抗藥性及慢性感染復發中扮演著重要角色。因此我們計畫透過合併 ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) 來提高異硫氰酸酯 (isothiocyanates, ITCs) 類藥物的抗菌效果。其中 EDTA 是一種螯合劑，已證實可以增加細菌外膜的滲透性。而 ITCs 是天然抗菌分子，可有效抑制許多病原菌的生長。我們同時評估 EDTA 與 ITCs 聯合使用在對抗細菌持久性和細菌生長之抑制作用。實驗中細菌對抗菌劑的敏感性是由最低抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 測定。化學誘導細菌持久細胞則是利用 carbonyl cyanide m-chlorophenylhydrazone (CCCP) 誘導使 *Pseudomonas aeruginosa* 進入持久性表型。並在單獨 sub-MIC ITCs 與合併 EDTA 的情況下，透過存活數來評估對細菌持久細胞的殺菌效果。最後以生長抑制作用，觀察前述抗菌藥物對細菌之抑制效果。結果顯示在 CCCP 誘導下 *P. aeruginosa* 所形成的細菌持久細胞數量比未經處理的細菌多約 100 倍，以 MIC 確認細菌持久細胞對 ITCs 類藥物並未產生抗藥性，存活數試驗中可見 sub-MIC 的 Benzyl isothiocyanate (BITC) 或 indole-3-carbinol (I3C) 合併 EDTA 使用後以劑量和時間依賴性方式測定，發現亦顯著降低細菌持久細胞的存活數。因此最後結果顯示，ITCs 合併 EDTA 可有效地根除 CCCP 誘導的 *P. aeruginosa* 細菌持久細胞。這結果提供一種對抗細菌持久細胞的策略，亦可能有助於防止細菌之反覆感染。(**感控雜誌 2024;34:71-84**)

關鍵詞：多重抗藥細菌、異硫氰酸酯、綠膿桿菌、外膜、細菌持久細胞

民國 112 年 4 月 15 日受理
民國 112 年 6 月 15 日修正
民國 113 年 4 月 3 日接受刊載

通訊作者：羅宏仁
通訊地址：高雄市大寮區進學路 151 號
通訊電話：07-7811151

DOI: 10.6526/ICJ.202404_34(2).0001

中華民國 113 年 4 月第三十四卷二期

前 言

綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, *P. aeruginosa*) 為常造成醫療照顧相關感染之伺機性病原菌。由於抗生素的濫用，導致現今臨床面臨著多重抗藥性 (multidrug resistance, MDR) 菌的問題。MDR 定義為細菌對於三種以上抗生素產生抗藥性 [1]。目前細菌抗藥的機制包含：對抗生素進行化學修飾與水解、限制抗生素進入細胞質、改變抗生素之標的位置、外膜通透性改變以及主動外排幫浦 (efflux pump) 等。除上述幾種機制外，研究顯示細菌亦可透過形成細菌持久細胞 (bacterial persisters cell) 及生成生物膜 (biofilm) 來提高對藥物的耐受性 (tolerance) [2-4]。

細菌持久細胞為一種呈現休眠狀態的細菌亞群 (sub-group)，當細菌處於不利條件下，例如飢餓狀態或高濃度抗生素之環境，少部分的細菌會隨機形成亞群，這些細菌亞群具備雖存活 (viable) 但低度生長、複製及代謝的特性，卻也因此可以耐受高濃度的抗菌藥物而不被殺死。細菌持久細胞對於抗生素有較高之耐受性，若其一旦恢復生長與代謝活性狀態時即恢復其對抗生素的感受性 [5, 6]。目前研究顯示細菌持久細胞形成原因包含了 DNA (deoxyribonucleic acid) 損傷、限制營養 (nutrient starvation)、影響群體感應 (quorum-Sensing)、氧化壓力 (oxidative stress) 以及處在極端 pH 值

環境等 [5, 7]。另外發現形成生物膜所造成的營養不利環境亦有助於形成細菌持久細胞，因此產生生物膜的細菌通常對於大部分的抗生素具有較高的耐受性 [8]。當細菌營養受限制時能提高耐藥性，其主要因素是因代謝活性減少使 DNA 複製、蛋白質以及肽聚糖 (peptidoglycan) 合成等活性降低，使抗生素的標的減少，同時生物膜亦可協助逃避宿主免疫系統，使細菌能在逆境環境存活 [6, 8]。而在臨床上發現當細菌持久細胞形成時，常會造成治療困難，則是因其可藉由降低代謝維持在逆境環境下生存的特性，因而造成反覆性或持續性感染，從而導致最終治療失敗 [5]。因此，在臨床治療時，若抗生素無法有效清除細菌 (包含細菌持久細胞)，殘存下來的菌株隨時有機會發展產生更具威脅性的抗藥性菌種，我們不得不謹慎面對此一威脅。

革蘭氏陰性菌細胞壁外膜 (outer membrane) 的組成包含一層脂多醣體 (Lipopolysaccharide)，其結構穩定性與二價陽離子有關 [9]，在限制抗生素進入細菌體的抗藥機制扮演重要角色。透過形成通透屏障 (permeability barrier)，使疏水性 (hydrophobic) 物質及大分子無法通過，是革蘭氏陰性菌對抗生素之內源性抗藥機制 (intrinsic resistance) [9, 10]。儘管外膜可為細菌提供對抗菌藥物之物理性保護，研究顯示，透過外膜通透分子 (membrane-active molecules) 促進抗菌

藥物進入細胞質，可提高藥物對細菌的抑制效果 [11]。例如以具有提高滲透活性的表面活性蛋白 (surfactin)，改變磷脂雙層結構，使外膜上出現孔洞，提高藥物進入細胞質之效率，以提高抗菌之效果 [12]。除了一般外膜通透劑 (membrane-active agents) 外，ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) 也具有外膜通透作用，能整合二價陽離子之作用，因此可造成革蘭氏陰性菌外膜的不穩定，進而釋出脂多醣體，當外膜結構受到破壞，致使疏水性抗菌分子更容易通透細菌外膜，而達到抑制細菌的目的 [9]。

異硫氰酸酯 (isothiocyanates, ITCs) 類藥物是源自於十字花科的硫代葡萄糖苷 (glucosinolates) 經 myrosinase 水解之產物，被證實具有抗菌效果 [13]。此類植源性代謝產物包含 benzyl isothiocyanate (BITC)、phenyl ethyl isothiocyanate (PEITC) 以及 indole-3-carbinol (I3C) 等 [13-16]。因為多數抗菌藥物的低滲透能力常導致無法有效穿過細菌所分泌之胞外多醣，研究顯示 ITCs 類藥物能較有效的通過胞外多醣，因 ITCs 類藥物具有 $-N=C=S$ 基團可藉由結合細菌細胞膜外部蛋白後滲透至細菌細胞質中，對於細菌細胞膜的電位和疏水性造成干擾，使細胞膜結構不穩；也有報告指出 ITCs 可以形成活性的硫氰酸酯自由基 (reactive thiocyanate radicals) 對細菌的蛋白質合成等進行修飾，進而達到抗菌作用 [14, 15]。

有研究提出使用 ITCs 類藥物合併碳青黴烯類 (carbapenem) 後，其結果顯示對於非碳青黴烯類抗藥性之細菌具有有效之協同作用，顯示 ITCs 抗菌的機制可能與影響細菌外膜有關 [14]。因此我們希望本研究能探討此一抗菌機制在合併外膜通透劑後能夠增加對臨床抗藥菌株之抑制效果。

由於自然發生的細菌持久細胞數量稀少，目前實驗中的細菌持久細胞大多透過化學誘導進行，包括使用 CCCP (carbonyl cyanide *m*-chlorophenylhydrazone) 或高劑量抗生素 (≤ 10 倍 MIC) 進行誘導，亦可透過抑制細菌的代謝活性使 ATP 合成下降、或是透過將細菌處於營養限制 (nutrient starvation) 的環境而被誘導成細菌持久細胞 [17, 18]。

在本研究中我們計畫評估上述天然抗菌藥物對細菌持久細胞是否具有抑制作用，並評估 ITCs 與外膜通透劑之合併，是否能提高 ITCs 藥物的抗菌效果。

材料方法

一、實驗菌株與藥物製備

本次所使用菌株是綠膿桿菌 (*P. aeruginosa*) 標準菌株 ATCC 27853。菌株接種於 3 mL LB 培養液 (Difco™ LB broth; BD CO., USA) 於 37°C 隔夜培養。BITC、I3C、PEITC (Sigma-Aldrich, St. Louis, MA, USA) 以 95% 酒精配置成 1 M 之 stock solution；

EDTA (Sigma-Aldrich, St. Louis, MA, USA) 配置成 500 mM pH8.0 之 stock solution，所有試劑都保存於 4°C。

二、化學誘導細菌持久細胞 (bacterial persisters) 產生

將 *P. aeruginosa* 菌株培養於 LB 培養液中 37°C，18 小時後，各別加入 100 µg/mL 及 200 µg/mL 之 CCCP (Sigma-Aldrich, St. Louis, MA, USA) 培養 3 小時，然後以 1700 g，10 min 離心取 950 µL 上清液加入等量 normal saline 進行洗滌。將菌液濃度調整至 1×10^6 CFU/mL，再加入 ciprofloxacin (最終濃度 2.5 µg/mL) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MA, USA)，培養於 37°C，3 小時後，以 1700 g，10 min 離心移除上清液，清除未形成細菌持久細胞的 *P. aeruginosa*；再以 normal saline 洗滌一次 (1700 g, 10 min)，接著進行平板計數 (Viable plate count)，計算出細菌持久細胞菌落數 (CFU/mL)。

三、以最低抑菌濃度 (minimal inhibitory concentration, MIC)

試驗比較 *P. aeruginosa* 及其細菌持久細胞之藥物感受性

將 *P. aeruginosa* 及其細菌持久細胞之菌株接種於 3 mL LB 培養液中，培養 37°C，18 小時，而後調整菌液濃度至 1×10^6 CFU/mL，ITCs 類藥物則進行兩倍連續稀釋至最終實驗濃度範圍 (1/8-2 × MIC BITC, I3C)。聚苯乙烯 (Polystyrene) 之 96 孔平

底盤 (Thermo Scientific™ Nunc™ MicroWell™ 96-Well)，以 LB 培養液作為陰性對照組，加入不同濃度之 ITCs 類藥物和 LB 培養液作為空白對照，而實驗組則加入 10 µL ITCs 類藥物及 10 µL 菌液 (1×10^6 CFU/mL) 共同培養 37°C，24 小時，培養結束後使用 ELISA reader (Synergy™ HT Multi-Mode Microplate Reader；BioTek，USA) 波長 595 nm 進行吸光值 (optical density；O.D 值) 測量。

四、存活數 (survival number)

將經 CCCP 化學誘導之細菌持久細胞分別以單獨 ITCs 藥物 (濃度 1/8-1/2 MIC BITC, I3C) 或與 EDTA 合併 (濃度 1/8-1/2 MIC BITC+EDTA, I3C + EDTA)，添加或無鎂離子 (Mg^{2+} , 10 mM) 之條件下，培養 37°C，1 小時後，以轉速 1700 g，離心 10 min 移除上清液，再以 normal saline 洗滌一次 (1700 g, 10 min)，取 200 µL 菌液進行平板計數，分析細菌存活數狀態。

五、生物膜合成試驗 (biofilm formation assay)

將 *P. aeruginosa* ATCC27853 分別以單獨 ITCs 藥物 (1/4 MIC) 或與 EDTA (1/4 MIC) 合併培養 24 小時後，以結晶紫 (crystal violet) 染色法定量生物膜含量，分析 ITCs 單獨或合併 EDTA 後對生物膜的合成活性影響 [19]。

六、生長抑制試驗 (growth inhibition assay)

將菌液調整為最終濃度 1×10^5 CFU/mL 培養於 LB 培養液，並加入單獨 ITCs 藥物 (1/8-1/2 MIC BITC, I3C) 或與 EDTA 合併 (1/8-1/2 MIC BITC+EDTA, I3C+EDTA)，分別於 37 °C 培養 0、2、4、6、8、24 小時後，以波長 600 nm 測量其 OD 值進行生長抑制分析。

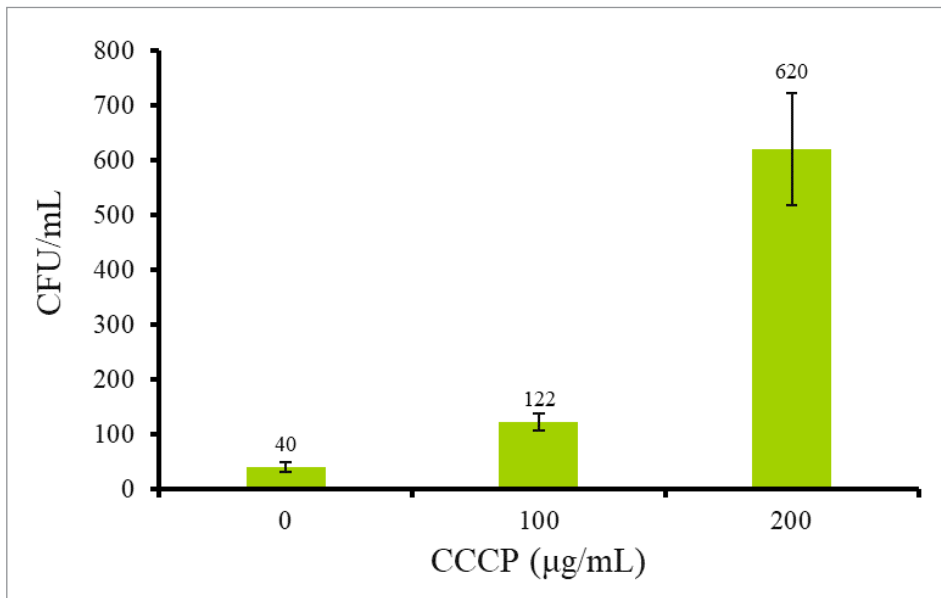
七、統計分析

實驗結果是以學生 T 檢定 (student's T-test) 進行平均值的比較， $p < 0.05$ 代表結果具有顯著差異。

結果

一、評估不同濃度 CCCP 誘導細菌持久細胞之效果

為了測定 CCCP 誘導細菌持久細胞的較佳條件，我們以不同濃度 (100、200 $\mu\text{g}/\text{mL}$) CCCP 進行培養 3 小時，並測定誘導成功之細菌持久細胞，圖一實驗結果顯示，與對照組 (未處理 CCCP) 相比，在 CCCP (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 誘導之 *P. aeruginosa* 細菌持久細胞數量為 122 CFU/mL，其已呈現有意義的增加 ($p = 0.0032$)；而提高 CCCP 濃度至 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 誘導後的細菌持久細胞則增加至 620 CFU/mL ($p = 0.0031$)；與 CCCP (100



圖一 定量 CCCP 誘導產生的 *P. aeruginosa* 細菌持久細胞

說明：將隔夜培養之 *P. aeruginosa* 菌液以不同濃度 CCCP (0, 100 與 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 培養，經過 3 小時後加入 ciprofloxacin (2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 去除未形成細菌持久細胞的 *P. aeruginosa*，並以平板計數法進行細菌持久細胞計數。* $P < 0.05$

µg/mL) 誘導後的細菌持久細胞做比較，CCCP (200 µg/mL) 之濃度所誘導的細菌持久細胞，明顯增加約五倍 ($p = 0.0034$)，為取得最大的細菌持久細胞進行後續分析實驗，爾後皆以 CCCP (200 µg/mL) 進行誘導反應。

二、藥物敏感性試驗

為排除 ciprofloxacin 無法清除之細菌是 *P. aeruginosa* 所產生之突變株產生藥物之抗性，我們比較 CCCP 誘導前、後之 *P. aeruginosa* 對幾種抗菌藥物之感受性。表一結果顯示 CCCP 誘導前的 *P. aeruginosa* 對 BITC、I3C、PEITC 以及 EDTA 的 MIC 結果分別為 25、6.25、50 以及 25 mM；CCCP (200 µg/mL) 誘導後 BITC、I3C、PEITC 以及 EDTA 的 MIC 結果為 12.5、12.5、50 以及 25 mM。可以發現使用 CCCP 處理後形成的細菌持久細胞與未經 CCCP 誘導之對照組的 MIC 屬於檢測值 2 倍差異的可接受範圍 [20]，證實 ciprofloxacin 無法清除之細菌是細菌持久細胞，並非

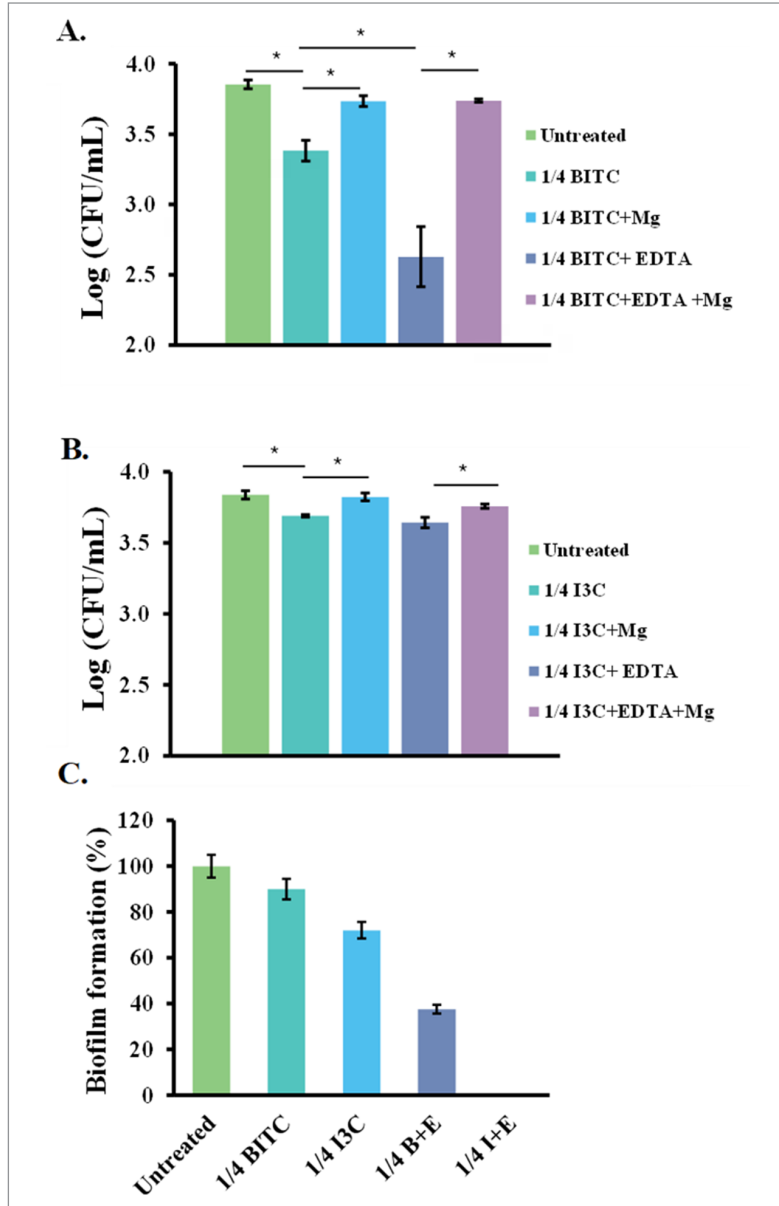
為細菌抗藥基因突變的影響而提高對 ciprofloxacin 的抗藥性。

三、單獨使用 ITCs 以及與 EDTA 合併對 *P. aeruginosa* 存活數以及細菌持久細胞存活數之評估與生物膜合成抑制分析

我們進一步探討，並證實 BITC、I3C 都具有毒殺細菌與抑制生物膜的能力 (圖二)，此抗菌作用在合併 EDTA，可以顯著增加 BITC 與 I3C 的殺菌作用，尤其是 BITC 的清除作用更可以提高一個指數左右 ($p = 0.104$)，並且 ITCs 合併 EDTA 後在生物膜合成上有看到顯著的抑制。為進一步探討 BITC 與 I3C 之抗菌作用是否與改變外膜通透性有關，我們以添加 Mg^{2+} 來提高外膜的穩定性 [21, 22]，進行細菌存活率分析，結果顯示，添加 Mg^{2+} 後，包括 BITC、I3C、BITC+EDTA 以及 I3C+EDTA 處理之細菌存活數的提高均具意義性 (p 值分別是 0.005, $p = 0.008$, $p = 0.08$ 與 $p = 0.034$) (圖二)，顯示上述藥物

表一 *P. aeruginosa* 及其細菌持久細胞對於測試藥物之最低抑菌濃度 (MIC)

ITCs (mM)	CCCP	
	Before CCCP-treated	After CCCP-treated (Bacterial persisters)
BITC	25	12.5 (2)
I3C	6.25	12.5 (2)
PEITC	50	50 (1)
EDTA	25	25 (1)



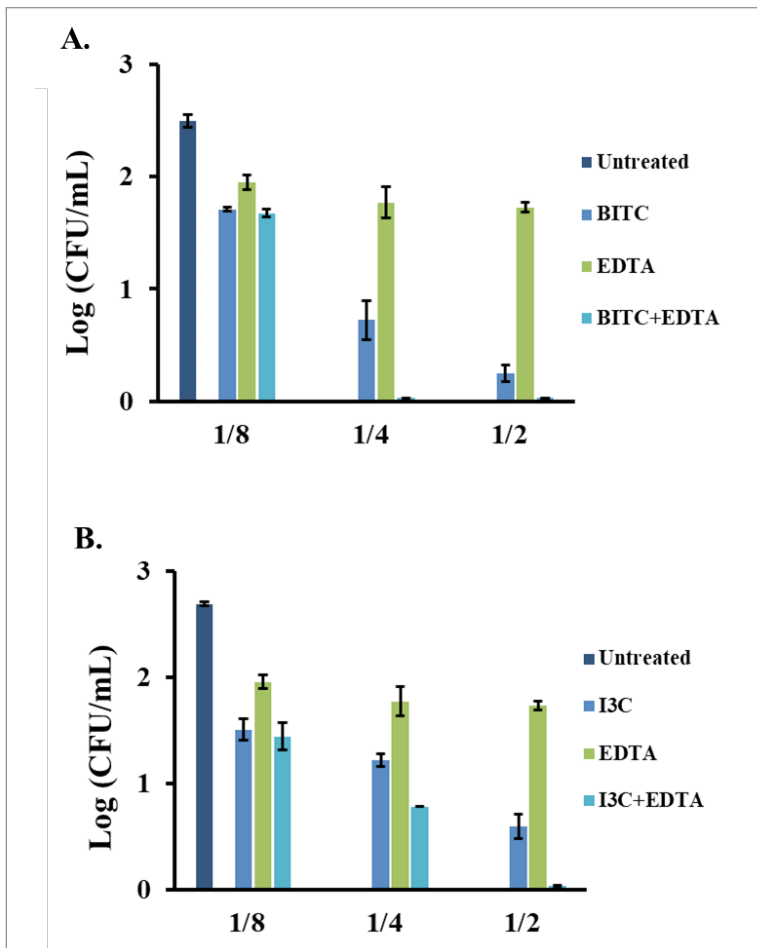
圖二 BITC 與 I3C 對 *P. aeruginosa* 之存活數分析與生物膜生長抑制

說明：(A) 分別以單獨 1/4 MIC BITC、1/4 MIC BITC 合併 EDTA 以及 1/4 MIC BITC 合併 EDTA 加 Mg^{2+} 作實驗組，未誘導成細菌持久細胞之 *P. aeruginosa* 為對照組。(B) 分別以單獨 1/4 MIC I3C、1/4 MIC I3C 合併 EDTA 以及 1/4 MIC I3C 合併 EDTA 加 Mg^{2+} 作實驗組，未誘導成細菌持久細胞之 *P. aeruginosa* 為對照組，結果以 Log (CFU/mL) 顯示。(C) 分別以單獨 1/4 MIC BITC、1/4 MIC BITC 合併 EDTA、1/4 MIC I3C 以及 1/4 MIC I3C 合併 EDTA 處理作為實驗組，未處理 *P. aeruginosa* ATCC 27853 作為對照組，並以結晶紫染色觀察生物膜生長抑制狀態。* 表示 $p < 0.05$ 。

以及合併策略的抑菌作用有關，透過 Mg^{2+} 穩定細菌外膜對於細菌的存活具有一定影響。

由於細菌持久細胞是細菌產生抗藥性的重要機制之一，我們進一步探討天然 ITCs 藥物 (BITC, I3C) 對細菌持久細胞之殺菌效果，並分析 EDTA 是否可以加強其殺菌效果。由結果可得知，單獨使用 1/2-1/4 MIC ITCs 對

於細菌持久細胞具有良好殺菌作用 (圖三)，雖然 EDTA 對細菌存活數無顯著影響。當與 ITCs 藥物 (BITC, I3C) 合併，都具有顯著加強對細菌持久細胞之殺菌作用 (圖三 B)。甚至可以使 BITC 次抑菌濃度 (sub-MIC; 1/2-1/4 MIC) 對細菌持久細胞之殺菌作用降低至實驗方法之偵測極限以下 (圖三 A)。



圖三 BITC 與 I3C 對 *P. aeruginosa* 細菌持久細胞存活數之影響

說明：CCCP 誘導之細菌持久細胞以 (A) BITC (1/8-1/2 MIC) 或 BITC+EDTA (1/8-1/2 MIC)，或與 (B) I3C (1/8-1/2 MIC) 或 I3C+EDTA (1/8-1/2 MIC) 與於 37°C 培養反應，2 小時後經過 PBS 緩衝液洗滌兩次以移除藥物後，以平板計數法定量，結果以 log (CFU/mL) 顯示。

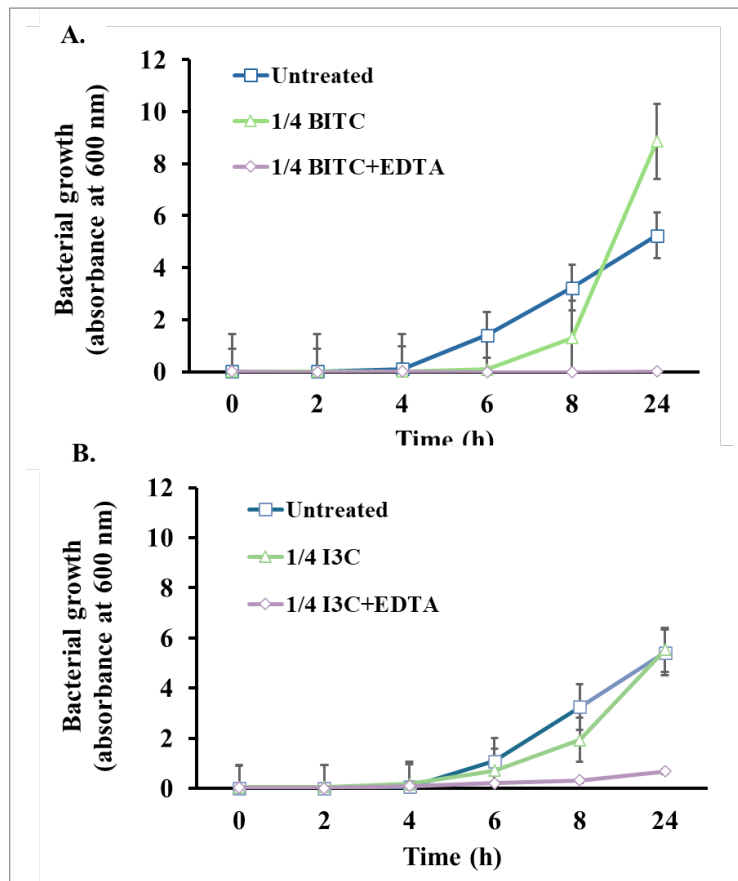
四、生長抑制實驗

為進一步評估在單獨使用 BITC 以及 I3C 及合併 EDTA 之條件下 *P. aeruginosa* 的生長能力的變化，我們進行細菌的懸浮生長動力學 (growth kinetic analysis) 分析其抑制作用。結果顯示 sub-MIC (1/4 MIC) BITC 以及 I3C 在培養 0-4 小時期間均具生長抑制能力，之後細菌即開始出現增殖現象 (圖四)，sub-MIC BITC 以及 I3C

與 EDTA 合併的結果顯示 BITC 以及 I3C 對細菌之生長抑制作用明顯提高，我們觀察到至 24 小時的結果顯示 *P. aeruginosa* 細菌皆未有明顯進一步增殖之現象。

討 論

在臨床 *P. aeruginosa* 感染多是因為住院病人使用侵入性醫療器械導



圖四 BITC 與 I3C 對 *P. aeruginosa* 之生長抑制作用

說明：細菌懸浮液以 (A) BITC (1/4 MIC) 或 BITC+EDTA (1/4 MIC) 或與 (B) I3C (1/4 MIC) 或 I3C+EDTA (1/4 MIC) 於 37°C 培養，分別於指定之間隔時間測定波長 600nm 之吸光值，結果以平均吸光值 ± 標準差顯示。

致。根據統計發現罹患囊性纖維化 (cystic fibrosis) 之病人在醫療照護相關感染 *P. aeruginosa* 的比例會隨病人年紀增長由 30% 增加至 70% [23]。而 *P. aeruginosa* 治療困難的原因與生物膜 (biofilm) 及細菌持久細胞的形成，使其對於抗生素的耐受提高有關 [24]。在產生抗藥的過程中，因細菌持久細胞有利於細菌突變而產生抗藥性，亦會導致臨床治療困難度增加 [25, 26]。

在抗菌藥物存在下，細菌可透過基因突變產生抗藥性或形成生物膜結構以提高其生存之機會 [7, 27]。此外仍有少部分細菌可透過形成細菌持久細胞，使其在高劑量抗生素存在下得以存活，並待藥物治療結束後，從高濃度藥物耐受性之細菌持久細胞再度轉換為對藥物具感受性之細菌 [7]。我們嘗試以化學誘導方式，探討抗菌藥物對細菌持久細胞的清除作用，結果顯示 CCCP 誘導前的 *P. aeruginosa* 對 BITC、I3C、PEITC 以及 EDTA 的 MIC 結果與使用 CCCP 處理後形成的細菌持久細胞的 MIC 並無明顯差異 (表一)，其中排除細菌持久細胞是因為抗藥基因突變的影響導致抗生素無法清除的假設。

目前許多研究致力於尋找具有抗菌活性之天然化合物，以減少後線抗生素使用。我們的研究顯示 BITC 與 I3C 都具有良好的抗菌活性 (表一)，而且也具有清除化學誘導之細菌持久細胞效果 (圖三)。由於高劑

量藥物使用對於人體造成健康上的負荷，為降低抗菌藥物使用劑量以及增加抗生素殺菌效果，目前已有學者建議合併抗菌藥物的策略 [28]。例如對於黏菌素 (colistin) 具抗藥性之革蘭氏陰性菌在 otilonium bromide (Ob) 合併 colistin 使用時，具有協同抗菌效果 (synergy)，可以有效降低 colistin 之 MIC 濃度至 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下，根據 CLSI 2020 年對於 colistin 藥敏試驗規範，Ob 合併 colistin 使用可有效的恢復具抗藥性革蘭氏陰性菌對 colistin 之感受性 [29]。革蘭氏陰性菌細胞壁外膜穩定性與二價陽離子有關 [9]，而 EDTA 具有螯合二價陽離子作用，可造成外膜結構被破壞，使脂多醣體釋出，導致疏水性藥物分子更容易通透 [9]，我們推測 EDTA 有效的提高天然 ITCs 藥物 BITC 以及 I3C 進入細胞質的作用。由於過去文獻顯示 Mg^{2+} 具有穩定細菌外膜的作用，我們發現外加 Mg^{2+} 後，細菌存活數可得到回復 (圖二)，可以推測 EDTA 提高天然 ITCs 的抗菌作用是與提高外膜的通透性有關。在生長抑制試驗 (growth inhibition assay) 的結果顯示，在單獨使用 sub-MIC 之 BITC 或 I3C 後，細菌的生長於 4-6 小時呈現被抑制之狀態，但在 24 小時後細菌恢復增殖能力，顯示細菌具有適應 BITC 或 I3C 能力，我們推測細菌可能透過逆境反應產生適應性 (adaptation)，或是長時間培養過程中發生變異進而恢復生長狀態。但若與 sub-MIC

之 EDTA 合併培養，至 24 小時後細菌生長狀態仍呈現被抑制狀態（圖四），顯示與 EDTA 之合併使用可以更有效抑制細菌生長，並且根據我們的實驗結果顯示，I3C 與 BITC 合併 EDTA 後可顯著抑制生物膜的合成。

I3C 目前抗菌機制仍不明確，根據文獻指出 I3C 針對革蘭氏陰性菌主要透過影響脂多醣體造成外膜通透性提高來達到抑菌效果 [16]，但與單獨 I3C 相比，加入 Mg^{2+} 後存活數僅有部分細菌存活數回升（圖 3B），我們推測 I3C 對於 *P. aeruginosa* 細菌持久細胞的主要抗菌機制可能並非全然與細菌外膜通透性有關，目前其他研究顯示 I3C 可能透過誘導產生活性氧物質 (reactive oxygen species; ROS) 的方式來達到抑制作用 [30]，但經由我們的實驗證實加入維生素 C 後，並未影響細菌的藥物感受性，因此 I3C 對於 *P. aeruginosa* 的抗菌機制仍待釐清。

誌 謝

本研究計畫感謝科技部 110 年度與 111 年度專題研究計畫（110-2637-B-242-004 和 111-2637-B-242-001）和高雄榮民總醫院（KSVGH 110-022 和 KSVGH 111-045）的經費補助。

參考文獻

1. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al:

- Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-81.
2. Brauner A, Fridman O, Gefen O, et al: Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:320-30.
3. Munita JM, Arias CA, et al: Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr* 2016;4:10
4. Kunz Coyne AJ, El Ghali A, Holger D, et al: Therapeutic strategies for emerging multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Dis Ther* 2022; 11: 661-82.
5. Fisher RA, Gollan B, Helaine S. Persistent bacterial infections and persister cells. *Nat Rev Microbiol* 2017;15:453-64.
6. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, et al: Antibiotic resistance and persistence-implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep.* 2020;21:e51034.
7. Cohen NR, Lobritz MA, Collins JJ: Microbial persistence and the road to drug resistance. *Cell Host Microbe* 2013;13:632-42.
8. Nguyen D, Joshi-Datar A, Lepine F, et al: Active starvation responses mediate antibiotic tolerance in biofilms and nutrient-limited bacteria. *Science* 2011;334:982-6.
9. Alakomi HL, Paananen A, Suihko ML, et al: Weakening effect of cell permeabilizers on gram-negative bacteria causing biodeterioration. *Appl Environ Microbiol* 2006;72:4695-703.
10. Nikaido H: Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2003;67:593-656.
11. Sanchez-Carbonel A, Mondragón B, López-Chegne N, et al: The effect of the efflux pump inhibitor Carbonyl Cyanide m-Chlorophenylhydrazone (CCCP) on the susceptibility to imipenem and cefepime in clinical strains of *Acinetobacter baumannii*. *PLoS One* 2021;16:e0259915.
12. Carrillo C, Teruel JA, Aranda FJ, et al: Molecular mechanism of membrane permeabilization by the peptide antibiotic surfactin. *Biochim Biophys Acta.* 2003;1611:91-7.
13. Romeo L, Iori R, Rollin P, et al: Isothiocyanates: An overview of their antimicrobial activity against human infections. *Molecules* 2018;23:624.
14. Kaiser SJ, Mutters NT, Blessing B, et al: Natural isothiocyanates express antimicrobial activity against

- developing and mature biofilms of *Pseudomonas aeruginosa*. *Fitoterapia* 2017;119:57-63
15. Borges A, Abreu AC, Ferreira C, et al: Antibacterial activity and mode of action of selected glucosinolate hydrolysis products against bacterial pathogens. *J Food Sci Technol* 2015;52:4737-48
 16. Sung WS, Lee DG: Mechanism of decreased susceptibility for Gram-negative bacteria and synergistic effect with ampicillin of indole-3-carbinol. *Biol Pharm Bull* 2008;31:1798-801.
 17. Zhang W, Yamasaki R, Song S, et al: Interkingdom signal indole inhibits *Pseudomonas aeruginosa* persister cell waking. *J Appl Microbiol* 2019;127: 1768-75.
 18. Narayanaswamy VP, Keagy LL, Duris K, et al: Novel glycopolymer eradicates antibiotic- and CCCP-induced persister cells in *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol* 2018;9:1724.
 19. O'Toole GA: Microtiter dish biofilm formation assay. *J Vis Exp* 2011;47:2437.
 20. Humphries RM, Ambler J, Mitchell SL, et al: CLSI methods development and standardization working group best practices for evaluation of antimicrobial susceptibility tests. *J Clin Microbiol* 2018;56: e01934-17.
 21. Hancock RE, Wong PG: Compounds which increase the permeability of the *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;26:48-52.
 22. Clifton LA, Skoda MW, Le Brun AP, et al: Effect of divalent cation removal on the structure of gram-negative bacterial outer membrane models. *Langmuir* 2015;31:404-12.
 23. Moradali MF, Ghods S, Rehm BH: *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A paradigm for adaptation, survival, and persistence. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:39.
 24. Amato SM, Fazen CH, Henry TC, et al: The role of metabolism in bacterial persistence. *Front Microbiol* 2014;5:70.
 25. Defraigne V, Fauvart M, Michiels J: Fighting bacterial persistence: Current and emerging anti-persister strategies and therapeutics. *Drug Resist Updat* 2018; 38:12-26.
 26. Van den Bergh B, Fauvart M, Michiels J: Formation, physiology, ecology, evolution and clinical importance of bacterial persisters. *FEMS Microbiol Rev* 2017;41:219-51.
 27. Rather MA, Gupta K, Mandal M: Microbial biofilm: Formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol* 2021;52:1701-18.
 28. Dufour V, Stahl M, Baysse C: The antibacterial properties of isothiocyanates. *Microbiology* 2015; 161:229-43.
 29. Tängdén T: Combination antibiotic therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Ups J Med Sci* 2014;119:149-53.
 30. Xu C, Liu C, Chen K, et al: Otilonium bromide boosts antimicrobial activities of colistin against Gram-negative pathogens and their persisters. *Commun Biol*, 2022;5(1):p.613.

Evaluation of the Combined Application of Isothiocyanates and Chelating Agents for Eliminating Chemically Induced Bacterial Persisters

Tso-Ping Wang¹, Chia-Chi Cheng³, Cian-Huei Yan³, Shin-Jung Lee², Horng-Ren Lo³

¹Department of Pathology and Laboratory Medicine, ²Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Veterans General Hospital;

³Department of Medical Laboratory Science and Biotechnology, Fooyin University

Infections caused by multidrug-resistant (MDR) bacteria pose a significant threat to public health. Bacterial persisters, which exhibit reduced metabolic activity and heightened resistance to antibiotics while being genetically identical to the rest of the bacterial population, are a distinct phenotype. These persistent bacteria play a crucial role in the recurrence of chronic infections. The study aimed to evaluate the combined effectiveness of EDTA and ITCs in combating bacterial persisters and preventing bacterial biofilm formation. EDTA acts as a chelating agent that enhances the permeability of the bacterial outer membrane, while ITCs are natural antibacterial molecules known to inhibit the growth of various pathogens. Bacterial persisters were enriched using a chemical-induced method involving exposure to Carbonyl cyanide m-chlorophenylhydrazone (CCCP). The susceptibility of bacteria to antimicrobial agents was determined through minimal inhibitory concentration (MIC) testing. The survival of bacterial persisters was evaluated by exposing them to sub-MIC levels of ITCs with or without EDTA. The number of persistent cells of *Pseudomonas aeruginosa* strain induced by CCCP was 100 times higher than that of untreated bacteria. There was no obvious difference in MIC values of antimicrobial compounds between CCCP-treated and untreated bacteria. However, the combined use of sub-MIC levels of benzyl isothiocyanate (BITC) or indole-3-carbinol (I3C) with EDTA led to a substantial reduction in the survival of persistent cells in a dose- and time-dependent manner. These findings suggest that the combined application of ITCs and EDTA effectively eliminated CCCP-induced bacterial persisters, offering a

promising strategy to combat these persisters and potentially prevent the recurrence of bacterial infections.

Key words: Multidrug resistant bacteria, isothiocyanates (ITCs), *Pseudomonas aeruginosa*, outer membrane, bacterial persisters

醫學中心介入並成功阻斷某長照機構 嚴重特殊傳染性肺炎 群聚感染處理

呂靜宜¹ 張藏能^{1,2,3} 陳威宇^{1,2} 王孝為^{1,2} 李淑華¹ 黃建賢^{1,2,3}

新光醫療財團法人 新光吳火獅紀念醫院¹ 感染管制委員會² 內科部感染科
³ 輔仁大學 醫學院

從 2019 年底新冠肺炎疫情開始至今，造成全球人類大量感染甚至導致死亡。2021 年 5 月首波疫情嚴重肆虐台灣本土，政府實施滾動式防疫政策，醫學中心調整設施及醫療人力，紓解大量的確診個案，除照護醫院的就醫個案外，也具有維護社區醫療的責任。某長照機構內部發生嚴重群聚感染，此疫情發生在快篩試劑尚未普及時，醫院於長照機構首位指標個案確診後第 9 日派員協助擴大篩檢，使用病毒核酸檢驗方式，協助將接觸者篩檢，並協助機構分艙分流。首波接觸者篩檢結果呈現 33.8%(25/74) 陽性率，透過轉院模式盡速將確診住民轉入醫院隔離治療；無症狀和輕症確診看護及工作人員安置到防疫旅館及檢疫所。此群聚事件醫院團隊介入之後感染率從 42.2%(35/83) 降至 26.0%(20/77)，終止於第 15 日，總感染率為 49.1%(55/112)。機構清空後進行消毒及靜置，於清空靜置 14 天後工作人員歸建及住民入住。(**感控雜誌 2024:34:85-96**)

關鍵詞：嚴重特殊傳染性肺炎、新型冠狀病毒、核酸檢測、群聚、感染管制

前 言

2019 年 12 月底至 2020 年 1 月初，中國武漢地區爆發肺炎疫情，感

染源初步排除流感、禽流感、腺病毒、嚴重急性呼吸道症候群 (SARS) 和中東呼吸症候群冠狀病毒感染症 (MERS) 等呼吸道病原。適逢華人農

民國 112 年 4 月 28 日受理
民國 112 年 6 月 20 日修正
民國 113 年 4 月 3 日接受刊載

通訊作者：黃建賢
通訊地址：台北市士林區文昌路 95 號
通訊電話：02-28332211

DOI: 10.6526/ICJ.202404_34(2).0002

中華民國 113 年 4 月第三十四卷二期

曆春節期間，疾病管制署（文中簡稱疾管署）宣導民眾注意自身健康狀況加強防疫，台灣隨即啟動邊境檢疫阻絕肺炎疫情進入，此外民眾就醫時一律詢問旅遊史、職業別、接觸史及是否群聚 (TOCC)，執行標準感染防護措施並加強通報，期望能早期偵測並防堵本土疫情。

嚴重特殊傳染性肺炎（文中簡稱新冠肺炎）其感染源為新冠病毒 (SARS-CoV-2) 藉由飛沫傳染，個案臨床表現主要為發燒及咳嗽等呼吸道症狀，少數病人也可能惡化至呼吸困難，雙肺浸潤性病灶乃至呼吸衰竭甚至死亡 [1]。中國大陸疫情初期傳播相當迅速，實驗室透過病毒核酸檢測方法，完成基因定序，得知其為一種新型的冠狀病毒感染所致，台灣疾管署於 2020 年 1 月 15 日將其新增為第五類法定傳染病「嚴重特殊傳染性肺炎」[2]。

2021 年初在中央疫情指揮中心及民眾相互配合下，國內疫情得到良好控制，3 月政府開始大量提供疫苗施打，但當時民眾對於疫苗副作用存有疑慮，導致施打率偏低，4 月出現防疫旅館的群聚感染、台北市、新北市及桃園地區的社區流行，5 月 15 日驗出 180 位本土確診個案，疫情警戒提升至第二級，日後確診人數暴風式成長，台灣進入本土感染期。某長照機構在本土疫情初期發生群聚感染後，醫院感管團隊配合衛生局及機構至機構內協助核酸檢測普篩，依通報

定義、病況評估及醫院量能評估後，協助將機構內感染住民轉院至醫學中心進行後續治療，輕症確診看護及工作人員、篩檢陰性住民及工作人員在衛生單位的協助下安置到防疫旅館及檢疫所，分艙分流照顧。於清消靜置 14 天後長照機構恢復作業。

材料與方法

一、長照機構群突發事件描述

某長照機構為一封閉型四層樓建築，2021 年 6 月機構內發生群聚感染，起因為一名住民外出至洗腎中心染疫，造成機構內疫情在短時間內迅速傳播。新冠肺炎病毒傳染力極高 [3]，初期機構自行以抗原快篩試劑進行在院人員（總數 112 位，扣除休假及兼任人員 20 位及指標個案後，為 91 位）篩檢，結果 99% (90/91) 呈現陰性，機構依傳統群聚感染標準作業流程處置 [4]，隨後幾日住民及工作人員陸續出現感染症狀並確診。當地衛生局連絡醫院（以下簡稱 S 醫院）感管團隊與該長照機構三方協商後，考量因機構內住民行動不便無法至社區篩檢站採檢、同時避免在轉送過程中造成病毒散播，且機構為密閉空間的開放式床位，病毒會在機構內快速傳播，團隊於指標個案發病第 9 日至長照機構進行全面核酸檢測及現場調查，給予機構感染分艙分流及後續病人處置建議。

機構在介入前已挪動原床位，造

成分區困難，照顧病人的看護及照服員（文中統稱看護）24小時在機構內工作，且混住於機構內頂樓，因此全院在院人員視為已接觸者。團隊進場疫調及針對內部人員進行採檢，當日全院112名人員，除陽性已轉院及陽性輕症在院（10名）及休長假的非接觸者（29名）外，共74名（女性40名、男性34名）接受採檢。74件核酸篩檢中，共25件呈現陽性，感染率為33.8%(25/74)。(表一)。

二、感染原因分析

1. 住民年齡偏大（平均 73 ± 13 歲），臥床比率高，活動力低下，抵抗力差接觸病毒後發病機會大，普篩感染率為32.1%(18/56)。(表一)

2. 普篩看護感染率為41.2%(7/17)，因需貼近照護病人，24小時生活在機構及宿舍內，接觸及交叉傳染機會高。(表一)

3. 指標個案發病後第九天，機構內感染率高達33.8%(25/74)，病毒株在封閉場域內傳播速度比開放空間更快。24小時在院及混住的看護感染率(41.2%)高於護理師(0%)及其他

職類(0%)，發現人員在封閉型機構內的感染率，因接觸確診者時間長而增加。(表一)

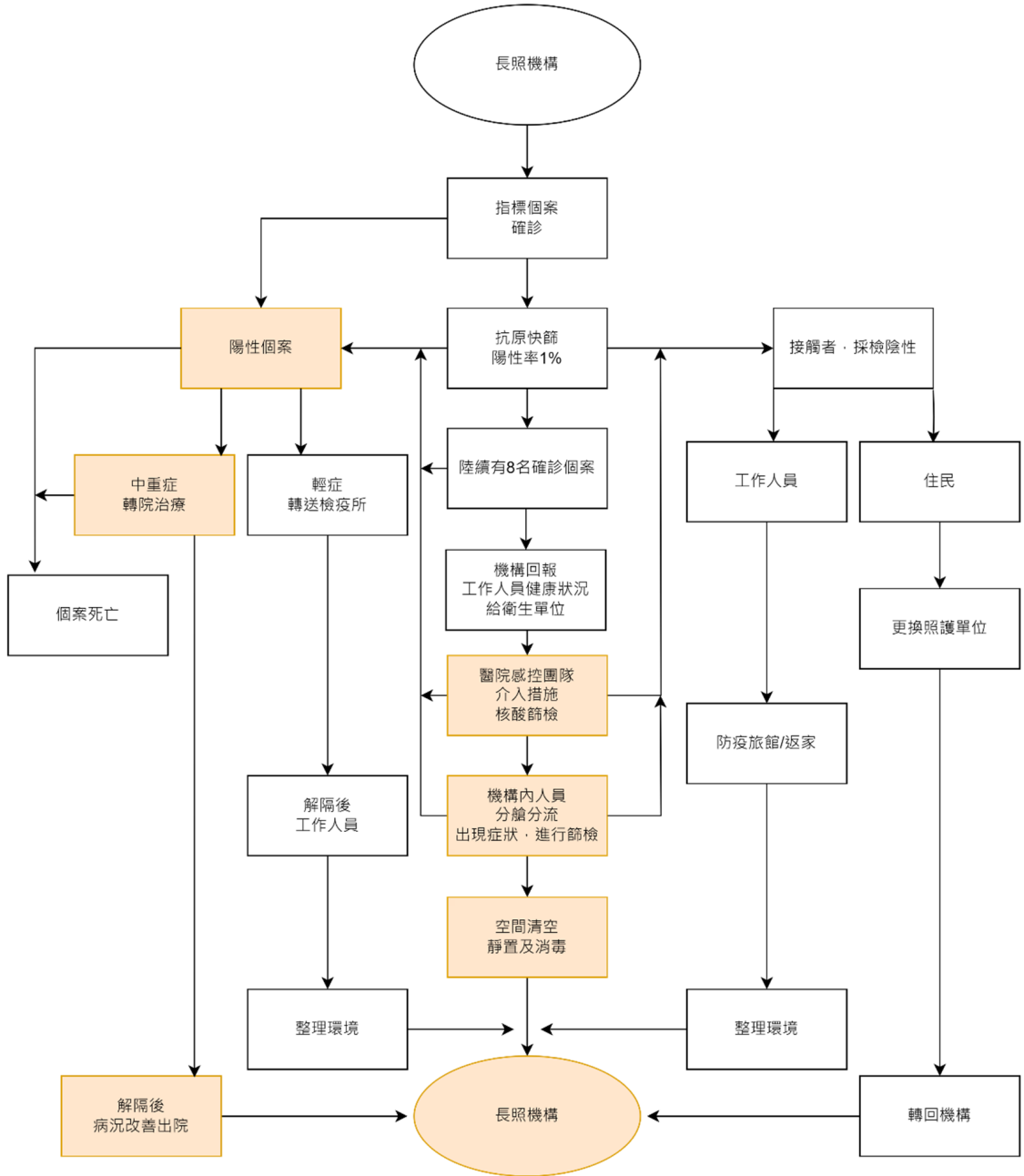
篩檢後衛生局調度除已分流收置於數家醫院外的陽性個案外，將機構內14名(14/25)確診住民轉送至S醫院專責病房治療，此時大量具傳染性病人需轉送，轉送任務需跨院及跨單位合作，感管團隊和衛生局及機構負責人員進行規劃，以6個病房區（含專責病房及專責加護病房）同時接收確診個案，透過防疫救護車接送，可以同時將2-3位個案分送不同專責病房，避免轉送時間過長及防止傳送過程造成病毒散播。另外無住院需求的確診看護轉介至檢疫所隔離。初步篩檢陰性人員於轉送防疫旅館，最後一位陽性個案於第15天確診。(圖一)

結 果

該長照機構內總共69位住民及43位工作人員先後接受採檢，共37位住民確診及18位工作人員確診，總感染率為49.1%(55/112)。由於住民年齡高，在機構內造成交叉感染導

表一 感管團隊介入長照機構核酸普篩統計結果

機構內人員分類		分類人數	確診人數	感染率
住民		56	18	32.1%
工作人員	看護	17	7	41.2%
	護理師	0	0	0.0%
	行政人員及兼職人員	1	0	0.0%
	普篩日統計人數 / 感染率	74	25	33.8%



圖一 長照機構內處理新冠肺炎群聚感染流程圖（醫學中心介入措施以橘色呈現）

致住民確診率高達 53.6%(37/69)（表二）。此事件共 10 名確診個案死亡率 18.1%(10/55)。最後一位確診個案 (6/23) 發生後，再延伸二倍潛伏期觀

察已無新增個案，群聚事件才算完整結束。

台灣確診比率從 2021 年 5 月 1 日至 2021 年 5 月 18 日，19 日內上

升了5倍 [4]，於110年5月15日起雙北提升疫情警戒至第三級，分析本次長照機構群聚感染，發現有傳播速度快及感染率高的特性（圖二），其原因主要為：

1. 新冠肺炎病毒變異株傳染力高，密閉式場域也會加速病毒的傳播。年長者住在長照機構的染疫死亡風險，比起住在家中的族群 [5] 高出許多。本篇長照機構感染率49.1%(55/112)（表二），死亡率為

18.1%(10/55)。

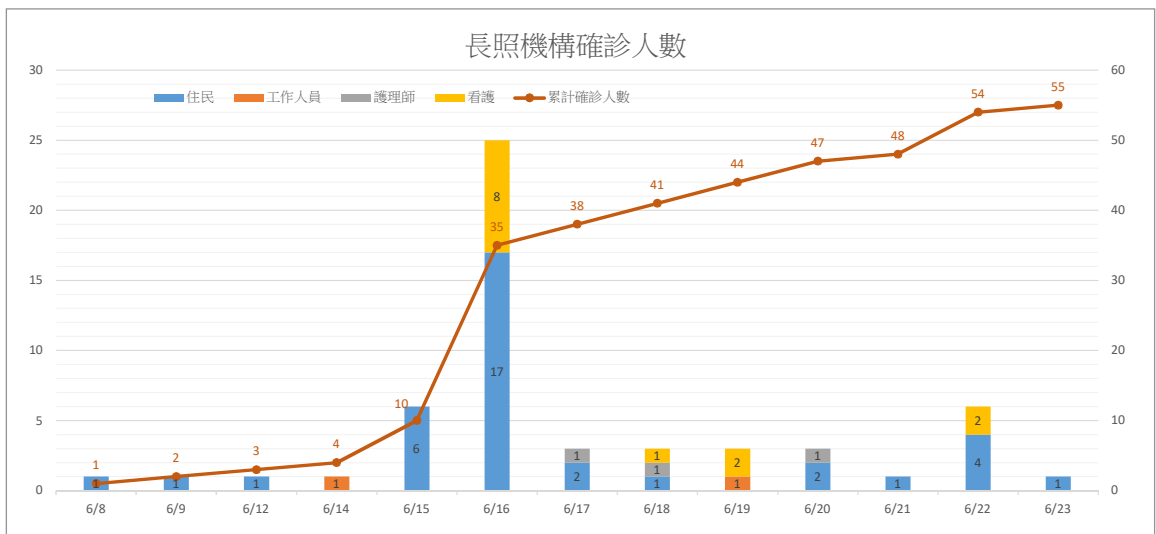
2. 病毒在密閉空間傳播速度比一般情況下快，本篇中24小時在機構內看護感染率54.2%(13/24)明顯高於其他職類（護理師27.3%(3/11)及行政人員及兼職人員25.0%(2/8)）。（表二）

3. 看護(54.2%; 13/24)每日跟住民(53.6%; 37/69)接觸時間長，導致感染率高。（表二）

4. 不同樓層看護因宿舍條件，生

表二 長照機構群聚事件總感染率統計

機構內人員分類		分類人數	確診人數	感染率
住民		69	37	53.6%
工作人員	看護	24	13	54.2%
	護理師	11	3	27.3%
	行政人員及兼職人員	8	2	25.0%
	普篩日統計人數 / 感染率	112	55	49.1%



圖二 長照機構內感染新冠肺炎確診人數。(x軸為2021年6月8日至6月23日，研究限制本次無法呈現時間因素。)

表三 醫學中心感控團隊介入後感染率改變

醫學中心介入前後感染人數比較	感染人數	未感染人數	總人數	感染率(%)
普篩介入前期 (2021年6月8日-6月16日)	35	48	83	42.2
普篩介入後期 (2021年6月17日-6月23日)	20	57	77	26.0
篩檢總計	55	105	160	
<i>p</i> value*	.045*			

* : Fisher's exact test (2-tailed) * $p < 0.05$ 感染率：感染人數 / 總人數 *100%。

普篩介入前期感染率為 42.2(35/83) 與普篩介入後期的感染率 26.0%(20/77) 相比有下降趨勢；且在普篩介入後期感染人數比較上，以卡方檢定 (表三) 篩檢前期與後期 (2021年6月8日至2021年6月23日)，結果具統計學上顯著的差異 ($p < 0.001$)。

活起居空間重疊，導致交叉感染機率高。

5. 快篩試劑在疫情初期尚未經過認證及普遍使用，即便經過篩檢，初期快篩陰性人員可能尚在潛伏期，接觸人員後續接連發病。

新冠病毒變異株傳染力強，具高傳播性且對風險族群容易造成重症及死亡 [6,7,8]，空氣傳播也是重要的傳染途徑，氣膠懸浮停滯時間會在通風排氣不佳的空間中增加 [9]，密閉式場域更會加速病毒的傳播。感管團隊在分析群聚感染原因，建議執行介入措施後，機構內感染率從 42.2%(35/83) 下降至 26.0%(20/77)，得以控制此群聚感染。(表三) 其介入措施包括：

1. 快速進場，以準確率較高的核酸檢測普篩。

2. 接觸者每日篩檢。

3. 初期快篩陰性人員可能尚在潛伏期，除加強採檢並採取區分接觸者與非接觸者分艙分流管理，以避免潛

伏期交叉感染。因此長照機構群聚感染的介入措施要積極且迅速。

4. 同時轉送確診個案住院：透過防疫救護車接送，同時將 2-3 位個案分送不同專責病房，避免轉送時間過長造成擴散。

5. 接觸者之防護隔離措施：暫無住院需求的確診看護轉介至檢疫所隔離；初步篩檢陰性人員則轉送防疫旅館。

6. 配合衛生主管單位政策，確實淨空及終期消毒。

討 論

高齡化社會中長照機構相當普遍，機構中容納了大量住民，通常住在共用房間，每日會有數小時的近距離護理，無法摒除保持社交距離，容易造成聚集性的感染。新冠病毒的無症狀傳播，意味著住民和工作人員會在不知不覺中成為感染媒介，引發疫情，迅速導致機構內不堪負荷 [10]。

疫情初期尤其成問題，當時人們對無症狀傳播知識甚少，而且檢測資源也嚴重有限，新冠肺炎大流行給長照機構的住民和工作人員造成無法計算的傷害 [11]。從本次經驗得知在群聚感染處理中利用較為準確的核酸試驗篩檢 [12]，可以快速地篩檢出已攜帶病

毒的人員，以免因無症狀患者導致判斷錯誤，而錯失早期隔離的機會。為預防機構內感染源散佈，本次經驗過程依照衛生福利機構（住宿型）因應 COVID-19 感染管制措施指引 [13] 之重要規定處理，相關建議整理如下（表四）：

表四 衛生福利機構（住宿型）因應 COVID-19 感染管制措施建議

措施	分類	內容
一、 工作人員 預防措施 管理建議	工作人員教育 訓練	提供培訓，使工作人員正確認識傳染病症狀，掌握防護措施。
		定期進行防疫教育宣導，強化員工防疫意識。（包含防護裝備穿脫、手部衛生等）
		提供教育訓練課程，內容包括 COVID-19 疾病概述、防護措施等。
	工作人員健康 監測與管理	衛教宣導，張貼宣導海報，鼓勵佩戴口罩、勤洗手，症狀提醒並進行篩檢。
		出現症狀（如發燒（ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ）、呼吸道症狀等），應主動告知單位主管或負責人員。人員不建議上班，經評估可提前返回工作，避免床邊照護及準備餐食的工作。
		瞭解工作人員請假及健康情形，強化健康監測。
		制定發燒及健康異常請假規則及人力備援計畫。
	流行病學調查	鼓勵工作人員接種相關疫苗，（如 COVID-19、流感），紀錄接種情形，未接種者註明原因。
		依衛生主管機關要求進行篩檢。
	防護裝備與衛 生措施	感染病例發現時，進行快速流行病學調查。
進行接觸者篩檢和隔離，遏制病毒擴散。		
確保工作人員有足夠且會使用個人防護裝備。		
社交距離與人 流控制	宣導洗手五時機及正確洗手步驟。	
	提供洗手設備和酒精性乾洗手液。	
環境清潔與消 毒	劃分機構內工作區域及乾淨用餐區域。	
	了解除工作人員外的人流進出情況，並作登記。（含陪病者、探病者、物流人員等）。	
		呼吸道感染者應佩戴口罩，遵守咳嗽禮節。
		增加環境清潔頻率，使用合適消毒劑，按照指引進行環境消毒，特別經常接觸的表面。

表四 衛生福利機構（住宿型）因應 COVID-19 感染管制措施建議（續）

措施	分類	內容
一、 工作人員預防措施管理建議 (續)	宿舍管理	提供符合基本生活需求的住宿標準，符合相關安全標準，確保員工居住環境的基本品質。
		提供完善的衛浴設施，定期進行宿舍的清潔、消毒工作，確保員工生活的衛生條件。
		設置休息室或休息區域，供員工在工作間隙或下班後休息。
		安排專人管理宿舍，關注員工身體健康狀態，依實際情況進行需求調整。
	異常狀況應變計畫	制定應變計畫，包括員工感染病例的隔離和治療措施。
		定期進行應變演練，確保機構能有效應對緊急情況。 依業務主管機關或衛生主管機關指示進行通報及篩檢。
二、 住民健康管理及感染預防措施建議	住民管理	評估住民是否有症狀或接觸史，並妥善紀錄及做必要處置。
	健康狀況監測	住民每日監測健康狀況，包括體溫測量。
		制定症狀應對流程和處理程序。
	隔離空間及安排	提供隔離空間，建立符合感染管制原則的作業流程。
		建立標準作業流程。
	宣導及協助個人衛生	增進手部衛生頻率，提高對傳染病的警覺。
應變作戰計畫	制定應變計畫，確保組織及執行。	
住民請假外出管理	規範請假流程，返機構時評估健康狀況。	
	返機構時評估健康狀況和感染風險，採取必要處置。	
	請假期間遵循衛生措施，佩戴口罩，避免接觸感染者。	
三、 陪病者、探病訪客健康管理及感染預防措施建議	宣導與規範	透過多元方式宣導，訪客管理規範，包括手部衛生、呼吸道衛生、咳嗽禮節等。
		落實詢問訪客旅遊史、職業、接觸史、群聚史等資訊，並強化訪客健康監測。
		填寫機構訪客紀錄單。
	探視、陪伴及陪住管理	探視：每位住民 1 天限探視 1 次，同時段訪客不超過 3 人。
		陪病：提供陪伴者管理規範，留下紀錄。 陪住：若必須陪住，儘量由固定人員陪住。陪住者於 3 日內完成機構規定之教育訓練（含穿戴個人防護裝備），並進行相關健康監測與管理。
	例外情形	針對病危、緩和療護、安寧療護、生命末期、臨終醫療及有身體護理和心理健康需求的住民，開放必要性探視、陪伴。
有身體護理和心理健康需求的住民，可不受限制。		

表四 衛生福利機構（住宿型）因應 COVID-19 感染管制措施建議（續）

措施	分類	內容
四、機構內群聚現象分艙分流管理	住民分艙分流	區域區分：感染區、疑似感染區、清潔區。
		感染程度分類：輕、中、重症。
		根據照護需求進行分流。
	人員管理	住宿環境設備配置合理，降低感染風險。
		避免人員交流，限制非必要人員進入感染區。
		確保有足夠的個人防護裝備。
		落實執行清潔消毒措施。
		建立資訊管理系統，追蹤病患情況。
	陪住者及家屬管理	制定緊急應變計劃及動線規劃。
		考慮家屬需求，提供參與和支援機制。
協同合作	妥善安排照服員或看護住宿區域，並監測健康狀態。	
	按指示進行通報及篩檢。	
五、群聚事件後復工	環境清潔	與醫療院所協同合作，提供醫療服務。
	人員身心狀況	進行終期消毒並靜置。
	社區聯防	實施健康監測，提供心理支持。
		建立聯防機制，共同制定防疫計劃。
		定期召開聯防會議，協調資源、分享資訊。
		提供專業醫療支援和指導。
	加強社區基層醫療，促進健康。	

本案發生時疫苗覆蓋率不足，是此波社區感染率高及重症率高的因素之一 [14]，配合疫情政策採滾動式調整，包含通報定義、解隔條件及感染管制措施等。猶記當時台灣正處社區疫情大爆發之時面對新冠肺炎在即，醫療團隊協同衛生單位及機構之人員經全盤考量後，盡速處理人、時、地、物等問題，本團隊協助核酸篩檢、確診住民轉院流程及醫療照護，配合衛生單位管理政策（淨空清消）

及當時的解隔條件。解隔後的工作人員返回機構，並將環境整理完成復工，後續才階段性將病情好轉的住民轉送回該機構（平均住院天數約 31 ± 18 天）。

本研究之限制，首先，研究對象有共同暴露的因素進行討論，因疾病具感染潛伏期無法以時間為呈現，主要著重於醫療團隊執行介入措施前後的感染率進行討論及分享。其次，當時復原規劃為當群聚事件 > 2 人以

上，管制區域內之病人全數轉出清空，且全區域之清潔消毒作業完成後，可提出適當之環境檢體採檢規劃與檢驗結果為陰性，供衛生主管機關評估管制結束日期[15]。本次研究依據個案感染症狀及條件（疾病史、家庭及機構因素等），使得住院天數標準差與平均值的差距較大。

此波疫情，各醫療機構依疾管署公告的管制措施進行管理，後續長照機構依循感染管制措施指引制定適用的標準作業流程，面對未來因應突發的新興疾病能更有效管理住民及工作人員，當群聚事件發生時依應變計畫將住民適當分艙、分流、分區和分層管理。機構內部人力除住民、家屬、醫療工作人員等，仍有流動性人力（因全日照護需要照服員或看護等），應加強該類人員的照護教育訓練，定期進行護理新知教學，例如：穿脫防護裝備，加強照護及感管觀念，以減少傳播因子[16]，且國內長照服務人力多仰賴外籍社福看護工，機構內的宿舍環境也是防疫的要素之一。並落實醫療設施的清潔與消毒，依據實際情況規劃合理空間及調整動線，多方降低感染風險，確保最佳的感染管制效果。

致 謝

本次研究感謝協助進場採檢的專科護理師：劉宗昭、邱靜誼、侯思吟。

參考文獻

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al: Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA* 2020;324:782-93
2. 衛福部疾管署 (2023, 3月20日)。嚴重特殊傳染性肺炎。摘自 <https://www.cdc.gov.tw/Disease/SubIndex/N6XvFa1YP9CXYdB0kNSA9A> .
3. World Health Organization (WHO). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Situation Report. Available <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
4. 衛福部疾管署 (2020, 5月5日)。醫院因應院內發生 COVID-19 群聚事件之營運管制措施建議。摘自 https://www.cdc.gov.tw/File/Get/li7_Cb5Gd8_q6iRR1reiDA
5. Edgardo R, Nathan M, Samir K: A comparison of COVID-19 mortality rates among long-term care residents in 12 OECD Countries. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21:1572-4.
6. World Health Organization (WHO). WHO warns Omicron variant poses 'very high' global risk. Available <https://www.aljazeera.com/news/2021/11/29/who-covid-omicron-variant-very-high-global-risk>.
7. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2021, Dec22). SARS-CoV-2 variant classifications and definitions. centers for disease control and prevention. Available <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>.
8. Yusha A, Fariya A, Yan-dong T, et al: Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022;94:1825-32.
9. Lidia M, Donald KM: It is time to address airborne transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020;71:231-3.
10. Blackman C, Farber S, Feifer RA: An illustration of SARS-CoV-2 dissemination within a skilled nursing facility using heat maps. *J Am Geriatr Soc* 2020;68:2174-8.
11. Kaiser Family Foundation. State reports of long-term care facility cases and deaths related to COVID-19. 2021. Available <https://www.kff.org/health-costs/issue-brief/state-data-and-policy-actions-to-address-coronavirus/>.
12. Ai Tang X, Yi Xin T, Chun G, et al: Dynamic profile

- of RT-PCR findings from 301 COVID-19 patients in Wuhan, China: A descriptive study. *J Clin Virol* 2020;127:104346.
13. 衛福部疾管署 (2023, 5月1日)。衛生福利機構(住宿型)因應 COVID-19 感染管制措施指引。摘自 <chrome-extension://efaidnbmninnibpcapjpcglefindmkaj/https://www.cdc.gov.tw/Uploads/6823fc66-e168-489b-b429-05c4597e3b04.pdf>.
 14. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, et al: Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. *Nat Med* 2021;27:790-2.
 15. 衛福部疾管署 (2021, 5月13日)。醫院因應院內發生 COVID-19 確定病例之應變處置建議。
 16. Campbell S, Boutette M, Plant J: Lessons from long-term care home partners during the COVID-19 pandemic. *Healthc Q* 2022;25(SP):27-33

Effective Control of the COVID-19 Outbreak in a Long-Term Care Facility: A Medical Centers Experience

Chin-I Lu¹, Tsrang-Neng Jang^{1,2,3}, Wei-Yu Chen^{1,2},
Hsiao-Wei Wang^{1,2}, Shu-hua Lee¹, Chien-Hsien Huang^{1,2,3}

¹Committee of Nosocomial Infection Control, ²Section of Infectious Diseases, Department of Medicine, Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital;

³School of Medicine, Catholic Fu-Jen University, Taipei, Taiwan

Since 2019, COVID-19 has led to numerous cases and deaths globally. The Taiwan Centers for Disease Control (CDC) have continuously updated their epidemic prevention strategies in response to the unpredictable situation. Breakthrough infections have been observed in various COVID-19 clusters, particularly in long-term care (LTC) facilities. The infection control team at a medical center took charge of managing and preventing the disease. They conducted mass COVID-19 testing at the LTC facility using polymerase chain reaction (PCR) in a certified lab. The analysis showed that around 33.8% (25 over 74) of individuals at the LTC facility tested positive for COVID-19. All cases within the LTC were classified as either infected or non-infected. Infected cases with severe symptoms were promptly isolated and sent to hospitals for treatment, while those with mild symptoms were quarantined. The infection rate decreased from 42.2% (35 out of 83) to 26.0% (20 out of 77) during this cluster outbreak. The strategy employed focused on stopping transmission and implementing prevention measures after conducting screenings. To prevent the spread of the SARS-CoV-2 virus, all staff and residents at the facility were required to evacuate and could only return after a thorough cleaning and disinfection process.

Key words: Coronavirus disease 2019(COVID-19), real-time RT-PCR, outbreak, infection control.

結核病治療新知：短程治療簡介

李欣蓉^{1,2,3} 馮嘉毅^{2,4} 樹金忠⁵ 林恕民⁶

¹ 高雄榮民總醫院 內科部感染科

² 國立陽明交通大學 醫學院

³ 國立中山大學 醫學院

⁴ 台北榮民總醫院 胸腔部

⁵ 國立台灣大學附設醫院 內科部

⁶ 林口長庚紀念醫院 胸腔科

結核病是全球重要公共衛生問題，對人類造成嚴重的罹病率和死亡。短程治療藉由改善病人藥囑遵從率可提升結核病人的完成治療率，改善病人治療預後，進而降低結核病的發生率及死亡率。另外，因縮短治癒時間和減少結核菌傳播、合併多種有效藥物處方治療能降低抗藥性結核菌的產生、也可減少公共衛生與醫療照護系統的負荷及醫療支出。目前結核病的短期療程發展方式，包括：調整現有藥物種類劑量達到縮短治療療程的目的 (fluoroquinolones 或 rifamycins)，或是使用含有新藥的處方，例如 pretomanid、bedaquiline 以縮短處方。另一方式為 stratified medicine，也就是針對低疾病嚴重度與低復發風險族群病人，例如無開洞、抗酸性染色為陰性、或兩個月痰液培養為陰性病人，縮短傳統六個月藥物處方到四個月。本文章回顧現今重要抗結核短程治療的文獻，包括：藥物敏感性結核病的 TBTC 31 / A5349 隨機分配臨床試驗、TRUNCATE-TB 策略性治療和多重藥物抗藥性結核病的 TB-PRACTECAL 和 ZeNiX-TB 研究，後兩者使用 BPaLM 或 BPaL regimen (bedaquiline, pretomanid, linezolid with/without moxifloxacin)。目前短程治療不論針對全敏感性結核或是多重抗藥性結核都有新的研究顯示可以縮短治療處方。短程抗結核藥物治療希望在維持療效的情況下能縮短療程，以達到改善病人預後，減少醫療支出和公共衛生體系的負荷，最終能達到結核病的控制和消除。(**感控雜誌 2024;34:97-104**)

關鍵詞：結核病、抗結核藥物、短程

民國 113 年 2 月 1 日受理
民國 113 年 4 月 3 日接受刊載

通訊作者：李欣蓉
通訊地址：高雄市左營區大中一路 386 號
通訊電話：07-3422121

DOI: 10.6526/ICJ.202404_34(2).0003

中華民國 113 年 4 月第三十四卷二期

前言

結核病是全球重要公共衛生問題，對人類造成嚴重的罹病率和死亡。根據世界衛生組織 (world health organization, WHO) 報告全球在 2022 年預估有 1060 萬人得到結核病，造成 130 萬人死亡。2022 年通報新診斷結核病的人數高達 750 萬人，此為 WHO 自 1995 年起開始全球監測結核病，歷年來最高罹病人數，也超過新冠疫情前 2019 年的 710 萬人。這緣由於新冠疫情導致結核病的診斷和治療延誤。直到新冠病毒疫情爆發前，結核病仍然是全球由單一感染性病原菌引起死亡第一名，超越愛滋病毒感染致死的人數。在新冠病毒疫情出現以後，結核病仍為全球單一病原菌造成全球死亡原因的第二名。抗藥性結核病亦是結核病控制的威脅。WHO 估計在 2022 年全球有大約 41 萬人得到多重抗藥性結核病或 rifampin 抗藥結核病 (MDR/RR-TB)。而且接受診斷並開始治療的人數僅達四成，為結核病控制的隱憂 [1]。

2015 年 WHO 提出控制結核病策略上思維的改變，對抗結核的策略從「停結核病」轉向「終結結核病」。要達成終結結核病的目標有 6 個主要策略，包括「加強研究和創新」，倡導要投資研究和創新，開發新的工具、診斷方法、藥物和疫苗，以提高結核病的預防、診斷和治療效果。另在 2022 年再度提出三大策略

包括：整合以病人為中心的照護和預防、大膽政策和支持體系、和加強研究和創新 [2]。其中強調達成對所有結核病人進行治療，包括抗藥性結核病，並提供足夠的病人支持。

標準結核病治療

藥物敏感的結核 (drug-susceptible tuberculosis, DSTB) 病人若接受標準的六個月的四個抗結核藥物處方 isoniazid(H); rifampin(R); ethambutol(E); pyrazinamide(Z)，過往成功率約為 85%。在 2022 年，治療成功率略有提升到 88%。對於患有多重抗藥性（定義為同時對 H 和 R 抗藥，MDR-TB）或 rifampin 抗藥性結核病 (RR-TB) 人，成功率則僅有 63% [1]。多重抗藥性結核病 (MDR-TB) 和廣泛藥物抗藥結核病 (XDR-TB) 的治療比起藥物敏感結核病 (DSTB) 更複雜且具有挑戰性。除了需使用第二線抗結核藥物之外，治療時間需要 18 至 24 個月或更長的時間以確保結核菌完全根除，降低復發風險。這些複雜且需要長期治療的處方往往因副作用和長期服藥耐受性導致治療中斷或失敗。

短程治療的優勢

發展短程治療處方是世界衛生組織提出根除結核病策略之一 [3]。短程治療處方藉由改善病人藥囑遵從率

可提升結核病人的完成治療率，改善病人治療預後，進而降低結核病的發生率及死亡率。另外，因縮短治癒時間和減少結核菌傳播、合併有效多種藥物處方治療能降低抗藥性結核菌的產生、也可減少公共衛生與醫療照護系統的負荷及醫療支出 [4,5]。據估計使用短療程處方來替代標準治療，每治療 100 位結核病病人，將可避免 2-4 個失敗或復發案例，0.2-0.4 個死亡和 8-14 個或減少 6-11% 失能調整人年 (disability-adjusted life years, DALYs)[6]。過去研究顯示接受 3 個月或 4 個月的短程治療之治癒率可高達 85%，且若包含 fluoroquinolones 或 rifapentine 可能可以更高 [7-11]。在痰液染色陰性的肺結核個案，甚至兩個月的療程也可達到相似的治癒率 [11,12]。六個月標準治療可達到 95% 治癒率，顯示大部分的病人須接受過長治療來避免少數病人的復發 [13]。

目前針對結核病的短期療程發展方式大致有兩個方向 [14]，第一類方式是 durable regimen，調整現有藥物種類 (fluoroquinolones 或 rifamycins) 的劑量，增加藥物的劑量以達到縮短治療療程的目的 [7-10,15-17,18]，或是使用含有新藥的處方，如使用包含 pretomanid、bedaquiline 的處方，針對一般結核病人進行短程處方 [13]。第二類方式是 stratified medicine，也就是針對低疾病嚴重度與低復發風險族群病人，如無開洞，抗酸性染色為陰性，或兩個月痰液培

養為陰性病人，使用傳統藥物的短程治療處方例如四個月來縮短療程 [19]。

藥物敏感結核病之短程治療處方

縮短治療的臨床試驗，針對低疾病嚴重度與低復發風險族群病人，包括無開洞的肺結核成人研究 (DMID01-009) 顯示四個月短程治療比起六個月標準治療 (包括 isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide) 復發風險高四倍 (6.6% vs 1.5%, adjusted hazard ratio (aHR): 4.14, 95% 信賴區間 (CI): 1.17-14.63, $p = 0.03$)，此研究因此在收案 386 人時提早結束 [19]。兒童的 SHINE trial 則顯示在輕度肺結核，定義為痰液染色陰性、沒有開洞、且範圍僅影響一個肺葉，共收案 1204 位兒童，結果顯示四個月的短程治療在 72 週的評估並不亞於六個月的標準治療 [20]。

於 2014 年藉由調整現有藥物種類 (fluoroquinolones 和 rifamycins) 的劑量以縮短治療療程的研究，共發表三個大型研究。OFLOTUB 研究使用 gatifloxacin 取代 ethambutol，治療 4 個月 [9]，REMoxTB 研究使用 moxifloxacin 取代 ethambutol 或是 isoniazid，治療 4 個月 [7]，RIFAQUIN 研究使用 moxifloxacin 取代 isoniazid，並且在後兩個月使用 rifapentine 取代 rifampin，治療 4 個月 [8]，這三個研究皆發現，將 fluoroquinolone 加入

現有處方可以稍微提高兩個月的痰液陰轉率(81-87%)，但是12個月到24個月的復發率卻會顯著的上升到超過10%，顯示單純在處方中加入fluoroquinolone無法讓治療時間縮短為4個月。

於2021-2023年期間另有兩個重要研究發表。第一個為TBTC 31 / A5349，是跨國多中心的前瞻性隨機分配研究[10]。臨床試驗研究目的為確認短程4個月抗結核治療處方含有rifapentine是否與標準處方一樣有效。研究比較兩種含有rifapentine的處方和控制組6個月的標準處方治療12個月後的無結核病死亡率。評估處方包括以rifapentine取代rifampin的4個月處方(RPT組)和以rifapentine取代rifampin再加上moxifloxacin取代ethambutol的4個月處方(RPT-MOX組)。值得注意的是本研究使用的rifapentine統一使用每日1200mg rifapentine劑量。研究設定為不劣性研究(non-inferior)的標準為6.6%的百分比差異。結果顯示四個月的RPT-MOX與六個月的標準組在主要研究目標是沒有統計學差異達到不劣性研究的條件。但RPT組的療效則未能達到不劣性研究的條件。在本團隊研究中，台灣的結核病人使用這種四個月含RPT-MOX處方發生副作用的比例與嚴重度跟傳統處方接近，但一旦發生副作用，則醫師有較高的比例會停藥。此外，使用此種處方的顆粒數偏多也增加病人對此

種處方的接受度。

另外RIFASHORT試驗評估兩種4個月處方使用大劑量rifampin(1200mg和1800mg)的療法，最近初步結果發表顯示雖然發生副作用的比例相當，但未能達到更快速更有效地殺死肺部結核桿菌[21]。而在2023年發表的TRUNCATE-TB臨床試驗則以策略方式縮短治療療程[13]。起始處方有四種短程療程，除了使用標準制療藥物isoniazid, pyrazinamide和pyrazinamide以外，選擇使用高劑量rifampin(20 mg/kg)與linezolid、或rifampin和clofazimine合併使用，或以rifapentine(1200mg)加上linezolid、或rifapentine加上bedaquiline合併治療的療效。在rifapentine-linezolid組，還以levofloxacin取代ethambutol。在治療8週時可評估是否需要繼續五合一治療到12週。若產生副作用或到了12週再次評估仍需治療，則轉換到標準六個月治療。主要結果為在96週時發生死亡、持續使用抗結核藥物治療或仍然有活動性結核。結果顯示只有bedaquiline-linezolid組比起標準六個月治療達到non-inferiority。

抗藥性結核的短程治療

最新WHO對於抗藥性結核治療處方建議，主要改變是新增和優先考慮一種新的全口服6個月的療程[22]。對於患有MDR/

RR-TB 的病人，該療程包括 bedaquiline (B)、pretomanid (Pa)、linezolid (L) 和 moxifloxacin (M)，被簡稱為 BPaLM。對於患有 pre-XDR-TB (定義為 MDR-TB 加上對 fluoroquinolones 抗藥) 的人，可以使用不含 moxifloxacin (BPAL) 的處方 [23]。這種新療程的短期、低成本、低藥丸負擔和高效性可更好地治療 MDR/RR-TB 或 pre-XDR-TB 病人，同時因為縮短療程也有助於讓公共衛生體系為更多人提供都治服務或其他照護或追蹤。此新建議的依據是來自隨機對照試驗的證據“TB-PRACTECAL”[24]。該試驗顯示，與以前的標準療程相比，使用 6 個月的 BPaLM 療程的治療成功率大幅提高 (89% vs 52%)，並且治療失敗、死亡和失聯的情況較低。第二項試驗名為 ZeNiX-TB，將 RR-TB 患者隨機分配到接受不同劑量安排的 bedaquiline、pretomanid 和每日不同劑量的 linezolid 療程 [23]。這項試驗以及 TB-PRACTECAL 的數據顯示，600mg 的 linezolid 能確保療效，但產生較少的不良事件。然而要注意的是 BPaLM/BPaL 療程的使用存在一些限制。由於對於 14 歲以下兒童的 pretomanid 的安全性缺乏實證，故目前的建議僅適用於 14 歲及以上的成人和青少年。另外對於愛滋病人因為研究中僅收納 CD4 計數高於 100 細胞/mm³ 的病人，若使用在低於 100 細胞/mm³ 的病人，仍需要

謹慎。Pretomanid 在懷孕和哺乳期間的安全性目前也不明確，所以對於懷孕和哺乳期婦女目前建議使用其他治療選擇。另外 BPaLM/BPaL 療程目前也不建議用使用在中樞神經系統、骨關節或彌散性結核病 (disseminated TB)。

結語

目前短程治療不論針對全敏感性結核或是多重抗藥性結核 (包括 MDR-TB, RR-TB, pre-XDR-TB, XDR-TB) 都有新的研究顯示可以縮短治療的處方。短程抗結核藥物治療不論是利用高效能原有抗結核藥物來進行劑量調整或組合改變 (例如 rifampin, rifapentine, moxifloxacin)，或是新的抗結核藥物 (例如 bedaquiline 或 pretomanid)，都是希望在維持療效的情況下能縮短療程，以期能達到改善病人預後，減少醫療支出和公共衛生體系的負荷，最終能達到結核病的控制和消除。

參考文獻

1. WHO (2023, Nov 7). Global tuberculosis report 2023. Available https://reliefweb.int/report/world/global-tuberculosis-report-2023?gad_source=1&gclid=CjwKCAiAibeuBhAAEiwAiXBoJFv-TxIxZ7KAvQXdSfd0GWd9H3cPAEHfIa6HxT9br0sIT7_WBaD4-BoCun4QAvD_BwE.
2. WHO (2022, December 16). Implementing the end TB strategy: the essentials, 2022 update. Available <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065093>.

3. WHO (2015, December 2). Implementing the end TB strategy: the essentials. Available <https://www.who.int/publications/i/item/implementing-the-end-tb-strategy>.
4. Gospodarevskaya E, Tulloch O, Bunga C, et al: Patient costs during tuberculosis treatment in Bangladesh and Tanzania: the potential of shorter regimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:810-7.
5. Kendall EA, Shrestha S, Cohen T, et al: Priority-setting for novel drug regimens to treat tuberculosis: An epidemiologic model. *PLoS Med* 2017;14:e1002202.
6. Owens JP, Fofana MO, Dowdy DW: Cost-effectiveness of novel first-line treatment regimens for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:590-6.
7. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, et al: Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med* 2014;371:1577-87.
8. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, et al: High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2014; 371:1599-608.
9. Merle CS, Fielding K, Sow OB, et al: A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med* 2014;371:1588-98.
10. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al: Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med* 2021; 384:1705-18.
11. Gelband H: Regimens of less than six months for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;1999:CD001362.
12. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA: Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3: 231-79.
13. Paton NI, Cousins C, Suresh C, et al: Treatment strategy for rifampin-susceptible tuberculosis. *N Engl J Med* 2023;388:873-87.
14. Silva DR, Mello FCQ, Migliori GB: Shortened tuberculosis treatment regimens: What is new? *J Bras Pneumol* 2020;46:e20200009.
15. Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, et al: Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:331-8.
16. Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S, et al: Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:273-80.
17. Dorman SE, Goldberg S, Stout JE, et al: Substitution of rifapentine for rifampin during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis: study 29 of the tuberculosis trials consortium. *J Infect Dis* 2012;206: 1030-40.
18. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al: High-dose rifapentine with or without moxifloxacin for shortening treatment of pulmonary tuberculosis: Study protocol for TBTC study 31/ACTG A5349 phase 3 clinical trial. *Contemp Clin Trials* 2020;90: 105938.
19. Johnson JL, Hadad DJ, Dietze R, et al: Shortening treatment in adults with noncavitary tuberculosis and 2-month culture conversion. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:558-63.
20. Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, et al: Shorter treatment for nonsevere tuberculosis in African and Indian children. *N Engl J Med* 2022;386:911-22.
21. Jindani A, Atwine D, Grint D, et al: Four-month high-dose rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med Evid* 2023;2(9).
22. WHO (2024, Jan 31). New treatment for drug-resistant tuberculosis,2023. Available <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023/featured-topics/new-treatment-tb>.
23. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al: Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2022;387: 810-23.
24. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, et al: A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2022;387:2331-43.

Update on Short-Course Treatment for Tuberculosis

Shin-Jung Lee^{1,2,3}, Jia-Yih Feng⁴, Chin-Chung Shu⁵, Shu-Min Lin⁶

¹Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung;

²School of Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei;

³College of Medicine, National Sun Yat-sen University, Kaohsiung;

⁴Department of Chest Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei;

⁵Department of Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei;

⁶Department of Thoracic Medicine, Department of Medicine, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taiwan

Tuberculosis (TB) is a significant, global public health problem, causing high morbidity and mortality. Short-course therapy can improve treatment completion rates by enhancing treatment adherence, thereby improving patient treatment outcomes and subsequently reducing the incidence and mortality of TB. Additionally, highly effective combination therapy can reduce the emergence of drug-resistant TB, shorten time to cure, thereby reduce the transmission of TB, and alleviate the burden on public health systems and healthcare systems, as well as lowering healthcare expenditures.

Current approaches to the development of shortened TB regimens include either adjusting the dosage of existing drugs such as fluoroquinolones or rifamycins, or using prescriptions containing new drugs such as pretomanid or bedaquiline. Stratified medicine targets patients with low disease severity and low risk of relapse, such as those without cavitation, negative acid-fast staining, or negative sputum cultures at two months, to shorten the traditional six-month drug regimen to four months.

This article reviews current literature on short-course TB treatment, including the TBTC 31/A5349 randomized clinical trial for drug-susceptible TB, and the TRUNCATE-TB strategic treatment. For multidrug-resistant TB, the TB-

PRACTECAL study and ZeNiX-TB, using the BPaLM/BPaL regimen (bedaquiline, pretomanid, linezolid with/without moxifloxacin). Current research indicates that short-course therapy, whether for drug-sensitive or multidrug-resistant TB is effective. Short-course anti-TB drug therapy aims to shorten treatment duration while maintaining efficacy, with the goal of improving patient outcomes, reducing healthcare expenditures, and alleviating the burden on the public health system, ultimately leading to TB control and elimination.

Key words: Tuberculosis, anti-tuberculosis agents, short-course

COVID-19 疫情下呼吸治療的 感染管制與預防

湯培欣¹ 康詠寧² 林宜君³ 鄭舒倬³

衛生福利部桃園醫院 ¹感染管制室 ²呼吸治療科 ³感染科

呼吸治療在醫療環境中佔有重要的地位。COVID-19 疫情對呼吸治療帶來巨大挑戰，需要新的治療策略和嚴格的感染管制。其中，濕化高流量氧氣治療和氣管插管成為重要的治療方法。呼吸器選擇和使用也作了調整以降低感染風險，而設備的清潔和消毒也更受重視。世界衛生組織指出呼吸器設備必須定期進行清潔和消毒，對於呼吸器設備都需落實清潔和消毒程序以避免微生物汙染。醫院持續導入呼吸器組合式照護措施來預防呼吸器相關肺炎並提高醫護人員的訓練和教育，以確保病人和醫護人員安全。總之，COVID-19 疫情讓呼吸治療面臨許多新的挑戰和機會，而確保病人安全和獲得最佳治療是首要任務。（**感控雜誌 2024;34:105-112**）

關鍵詞：新冠肺炎疫情、呼吸器相關肺炎、組合式照護、呼吸治療、感染管制

前 言

呼吸治療是現代醫學的重要發展之一，其存在一定的感染管制與挑戰，特別是面對呼吸器相關感染等風險時。因此，實施適當的感染管制和預防措施至關重要，以確保病人與工作人員的安全和健康。本文將

探討呼吸治療的感染管制與預防措施。首先，我們探討新型冠狀病毒感染 (COVID-19) 疫情對全球醫療體系和呼吸治療改變。新型冠狀病毒的傳播特性和嚴重呼吸道症狀帶給呼吸治療新的挑戰。其次，介紹呼吸器設備的消毒與滅菌方法。由於不同呼吸器設備有各自結構和材質特點，

民國 113 年 1 月 3 日受理
民國 113 年 4 月 3 日接受刊載

通訊作者：鄭舒倬
通訊地址：桃園市桃園區中山路 1492 號
通訊電話：03-3699721

DOI: 10.6526/ICJ.202404_34(2).0004

中華民國 113 年 4 月第三十四卷二期

因此正確消毒與滅菌可有效減少交叉感染和疾病傳播的風險。最後，探討呼吸器相關肺炎 (ventilator-associated pneumonia, 簡稱 VAP) 組合式照護 (VAP care bundles) 的推動對呼吸器相關肺炎發生率的影響。針對 COVID-19 疫情的改變、呼吸器設備的消毒與滅菌和持續推動 VAP care bundles, 預防感染風險並提供更安全的呼吸治療。在以下文章中, 將更詳細地探討這些主題, 並提供相關的建議和指導。

因 COVID-19 疫情呼吸治療的改變與影響

2019 年 12 月起中國湖北武漢市發現不明原因肺炎群聚。世界衛生組織 (world health organization, WHO) 於 2020 年 1 月 30 日公布此為公共衛生緊急事件 (public health emergency of international concern, PHEIC), 2 月 11 日將此新型冠狀病毒所造成的疾病稱為 COVID-19 (coronavirus disease-2019), 國際病毒學分類學會則將此病毒學名定為 SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) [1]。COVID-19 病人出現多種症狀, 如發燒、咳嗽、疲倦、有痰和呼吸急促等症狀。大約 14% 病人會出現嚴重症狀需住院治療, 其中 5-32% 不等的病人需要加護病房治療 [2]。而老年人及慢性病病人可能發展為重症病人並出現併發症如: 急性呼吸衰竭、急性呼吸窘迫症候

群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、心及腎衰竭以及休克等症狀 [3]。COVID-19 疫情帶給全球巨大的健康挑戰, 尤其對呼吸系統疾病的治療產生重大影響。呼吸治療在醫療照護中扮演很重要的一環, 在疫情期間經歷了挑戰與改變。

一、COVID-19 氧氣治療與監測與支持性治療

COVID-19 全球大流行, 根據 WHO 在 2020 年 SARS-CoV-2 呼吸道感染指南建議, 對於嚴重急性呼吸道感染和呼吸窘迫、低血氧或休克的病人, 應實施氧氣治療, 以維持血氧飽和度 (SpO₂) 在 94% 以上, 並建議佩戴鼻導管時同時戴上外科口罩, 以降低病毒傳播風險 [4]。多項研究表明加護病房外的氧氣治療方法, 如: 持續性正壓呼吸器 (continuous positive airway pressure, CPAP)、濕化高流量氧氣治療 (humidified high flow nasal cannula oxygen therapy, hHFNC) 或非侵襲性呼吸器 (non-invasive ventilation, NIV) 可以控制中度至重度急性呼吸衰竭 (PaO₂/FiO₂<200 mmHg) 避免入加護病房治療。在 COVID-19 肺炎引起的呼吸衰竭的早期階段, 與傳統機械通氣 (mechanical ventilation, MV) 相比, NIV 和 CPAP 的使用可改善氣體交換, 保持呼吸模式穩定。其中 HFNC 治療呼吸衰竭病人的插管頻率為 38%(40/106), 而佩戴 CPAP 面罩的病人插管頻率為

50%(55/110) [5]，可改善急性呼吸衰竭病人臨床預後，降低插管率 [6]。

二、濕化高流量氧氣治療 (hHFNC)

濕化高流量氧氣治療 (hHFNC) 是一種非侵入性呼吸器，該溫度 31-37°C、絕對濕度 44mg H₂O/L 時，可提供每分鐘 30 公升以上的氧氣，是用於急性低血氧性呼吸衰竭病人的治療方法。一項研究顯示，28 名出現嚴重 COVID-19 症狀的病人中，67.8% 使用 HFNC 的病人病情改善可以轉普通病房，32.2% 使用 HFNC 的病人失敗需要 NIV，最終 17.8% 需要插管治療 [7]。此外，HFNC 優點包括清理生理無效腔、減少呼吸衰竭、提供呼氣末正壓 (PEEP) 的作用和改善粘膜纖毛清除能力。HFNC 有低吐氣末正壓 (positive end expiratory pressure, PEEP) 的特點，可以改善輕至中度呼吸衰竭病人的病情 [8]。

根據 SARS-CoV-2 呼吸道感染指引，當病人在傳統氧氣治療下仍無法維持適當的血氧濃度時，建議優先考慮使用 HFNC。然而，在使用 HFNC 時，仍然需要密切監測病人的臨床症狀，以避免延遲插管的情況發生。如果病人出現使用呼吸輔助肌肉的徵象、胸腹起伏不同步等呼吸衰竭症狀，應該儘早考慮進行氣管插管。總之，HFNC 是一種在急性低血氧性呼吸衰竭病人中常用的治療方法。它可以降低氣管插管需求，同時改善肺部功能並減少與呼吸器相關的損傷。然

而，在使用 HFNC 時，醫療團隊應該密切監測病人的病情變化，並根據臨床症狀及時的調整和介入，以確保治療的安全 [4]。

三、氣管插管

SARS-CoV-2 病人插管時會產生大量的病毒飛沫，醫護人員務必穿戴完整個人防護裝備後，由經過訓練及經驗豐富的人員執行，插管前，應準備好袋瓣罩甦醒球 (bag valve mask, 簡稱 BVM) 並加上單向閥 (one-way valve) 與高效率過濾裝置 (heat and moisture exchange filter/ high-efficiency particulate air, HMEF/HEPA filter) 貯氣袋之非在呼吸器面罩，可使吸入氧氣濃度提高至 0.6-0.95。建議在負壓隔離室中執行 [7]。考量困難插管風險，建議知會困難插管團隊，並備妥防護裝備待命需要時可立刻提供協助。當病人完成插管接上呼吸器進行機械通氣時，須使用密閉迴路系統的抽痰管 (closed-system suction) [7]。

四、機械通氣輔助措施：PEEP 及 prone position

在中度至重度 COVID-19 ARDS 中，PEEP 和俯臥位 (prone position) 對 PaO₂/FiO₂ 的影響與肺分流分數 (shunt) 的變化存在因果關係。PEEP 和俯臥位都能夠減少分流分數，進而改善血氧濃度。PEEP 可增加功能性殘留容積及改善通氣/血流比例 (ventilation-perfusion mismatch, V/

Q mismatch)，進而改善肺部氧合效果；俯臥位通氣是將病人從背臥位轉移到俯臥，並建議每天 12-16 小時，可以改善通氣/血流比例，提高血氧濃度，並減少肺損傷 [7]。俯臥位對血氧改善大於高 PEEP 帶來的改善 [9]。呼吸器潮氣容積建議設定在體重每公斤 4-8 毫升 (4-8ml/kg of predicted body weight)，以維持高原氣道壓力 (plateau) 小於 30-35cmH₂O，有效減少呼吸器對肺部造成的二次傷害（肺部過度通氣造成局部或全肺過度膨脹），及降低死亡率。這些參數的監測對於確保肺保護通氣策略的實施至關重要 [7]。

呼吸器管路清潔、消毒與更換

在醫療環境中，呼吸器管路的清潔、消毒和更換在感染管制中扮演著關鍵的角色。根據 WHO 建議呼吸器是維持病人呼吸支持的基本醫學設備，用於呼吸治療的設備必須進行清潔和消毒並去除外部和內部的有機物表面，用水、洗滌劑或酵素產品進行呼吸器管路清潔 [10]。某研究顯示，在 COVID-19 病人使用後的呼吸器採檢中，管路的污染率為 21.6%，其中污染主要發生在呼吸系統的吸入端 [10]。因此，建議盡可能使用拋棄式呼吸設備 [11]。對於一次性和重複使用的呼吸器設備，都需落實清潔和消毒程序以避免微生物污染。特別是重複使用的呼吸器管路，更易受到

微生物污染，需要定期進行更換或消毒 [12]。常見的污染菌株包括鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*)、綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 和克雷白氏肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)。這些菌株具有高度黏附性，即使在清潔和消毒後仍難以完全去除。因此，在進行消毒之前，首先要進行呼吸器管路的徹底清潔，包括拆卸各個組件並使用溫水和中性清潔劑清洗，去除呼吸道分泌物、血漬、污垢和細菌等，清潔過程可以用水、洗滌劑或酵素產品進行，以確保去除污垢和有機物 [10]。

某個研究表明，使用含酵素清潔劑進行呼吸器管路清潔可以將污染率降低 100%。這是為了去除污垢和有機物，進而去除管路上的病原體 [10]。再進行高層次消毒即可殺死細菌的繁殖體、結核菌、黴菌和病毒，如巴斯德消毒法（以 76°C 濕熱消毒 30 分鐘）或化學溶液消毒法，使用適合的消毒劑如：戊二醛 (glutaraldehyde)、過氧化氫 (H₂O₂)、0.55% 磷苯二甲醛 (ortho-phthalaldehyde, OPA)、次氯酸鈉 (NaClO) 等，各消毒劑所需濃度及有效時間如（表一）[13]。消毒完成後，使用蒸餾水進行清洗，若使用自來水沖洗，則建議使用異丙醇 (isopropanol) 進行潤濕後至乾燥，以確保無菌狀態 [14]。

此外，依據美國呼吸照護協會 (American association for respiratory

表一 各消毒劑所需濃度及有效時間

種類	濃度	有效時間
戊二醛 (glutaraldehyde)	2.3%	14-28 天
過氧化氫 (H ₂ O ₂)	6-7.5%	21 天
磷苯二甲醛 (簡稱 OPA)	0.55%	14 天
次氯酸鈉 (NaClO)	0.1-0.5%	24 小時

care, AARC) 指南建議，呼吸器管路無須常規更換，除非出現，明顯髒污或功能不佳的情況。然而，由於管路與病人的呼吸道直接接觸，呼吸道分泌物、細菌和病毒等會附著在管路上，進而成為感染源。根據研究顯示，透過呼吸器管路的時序分析，發現在使用七天後即到達醫療照護相關感染菌之檢測最高峰，建議進行更換以降低病人感染風險 [15]。

呼吸器相關肺炎組合式照護

重症醫療進展帶來許多能夠穩定病人生命徵象的藥物、醫療器材和侵入性治療。在美國，每年約有 800,000 名病人接受機械通氣治療，而 VAP 的發生率在使用呼吸器的插管病人中約為 8% 至 28% 之間，並且伴隨較高的死亡率。這導致病人需要延長呼吸器使用時間、加護病房及住院時間，並增加對醫療資源的需求，進而增加巨額的醫療保健成本 [16]。因此，全球各地推行一系列組合式照護措施，以降低 VAP 的風險，並降低相關的醫療費用。這些組

合式照護措施包括適當的手部衛生、使用適當的防護裝備、適當的管路護理和呼吸器管理等。VAP 診斷標準、呼吸道採樣方法、呼吸器相關肺炎組合式照護和研究設計在世界各地加護病房而異。台灣於 2012 年導入組合式照護活動，並定期監測和評估這些措施的成果，以確保提供安全的醫療照護環境。

一、呼吸器相關肺炎組合式照護推行

過去二十年間，社區面臨多次嚴重呼吸系統綜合症的病毒爆發，如 SARS-1、SARS-2 和 MERS，且老年人口使用呼吸器的比例也增加。由於 VAP 是重症插管病人中最常見的感染之一，因此需要有效降低 VAP 的預防措施。因此，從 2004 年 12 月開始根據美國健康照護促進協會 (institute for healthcare improvement, IHI) 的 VAP care bundles [17]，VAP care bundles 的核心措施包括：抬高床頭 30-45 度、每日終止鎮靜劑進行拔管評估、聲門下分泌物抽吸、預防消化性潰瘍、預防深層靜脈栓塞以及使用 chlorhexidine 每日進行口腔照

護 [9]。其他尚有措施從四項到十三項不等。例如足夠的氣管內管氣囊壓力 (20-30cmH₂O)、排空管路積水、及服用腸胃道不能吸收的口服抗生素等。所有文獻皆證實執行抬高床頭 30-45 度的效果，第二個廣泛使用的是 0.12% chlorhexidine 執行口腔護理 (oral care)，根據一項系統分析顯示 chlorhexidine 可降低 44% 呼吸器相關性肺炎，但不能降低呼吸器使用天數、住院天數及死亡率 [18]。然而，根據系統回顧資料顯示，VAP care bundles 結合教育訓練計畫可以提高順從性並減少 VAP 發生 [16]。因不同地區的研究存在差異，但結果皆顯示 VAP care bundles 的有效性。教育訓練計畫在呼吸器組合式照護中扮演重要角色。訓練計畫包括數位學習平台、演示法、綜合討論、海報、建立清單、影片、病房提示標示、護理及醫療競賽和成果回饋會議。在所有研究中，導入教育訓練後的照護順從性顯著增加。

二、呼吸器組合式照護成果

VAP care bundles 在降低 VAP 發病率方面有顯著成果。VAP 降低率從 13% 到 100% 不等，大多數研究顯示減少 36-64% [17]。某些研究甚至證明可以達到 VAP 感染率為零的效果。這些結果顯示，VAP care bundles 無論是單獨使用還是與其他措施結合使用，在減少 VAP 方面具有重要的貢獻 [17]。

結 論

在 COVID-19 大流行中，氧氣治療是對於嚴重急性呼吸道感染和呼吸窘迫、低血氧或休克的病人的常見治療方法。HFNC 是一種非侵入性呼吸器，對於急性低血氧性呼吸衰竭病人的治療效果良好，能夠減少氣管插管的需求，同時改善肺部功能並減少與呼吸器相關的損傷。氣管插管是一種常見的治療方法，特別適用於重症病人，然而進行氣管插管時需注意感染管制措施，以避免交叉感染。在呼吸器管路的清潔和消毒方面，需要遵守相關建議指南，定期進行清潔和消毒，以防止感染風險。VAP 是使用呼吸器的插管病人中最常見的感染之一，為降低 VAP 的風險，推行 VAP care bundles 是重要的措施。CAP care bundles 結合教育訓練計畫可以提高順從性並減少 VAP 發生率，並且在全球各地推行的 VAP care bundles 顯示其有效性。

參考文獻

1. 衛生福利部疾病管制署 (2020, April 27). 嚴重特殊傳染性肺炎 - 疾病介紹。摘自 <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/vleOMKqwuEbIMgqaTeXG8A>.
2. WHO (2020, Mar 13). Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Interim Guidelines. Available <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331495>.
3. Yang X, Yu Y, Xu J, et al: PIIS of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational

- study. *Lancet Respir Med* 2020;8:75-481.
4. 台灣胸腔暨重症加護醫學會 (2021, 11月20日)。濕化高流量氧氣重症治療台灣專家共識。診療指引、參考手冊。摘自 <https://www.tsppcm.org.tw/media/10903> 2021; 1-41。
 5. Tverring J, Åkesson A, Nielsen N: Helmet continuous positive airway pressure versus high-flow nasal cannula in COVID-19: A pragmatic randomised clinical trial (COVID HELMET). *Trials* 2020;21:994.
 6. Grieco DL, Maggiore SM, Roca O, et al: Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Intensive Care Med* 2021;47:851-66.
 7. 衛生福利部疾病管制署 (2023, 12月5日)。新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 感染臨床處置指引。摘自 https://www.cdc.gov.tw/File/Get/Pv_cnYQ7CfYBFXg_J3_Ffg。
 8. Sarinti Sarinti, Fefi Eka Wahyuningsih. High flow nasal cannula oxygen therapy in long hauler Covid-19 patients. *South East ASIA Nursing Research* 2021;3(1):33-9.
 9. Kharel S, Bist A, Mishra SK: Ventilator-associated pneumonia among ICU patients in WHO Southeast Asian region: A systematic review. *PLoS One* 2021; 16:e0247832.
 10. Cureño-Díaz MA, Durán-Manuel EM, Cruz-Cruz C, et al: Impact of the modification of a cleaning and disinfection method of mechanical ventilators of COVID-19 patients and ventilator-associated pneumonia: One year of experience. *Am J Infect Control* 2021;49:1474-80.
 11. 台灣胸腔暨重症加護醫學會 (2020, 5月4日): 新型冠狀病毒感染 (COVID-19) 2020 併發急性呼吸衰竭臨床處置指引。摘自 <https://www.tsppcm.org.tw/media/7576>
 12. Li YC, Lin HL, Liao FC, et al: Potential risk for bacterial contamination in conventional reused ventilator systems and disposable closed ventilator-suction systems. *PLoS One*. 2018 Mar 16;13(3): e0194246.
 13. 衛生福利部疾病管制署: 侵入性醫療感染管制作業指導書。2018; 20-40。
 14. 台灣感染症醫學會、台灣胸腔暨重症加護醫學會、財團法人鄭德齡醫學發展基金會: 台灣肺炎診治指引 (2018 年中文版)。2018; 156-67。
 15. 曾娛琴、陶啟偉。呼吸器管路中醫藥照護相關感染菌之熱點分析。呼吸治療 2019;18:87。
 16. Ladbrook E, Khaw D, Bouchoucha S, et al: A systematic scoping review of the cost-impact of ventilator-associated pneumonia (VAP) intervention bundles in intensive care. *Am J Infect Control*. 2021; 49:928-36.
 17. Mastrogianni M, Katsoulas T, Galanis P, et al: The impact of care bundles on ventilator-associated pneumonia (VAP) prevention in adult ICUs: A systematic review. *Antibiotics (Basel)* 2023;12:227.
 18. Mogyoródi B, Dunai E, Gál J, et al: Ventilator-associated pneumonia and the importance of education of ICU nurses on prevention - preliminary results. *Interv Med Appl Sci* 2016;8:147-51.

Infection Control and Prevention in Respiratory Therapy During the COVID-19 Pandemic

Pei-Hsin Tang¹, Yung-Ning Kang³, Yi-chun Lin^{1,2}, Shu-Hsing Cheng^{1,2}

¹Infection Control Center, ²Infectious Diseases Department, ³Respiratory Therapy Department,
Taoyuan General Hospital, Ministry of Health and Welfare, Taoyuan, Taiwan

Respiratory therapy holds a critical position within the medical landscape. The onset of the COVID-19 pandemic has posed significant challenges to respiratory care, requiring the development of novel treatment strategies and strict infection control measures. Among these, humidified high-flow oxygen therapy (hHFNC) and endotracheal intubation have emerged as crucial treatment methods. Concurrently, The selection and use of respirators have also been adjusted to reduce the risk of infection, while equipment cleaning and disinfection have also been given greater attention.

The World Health Organization points out that respiratory equipment must be cleaned and disinfected regularly, and cleaning and disinfection procedures must be implemented for respiratory equipment to avoid microbial contamination. Hospitals continue to introduce bundle care measures to prevent ventilator-associated pneumonia and improve the training and education of medical staff to ensure the safety of patients and medical staff.

Overall, the COVID-19 pandemic presents many new challenges and opportunities for respiratory care, and ensuring patient safety and access to optimal care is a top priority.

Key words: COVID-19 epidemic, ventilator-associated pneumonia(VAP), care bundles, respiratory therapy

需要更多關注的議題：中國大陸 引起菌尿症的熱帶念珠菌對氟康唑 (fluconazole) 具高抗藥性

【國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所台灣黴菌實驗中心
徐偉棠 / 黃子恒 / 陳玉蓮 / 謝禮雲 / 曾國璽 / 蔡德君 / 羅秀容 摘評】

熱帶念珠菌 (*Candida tropicalis*) 在全球各地廣泛分佈，是繼白色念珠菌 (*Candida albicans*) 後，最常見的人體病原菌之一。由於現代醫療科技的進步，像是癌症化療、免疫治療與器官移植，越來越多侵入性治療在臨床上被使用，使侵入性黴菌感染的發病率增加。對生命構成威脅的侵入性感染，如念珠菌血症、黴菌性腦膜炎和其他內部器官感染，成為臨床上最受關注的問題。隨著侵入性黴菌疾病受到臨床上藥物的過度使用，導致菌株的抗藥性迅速提升，進一步加劇對公共衛生的威脅和挑戰。在中國大陸發現，引起侵入性黴菌感染之熱帶念珠菌，有高比率對唑類 (azole) 具有抗藥性。

近年來，因高風險族群不斷增加，導致念珠菌院內尿道感染增加。在中國大陸，對azole具有抗藥性熱帶念珠菌分離株頻繁在尿液樣本中被分離，但因大家比較關注侵入性黴菌

病，因此，在中國大陸念珠菌菌尿症分離菌株對抗黴菌藥劑具抗藥性卻尚未有充分紀錄。

此篇作者調查從2010到2021年期為12年約1400床位的北京朝陽醫院，引起侵入性與菌尿症的熱帶念珠菌分離株，研究所有具azole抗藥性菌株中 *ERG11* 的突變情形及提供抗氟康唑 (fluconazole) 熱帶念珠菌流行率，有助於未來病人照護和抗黴菌藥劑管理計劃的執行。

此研究重點在引起侵入性泌尿道感染的熱帶念珠菌。此12年間，從485位病人身上分離出519株熱帶念珠菌中，約有2/3是來自尿液 (69.9%; 363/519)，其餘是來自侵入性感染 (30.1%; 156/519)。侵入性樣本中最常見是腹水與支氣管肺泡灌洗液分別占8.3%。同時於尿液和侵入性樣本發現熱帶念珠菌佔5.2% (25/485)，其中72% (18/25) 來自加護病房。在菌尿症病人中，有42.3% 來自加護

病房，40.4% 來自一般病房，12.8% 來自急診及 4.5% 來自門診。此外，在菌尿症病人尿液樣本中 (22.4%，85/363)，也偵測到細菌病原菌。

根據「臨床與實驗室標準協會」(clinical and laboratory standards institutes, CLSI) 所公告之準則，採用臨床指標或流行病學臨界值來解釋試驗結果。以 azole 而言，有 16.5% (86/519) 分離株對 fluconazole 具抗藥性，其中有 91.9% (79/86) 同時對伏立康唑 (voriconazole) 也具抗藥性。其餘的 8.1% (7/86) 分離株對 voriconazole 為中度 (intermediate)。所幸的是，所有熱帶念珠菌中對棘白黴素與兩性黴素 B 呈現敏感性；只有偵測到一株對 5- 氟胞嘧啶 (5-flucytosine) 具抗藥性。

在菌尿症分離株中，對 fluconazole 具抗藥性為 19.0% (69/363)，顯著高於侵入性感染分離出的菌株 (10.9%，17/156)。在 2010-2011 的監測計畫中念珠菌菌尿症組分離株對 fluconazole 抗藥性率為 6.8%，2012-2013 上升至 29.5%；在 2010-2011 侵入性感染組分離株抗藥性率為 5.9%，2018-2019 年上升至 14.3%，2020-2021 年達到 17.2%。

此篇的調查研究中，共有 86 株 fluconazole 抗性菌株偵測到四個錯義突變 (missense mutations)，T374C (V125A)，A395T/W (Y132F)，C461T/Y (S154F)，和 T769C/Y (Y257H)。攜帶 A395T/W 和 C461T/Y 雙突變

的菌株是最常見突變模式。作者分析 A395T/W 突變在 *ERG11* 基因中的時間分布。2010-2011 年間，大部分 fluconazole 抗藥性的表型並不是因 A395T/W 突變。然而，在 2014 年後具 A395T/W 突變的菌株數量在抗藥性菌株中佔 87.5 ~ 100%。無論是同型合子或異型合子具有 A395T/W 突變的菌株皆具有高度 fluconazole 抗藥性。

根據全球多中心監測研究指出熱帶念珠菌在全球分離率約為 9%，在亞太地區高達 14%。侵入性熱帶念珠菌感染的死亡率可達 61 ~ 77.8%，較其他念珠菌屬菌種高。熱帶念珠菌具 azole 抗藥性成為重要的議題。其他先前報導，在中國大陸引起侵入性感染的熱帶念珠菌具 azole 抗藥性比率已達 31.8%，但在北京朝陽醫院 azole 抗藥性明顯低於全國監測數據，原因可能來自於地理差異和機構監測對於指導病人管理和抗黴菌管理計劃制定的不同。此篇研究指出引起菌尿症的熱帶念珠菌對 azole 藥物抗藥性達到令人擔憂的高盛行率，並且明顯高於侵入性感染的分離株。泌尿道為 azole 抗藥性熱帶念珠菌最有可能出現及傳播的部位。*ERG11* 的 A395T/W 突變是熱帶念珠菌產生 azole 抗藥性的主要機制。從 One Health 的角度來看，監測造成念珠菌菌尿症的念珠菌，並了解其 azole 抗藥性趨勢與抗藥機制作用，可以提供對臨床抗黴菌用藥的使用與治療方針

有幫助的資訊。

【譯者評】

我們團隊在 1999 年進行台灣黴菌抗藥性監測計畫 (Taiwan surveillance of antimicrobial resistance of yeasts, TSARY)，即發現熱帶念珠菌已上升為僅次於白色念珠菌引起感染的念珠菌菌種，且其對 fluconazole 抗藥性比率比其他菌種高 [2]。TSARY 2014 與 2018 兩期分析，從病人分離對 fluconazole 有抗藥性的熱帶念珠菌中，高於 90% 菌株的親緣相近，同屬於 clade 4。而且，這基因型的抗藥機制是大量表現具有突變的 *ERG11* [3]。這個監測結果顯示對 fluconazole 有抗藥性的熱帶念珠菌基因型 clade 4 已經適應台灣環境，慢慢擴散。最近，也發表從超商水果表面分離到 clade 4 基因型對

fluconazole 有抗藥性的熱帶念珠菌。此外，這種基因型抗藥菌株除了中國大陸外，也在新加坡和澳洲分離的菌株中偵測到。如何阻斷此基因型抗藥菌株持續擴散，是一個不容忽視的議題，也需要更多團隊進行研究和討論。

參考文獻

1. Fan X, Tsui CKM, Chen X, et al: High prevalence of fluconazole resistant *Candida tropicalis* among candiduria samples in China: An ignored matter of concern. *Front Microbiol* 2023;14:1125241.
2. Yang YL, Ho YA, Cheng HH, et al: Susceptibilities of *Candida* species to amphotericin B and fluconazole: the emergence of fluconazole resistance in *Candida tropicalis*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25:60-4.
3. 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.

介紹檢測潛在結核感染的第四代 QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) 的干擾素 γ 釋放試驗 (IGRA)

【高雄榮總微生物科 陳綺鄉 摘評】

全球估計有四分之一的人口感染結核分枝桿菌，其中5%至10%的人終其一生進展為活動性結核病(TB)，為實現2035年結核病發病率減少90%的策略目標，世界衛生組織(world health organization, WHO)建議對高風險群體進行潛伏性結核菌感染(latent tuberculosis infection, LTBI)的測試和預防性治療。這些群體包括：HIV感染的同住者、活動性TB病人的家庭接觸者、以及開始免疫療法、接受透析或準備器官移植的病人。廣泛測試LTBI是實現目標的重要條件。

潛伏性結核菌感染(LTBI)是無傳染性、無症狀的，結核菌會潛伏在已受感染病人身上數月，甚至數年才發病。及早診斷和治療可以大幅降低病人發展成活動性結核病的風險。然而，目前對於LTBI診斷並沒有黃金標準，市場上有兩種測試LTBI的選擇，包括傳統結核素皮膚試驗(TST)和最近的干擾素 γ (IFN- γ)

釋放試驗(interferon-gamma release assay, IGRAs)。IGRAs是一種體外的血液測試，它量測受*M. tuberculosis* 抗原刺激全血中的T細胞所分泌的干擾素 γ ，加以定量測定個案是否感染結核菌之技術。相較於TST的優點是IGRAs不會與卡介苗疫苗(BCG)和非結核分枝桿菌發生交叉反應 [*M. kansasii* (*Mycobacterium kansasii*)、*M. szulgai* (*Mycobacterium szulgai*) 和 *M. marinum* (*Mycobacterium marinum*) 例外]。但IGRAs與TST皆有一些局限性，包括兩者皆不能可靠地區分LTBI和活動性TB，兩者在免疫受損病人的敏感性皆降低，且對於進展為活動性TB的陽性預測值均不高。此外，IGRAs在低風險族群，尤其是低風險的醫護人員，其特異性較低且變異性較大。

檢測IGRAs最廣泛使用的是QuantiFERON和T-SPOT.TB。近來第四代QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus)獲得美國FDA批准，用

來替代第三代 QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) 試劑，本篇著重在第四代 QFT-Plus 的探討。

QFT-Plus 是一種檢測全血的酵素免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)，測量 T 細胞對 ESAT-6 和 CFP-10 抗原的干擾素 γ 反應。結果以每毫升國際單位 (IU) 表示。QFT-Plus 試劑共有四管抽血管，比前代 QFT-GIT 僅針對 CD4 T 細胞反應還多一管，分別為陰性對照 (nil) 管，用於測量背景干擾素 γ 反應，一個陽性對照管，用於測量抗原獨立的 T 細胞反應，TB1 抗原管內含 ESAT-6 和 CFP-10 抗原，主要檢測 CD4 T 細胞反應，TB2 抗原管內含 ESAT-6 和 CFP-10 及短鏈肽 (MHC class I) 的抗原，用於檢測 CD4 和 CD8 T 細胞反應。TB1 抗原管與 QFT-GIT TB 抗原管作用相同，只是 QFT-Plus 缺少 TB7.7 抗原，但新增 CD8 T 細胞反應，目的在擴大對 *M. tuberculosis* 抗原的免疫反應，希望提高 *M. tuberculosis* 感染敏感性，特別是在接觸者、免疫受損者和年幼兒童。活動性結核病人，相較於潛伏性結核感染個案，發現抗原特異性 CD8 T 細胞產生的干擾素 γ 和其他細胞激素更頻繁被偵測到。同樣在與結核病人近距離接觸的族群中也有相同的情況。報告還指出，增加的結核桿菌量也會產生更強的 CD8 T 細胞反應。文獻指出，特別是在 5 歲以下兒童中活動性結核病與結核曝露之間可以透

過 CD8 T 細胞反應的強度區分。在 HIV 共感染者中，即使在 CD4 細胞計數較低的個案中也觀察到對 CD8 T 細胞有反應。然而，除了這些潛在的優點外，QFT-Plus 測試需多抽一管血液管和額外的 ELISA 檢測孔，與 QFT-GIT 相比，減少了測試通量，增加每次測試與人力成本。因此，QFT-Plus 的改良對於臨床性能是否相對提高變得格外引起重視。

在這篇小型綜述中，作者使用 PubMed 電子數據庫進行文獻檢索，收集至 2019 年 12 月的文獻，比較有關 QFT-Plus 與 QFT-GIT 的新興文獻。總結兩種方法在活動性結核病人、高風險病人和低風險個案中的性能，藉以獲得兩種試劑的準確評估。

比較 QFT-Plus 對 QFT-GIT 在活動性結核病人中的敏感性，皆使用微生物學和臨床參考標準，均在成年病人中進行研究，只有一項兒科研究，而且 HIV 共感染和免疫受損條件病人的文獻很少。

整體來說，這些研究顯示兩者之間的敏感性差異並不顯著（範圍為 85% 至 100%），敏感性的差異範圍在 -4.0% 至 2.0% 之間。

從定量結果看，QFT-GIT 中的 IFN- γ 反應（TB 抗原減去空白抗原）比 QFT-Plus 的 TB1 或 TB2 抗原減去空白抗原高得多。可能是由於 QFT-Plus 中抗原的改變所致，及 QFT-Plus 中去除 TB7.7 抗原也可能造成 TB1 和 TB2 管中的反應較低。此外，

在一些研究中，TB2 管的陽性率和 IFN- γ 水平的中位數都比 TB1 管高，這可能是由於 TB2 管中激發了 CD8 及 CD4 T 細胞的原因。有些報告還指出，在缺乏對 TB1 的反應的情況下，對 TB2 抗原呈現單獨的反應。

QFT-Plus 在 HIV 和結核病共感染患者中的敏感性，在尚比亞進行的研究顯示，HIV 陽性的活動性結核病人中，QFT-Plus 的敏感性為 85%。雖然這項研究沒有直接與 QFT-GIT 直接的比較，但作者認為，在同一環境中的早期研究中，QFT-GIT 的敏感性為 63%，因此認為 QFT-Plus 在 HIV 共感染患者中具有更高的敏感性。該研究還顯示，在 HIV 感染者中，隨著 CD4 T 細胞計數的減少，陽性率也會下降。因此，儘管 QFT-Plus 在 HIV 陽性的結核病人中似乎有提高敏感性，但仍需要更多研究，並根據 CD4 T 細胞計數進行調整，以準確展現 QFT-Plus 在這族群中的更高敏感性。

在斯威士蘭的一項小型研究，也顯示 QFT-Plus 和 QFT-GIT 在兒童活動性結核病人的敏感性相同。

QFT-Plus 和 QFT-GIT 在高風險人群中檢測 LTBI 的表現。研究涵蓋高風險族群，包括活動性結核病人的密切接觸者、來自高風險國家的移民、免疫受損個案（如 HIV 感染者、接受器官或造血幹細胞移植的病人、免疫治療病人、5 歲以下兒童和住院者）。總體而言，除了一項研究外，

其他所有研究均顯示兩個測試之間存在顯著的一致性 ($\geq 93.7\%$)，Kappa 系數值為 0.80 至 0.91。QFT-Plus 與 QFT-GIT 在檢測 LTBI 方面的敏感性相當，大多數不一致的結果是由於 TB 反應接近測試臨界值範圍 (0.2 至 0.7 IU/ml)。唯一的兒科研究中，對有家庭 *M. tuberculosis* 暴露的 46 名兒童進行的研究顯示，兩者的一致性為 96%，陽性率相同。有研究報告指出，QFT-Plus 的陽性率比 QFT-GIT 高了 $\geq 10\%$ ；但是，TB1 和 TB2 的陽性率是相同的。

在 QFT-Plus 中 TB2 和 TB1 之間的干擾素 - γ 反應差，被一些研究學者當作 CD8 T 細胞反應的指標。他們將 TB2 TB1 差異差大於或等於 0.6 IU/ml 視為 CD8 T 細胞反應的閾值。一些研究利用這種方法顯示 CD8 T 細胞反應與曝露強度、與接觸密切程度以及感染時間的接近有關聯。然而，其他研究未能重現這些發現。這部分原因可能在於 TB1 抗原也通過 I 型主要組織相容性複合物抗原呈進引起 CD8 T 細胞反應。需要進一步的研究證明 TB2 TB1 差異是否可以作為 CD8 T 細胞反應的準確測量。

比較 QFT-Plus 和 QFT-GIT 在低風險族群中的特異性。低風險人群包括沒有或低風險接觸結核病的健康成年人和在結核病發病率低的醫療環境中的醫護人員。兩者的特異性相當。有一項研究顯示，QFT-Plus 的特異性不受兩種最常見的非結核分枝桿菌

(*M. avium* 複合體和 *M. abscessus*) 感染影響。

有 626 名沒有 LTBI 風險因素的醫護人員中，QFT-Plus 的陽性率為 3.0%，而 QFT-GIT 的陽性率為 2.1%，在低風險醫護人員中，QFT-Plus 和 QFT-GIT 的結果在質和量上一致。於偽陽性率上高於 TST，CDC 最近撤回對低風險醫護人員使用 IGRAs 進行結核病篩查的建議。

影響 IGRA 變異性的因素分為分析前、分析中、分析後和免疫。過去多對 QFT-GIT 變異性進行大量的研究，這些可能也適用於 QFT-Plus。另外 Agarwal 研究 QFT-Plus 採血方法的變異性。發現當血液直接在 QFT-Plus 管中採集 (plus-direct)，或單獨採血管中採集，再分裝到 QFT-Plus 管中 (plus-transfer) 的結果有差異。直接在 QFT-Plus 管中採集的陽性率為 12%，而單獨採血管採集再分裝到 QFT-Plus 管的陽性率為 17%。兩者之間的一致性為 85% (κ 係數 0.37； $P < 0.001$)。此發現凸顯在接受長期測試的個案需要一致的採血方法的重要性。

對於 QFT-Plus 陽性結果對潛伏感染轉變為活動性結核病的預測價值尚未有相關研究發表。儘管 QFT-Plus 推出時表示增加 CD8 T 細胞反應可以提高性能，但兩者在結核病人、高風險群體和低風險群體中的研究並未顯示性能有顯著改善。另外在免疫受損個體和兒童，需要進一步研究，以

確定 QFT-Plus 在這些群體中的實際性能。

【譯者評】

QFT-Plus 是已獲得美國 FDA 核准的新一代干擾素 γ 釋放試驗，具有激活 CD8 T 細胞的能力，比 QFT-GIT 增加從 T 細胞亞群中收集到更廣泛的反應。開發目的是改善對潛伏性結核感染的檢測，特別是在最近接觸過結核病人、免疫受損者和年幼兒童。

此文獻指出，目前的研究文獻並不支持 QFT-Plus 在活動性結核病人和潛伏性結核感染病人中表現卓越的性能。在活動性結核病人中，兩者之間的敏感性在所有研究中差異並不顯著。在高危人群中，兩者之間的一致性在 89.9% 至 96.0%。對於低風險人群，QFT-Plus 的特異性略低於 QFT-GIT。2022 年 Yuzhen Xu [2] 研究指出在長期接受免疫抑制劑治療病人，QFT-Plus 可能比 QFT-GIT 更能檢測到潛伏性結核感染。

台灣疾管署自 2008 年開始推動 LTBI 治療，目前針對 2 歲（含）以上的接觸者提供干擾素 γ 釋放試驗做為潛伏結核感染檢驗工具，自 2021 年也由 QFT-GIT 升級使用 QFT Plus，此文提供檢驗同仁參考 [3]。

參考文獻

1. Shafeque A, Bigio J, Hogan CA, et al: Fourth-generation quantiFERON-TB gold plus: What is the evidence? J Clin Microbiol 2020;58:e01950-19

2. Xu Y, Yang Q, Zhou J, et al: Comparison of quantiFERON-TB gold in-tube and quantiFERON-TB gold-plus in the diagnosis of mycobacterium tuberculosis infections in immunocompromised patients: A real-world study. *Microbiol Spectr* 2022; 10:e0187021.
3. QIAGEN (2023, 9月)。QFT-Plus 試劑包裝說明書。摘自 file:///C:/Users/user/Downloads/HB-3304-010_R10_1132999_IFU_QF-TB_GoldPlus_BCT_0923_FDA_FINAL_ZHTW.pdf

感染控制雜誌投稿須知

- 一、本雜誌接受有關感染控制之稿件或投書，但以未曾刊登於其他學術雜誌為限。
- 二、本雜誌刊登之內容，分為特稿、原著、綜論、專欄、國內外新知、讀者園地、問與答等，特稿及專欄係由本雜誌編輯委員會(以下簡稱本會)邀約撰寫，對於投稿之稿件，本會有修改及取捨之權。
- 三、刊登之著作，其版權屬於本會，除商得本會之同意外，不得轉載於其他書刊或雜誌。
- 四、投稿時以中文為主，中文原著需附英文摘要，英文原著需附中文摘要；投稿本雜誌之稿件，建議以五千字內之文字簡明扼要撰寫。
- 五、原著應按摘要、前言、材料與方法、結果、討論、參考文獻之順序撰寫，其他文稿不需按此格式撰寫，但必須列出參考文獻。
- 六、原著應按下列順序分頁書寫：
 - 第一頁：包括題目、作者、研究單位、簡題 (running title)、負責聯絡之著者姓名、地址及電話號碼。
 - 第二頁：摘要 (中文以 500 字為限)，以一至五個加註中英對照之關鍵詞 (key words)。第三頁之後：本文、誌謝、文獻、圖表及英文摘要 (300 字)。
- 七、中文稿應採用方格稿紙正楷從左到右橫寫；英文部份，一律用 A4 大小之紙以打字機繕打 (或電腦打字)，行間距離為兩空格 (double space)。中文稿之英文名及括弧內之英文對照，除專有名詞之第一字母及每句第一字母應大寫外，其餘一律小寫。
- 八、英文名詞如細菌名及藥物名稱等，於文中第一次出現時應用全名，並用括弧附註縮寫簡稱或學名，後文中再出現同一名稱時，應用縮寫簡稱。
- 九、除標題及圖號碼外，凡數字皆應以阿拉伯數字書寫。度量衡單位應使用國際單位系統符號，如 cm、mm、 μm 、L、dL、mL、 μL 、kg、g、mg、 μg 、ng、kcal、 $^{\circ}\text{C}$ 、% 等。
- 十、小數點之標示，除統計數值 p 值以小數點下三位表示，其他數值均以小數點下一位來呈現。
- 十一、表格 (tables) 及插圖 (illustrations)：
 - (1) 如有資料源自其他作者，須列出參考文獻。
 - (2) 每一圖表均在文中以鉛筆註記適當排印位置。
 - (3) 插圖說明：每一插圖須有完整的標題及說明。
- 十二、參考文獻按照引用之先後順序排列，在本文引用時，以阿拉伯數字括弧表示於引用處之後，如 [5]。原著之參考文獻以二十五篇以內為原則，其餘稿件之參考文獻則以十篇以內為原則。
- 十三、參考文獻之書寫方式：作者為三名或三名以內全部列出，四名或四名以上時只列出前三名，其後加「等」或「et al」，英文姓名僅 last name 需全字母呈現，姓名其他部份用第一字母縮寫，且不加點不空格；起迄頁數重複部份不重寫；如 105 至 108 頁寫成「105-8」。
 - (1) 期刊——作者：篇名。期刊名稱出版年代；卷數：起迄頁數。(英文篇名僅首字第一個字母大寫)
 - (2) 書籍——作者：篇名。In：編者姓名，eds. 書名。版次 ed. 出版地：出版商。出版年代：起迄頁數。(英文書名除介係詞外，每一字的第一個字母大寫)
 - (3) 網路——作者、(西元年、月、日)、主要題目、網站名稱、摘自網址。
- 範例：
 1. 王登鶴, 王震宇, 陳淑近等: 疥瘡。感控雜誌 2016;26:13-20。
(註：院內感染控制通訊 1~3 卷，請特別註明期數。例如 1993;3(3):1-5。
 2. 行政院衛生署：臺灣地區流行性感冒病毒之簡介。疫情報導 1995;11:240-5。
 3. 盧光舜：消毒學 (第二版)。台北：南山堂出版社。1985:76-82。
 4. 行政院衛生署 (1999, 9 月 29 日)。心理衛生問題的災後處置策略：急性階段。台灣衛生網路。
摘自 <http://www.doh.gov.tw/focus/921/88092906/html>。
 5. Rhoades ER, Ringrose R, Mohr JA, et al: Contamination of ultrasonic nebulization equipment with Gram-negative bacteria. Arch Intern Med 1971;127:228-32.
 6. Benenson AS: Control of Communicable Disease in Man. 5th ed. Washington, DC: American Public Health Association. 1990:235-8.
 7. Barry AL, Thornsberry C: Susceptibility tests: diffusion test procedures. In: Lennette EH, Balows A, Hausler WJ Jr, Shadomy HJ, eds. Manual of Clinical Microbiology. 4th.ed. Washington, DC: American Society for Microbiology. 1985: 978-87.
 8. Yang K P, Simms LM, & Yin J C (1999, August 3). Factors influencing nursingsensitive outcomes in Taiwanese nursing homes. Online Journal of Issues in Nursing. Available http://www.nursingworld.org/ojin/tpc7/tpc7_5.htm
- 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

本期內容皆收錄兩篇原著、綜論及國內、外新知。兩篇原著中，原著主題一「異硫氰酸酯和螯合劑合併使用於清除化學誘導細菌持久細胞的評估」，細菌抗藥性為公共衛生重要議題，本篇計畫透過合併螯合劑提高異硫氰酸酯類藥物的抗菌效果，此篇使用綠膿桿菌為標準菌株進行一系列嚴謹實驗，並以清晰圖、表呈現實驗結果，值得對實驗室研究有興趣者深入閱讀。原著主題二「醫學中心介入並成功阻斷某長照機構嚴重特殊傳染性肺炎群聚感染處理」，2021年台灣COVID-19疫情肆虐，醫學中心擔負維護社區醫療責任，本篇藉由醫療團隊快速進駐長照機構檢測病毒核酸檢驗、協助機構分艙分流，包含：確診者轉院治療及無症狀和輕症工作人員安置防疫旅館及檢疫所等感染管制介入措施。讓此群聚事件感染率下降並於第十五日終止。

兩篇綜論中，第一篇主題「結核病治療新知：短程治療簡介」，結核病是全球重要公共衛生問題，對人類造成嚴重的罹病率和死亡。短程治療可改善病人藥囑遵從率，以提升結核病人完治率。作者將結核病治療從標準結核病治療、短程治療的優勢，及敏感性與抗藥性結核病之短程治療，其回顧現今重要的治療文獻，重點式統整與說明，讓讀者快速獲得重要治療新知。第二篇主題「COVID-19疫情下呼吸治療的感染管制與預防」，探討COVID-19疫情對呼吸治療的改變與影響，其中，濕化高流量氧氣治療和氣管插管成為重要的治療方法。為降低感染風險也調整呼吸器選擇和使用，並重視設備的清潔和消毒。醫院持續導入呼吸器組合式照護措施並提高醫護人員教育訓練等。

兩篇新知分別為「需要更多關注的議題：中國大陸引起菌尿症的熱帶念珠菌對氟康唑 (fluconazole) 具高抗藥性」。新知 2「介紹檢測潛在結核感染的第四代 QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) 的干擾素 γ 釋放試驗 (IGRA)」

期望本期收錄之文章，能帶給讀者在研究與臨床實務上有所助益。

感染控制雜誌

Infection Control Journal

雙月刊

編者：衛生福利部疾病管制署、社團法人台灣感染管制學會

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

總編輯：盛望徽

副總編輯：黃高彬、黃玉成

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

本期編輯醫院：高雄榮民總醫院

本期執行編輯：蔡宏津、柯金美

專責編輯：張欣薇

出版機關：衛生福利部疾病管制署、社團法人台灣感染管制學會

地址：臺北市中正區林森南路6號、
臺北市中正區忠孝西路一段50號12樓之5

電話：02-23959825、02-23224683

網址：www.cdc.gov.tw、www.nics.gov.tw

出版年月：2024年4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