ISSN：1727-3269
DOI：10.6526/ICJ

感染控制雜誌

雙月刊 第30卷 第1期 中華民國109年2月

Infection Control Journal

ICJ

衛生福利部疾病管制署・社團法人台灣感染管制學會

Centers for Disease Control, Taiwan

Infection Control Society of Taiwan

ISSN:1727-3269

本期內容

原著

某醫學中心護理部安全針具使用成效之探討……簡杏津等…… 1

運用生物螢光反應檢測法稽核醫院環境清潔之成果……吳宛靜等……10

抽痰設備與亞急性呼吸照護病房醫療照護相關感染相關性初探……張蕙蘭等……21

運用管制圖分析某醫院 11 年間醫療照護相關的金黃色葡萄球菌血流感染……張育菁等……33

綜論

台灣兒童肺炎黴漿菌感染暨抗藥性現況及治療建議……林明儒等……43

專欄

類病毒顆粒平台技術對人用病毒疫苗發展之影響‥劉家齊……49

2019 年致病性黴菌研討會紀實 (2019 Symposium of Medical Mycology) ……林晉玄等……54

國內外新知

中央靜脈導管相關血流感染中葡萄球菌對氯己定的感受性……63

讀者園地

2019 年全球感染控制會議 (international conference on prevention and infection control, ICPIC) 及 WHO 感控的新策略 ……65

編者的話……71

版權頁……封底

某醫學中心護理部安全針具使用成效之探討

簡杏津[1]　黃惠美[1,2]　施玥羽[2]

臺中榮民總醫院　[1]護理部　[2]感管中心

國家政策推動醫療機構提供安全針具，期提升醫療執業場所的安全。本研究旨在探討中部某醫學中心護理部推動安全針具的成效、問題及護理人員扎傷的趨勢。研究方法採實地訪查及扎傷案例分析收集資料。結果發現 40 個護理單位，醫院所提供的安全針具共有 12 類 29 種規格，除安全空針外，其它均已使用院方提供之安全針具。統計 2013 年至 2017 年護理人員扎傷的發生率由 2.6% 降至 1.7%，一般針具扎傷由 35 件降至 18 件，安全針具扎傷由 3 件增加至 11 件，但發現開刀房及照護躁動病人時發生針扎事件無明顯改善。結果分析：推動安全針具確實可以降低扎傷事件發生，但因伴隨安全針具使用量的增加，更應落實在實務操作性的教育訓練，才能真正有效減少扎傷事件發生。（**感控雜誌 2020:30:1-9**）

關鍵詞： 安全針具、針扎、職業安全

前　言

臺灣是 B、C 型肝炎高盛行率的國家，若醫護人員發生扎傷感染肝炎、愛滋病毒、梅毒等的風險增加，對同仁的造成健康威脅及對醫院會增加醫療成本的支出[1,2]。美國疾病管制和預防中心 (Centers for Disease Control, CDC) 在 2000 年 3 月估計，醫院中 62~88% 的扎傷是可以透過使用安全的醫療設備來預防[3]。臺灣在 2011 年 12 月 5 日立法院三讀通過醫療法第五十六條及第一零一條修正案，規範 2017 年醫療機構對於所屬

民國 108 年 2 月 18 日受理
民國 108 年 4 月 9 日修正
民國 108 年 12 月 18 日接受刊載

通訊作者：黃惠美
通訊地址：40705台中市西屯區臺灣大道四段1650號
連絡電話：(04) 23592525轉6090

DOI: 10.6526/ICJ.202002_30(1).0001

醫事人員執行直接接觸病人體液或血液之醫療處置時，應全面提供安全針具[4]。2012 年衛生福利部疾病管制署也將使用安全針具列入醫院評鑑及感染管制查核項目中，讓醫院主管重視安全針具的推動，以降低醫療人員職業傷害，改善職場安全[5-8]。而楊等 2013 年的研究調查發現，醫院使用安全針具最多的單位為：急診 (64.3%)、加護病房 (60.7%)、手術室 (51.5%)，其次為高風險醫療單位，如：感染科病房、透析病房和具有血液傳染者，與國家政策相符；但也指出兒科病房、牙醫及中醫等推動安全針具有困難，建議相關單位對政策目標應釐清及調整[9]。

醫療人員在工作中遭遇到扎傷是很常見職業災害，而扎傷定義係指執行醫療相關職務時受到針頭或其他尖銳物，如刀片、縫合針、玻璃瓶碎片等穿刺、切割或刮傷而導致黏膜或皮膚之穿透[10]。根據勞動部勞動及職業安全衛生研究所針扎防護通報系統 (Exposure Prevention Information Network, EPINet)，其通報內容包含針頭及銳物扎傷，統計發現，2004 至 2016 年累積事件達 18,291 件，護理人員 9,556 人，佔了 52.26%，職別是護理人員之發生情境以在「治療過程中某項步驟」佔 14.62% 最多，其次是「使用後處理前」佔 14.21%，種類則以空心針頭佔 77.37% 最多；而 2012 年開始推動安全針具，扎傷通報件數由 2012 年的 2,998 件降至 2016 年的 2,066 件[11]。2004 年至 2009 年臺灣 EPINet 針扎防護通報系統資料顯示，造成醫療人員針扎的尖銳物品中，有 3.3% 是具有「安全設計」裝置的醫療器材[2]，美國 EPINet 通報系統指出 2007 年引起扎傷的物品中仍有 37.4% 為安全針具[12]，因此研究顯示使用安全針具無法有效減少全部扎傷發生[8,13]。

林 (2013) 等在檢驗採血使用安全針具，發現除可減少採血後再分裝試管的困擾，也增加醫檢師採血的自信心，且病人反應採血的疼痛有減少，故支持採血流程使用安全針具[14]。張等指出由病房種子負責安全針具教育訓練，結果顯示護理人員在對安全針具的認知及使用率增加，但無法有效降低扎傷發生[8]。吳等執行專案改善結果發現扎傷由 0.33% 降到 0.20%，其改善對策有宣導、將安全設備納入標準作業規範、舉辦尖銳物扎傷防治知能與新針具回覆示教訓練和每月尖銳物扎傷事件分享等[15]。文獻指出使用安全針具要有效降低扎傷，需有改善方案，包含政策擬定、定期教育訓練和針扎案件檢討[16-18]。

綜觀國內外文獻顯示安全針具無法預防全部扎傷事件，需配合政策宣導、實際教導方能提升預防扎傷發生[6-8,13,15-18]。本研究旨在探討中部某醫學中心護理部推動安全針具的成效、問題及同仁扎傷趨勢。

材料與方法

本院為醫學中心於 2009 年開始導入安全留置針使用，配合國家政策於 2011 年持續提供其他安全針具使用，到 2017 年已提供了 12 類 29 種規格的安全針具。本研究採實地訪查護理部使用安全針具情形及針對護理人員被扎傷個案，進行資料收集及分析。依據醫療法規範「執行直接接觸病人體液或血液之醫療處置」及健保署給付的 4 大類安全針具包含有安全性靜脈導管 (Safety catheter)、無針式注射用連接頭及延長管 (Safety T-connector)、精密輸液套 (免針頭加藥) (Safety volume meteric administration set) 及安全空針 (Safety Syringe)，本院安全空針為回縮式空針，及特殊醫材的給付項目等進行調查，於 2017 年 6 月普查 40 個護理單位使用安全針具狀況，並統計分析 2013 年至 2017 年護理人員扎傷個案共 175 件，其發生扎傷過程、針具使用種類及原因分析。

結　果

一、安全針具使用調查

2017 年 6 月本院提供安全針具包含安全性靜脈導管類、無針式注射用連接頭及延長管類、精密輸液套 (免針頭加藥) 類、安全回縮式空針類及特殊醫材等共有 12 類，調查結果顯示 40 個護理單位除安全回縮式空針 (n = 20，50.0%) 外，其餘針具均已更換為安全針具詳見表一。另特殊醫材規範「執行直接接觸病人體液或血液之醫療處置」應使用安全針具，但調查發現有無法配合政策的理由，包含會影響給藥劑量或造成病人不適、法規未明確規範、現行無相關設備等，詳見表二。

二、護理人員扎傷個案分析結果

統計 2013 年至 2017 年護理人員扎傷事件由 38 件數降至 29 件數，扎傷發生率由 2.6% 降為 1.7%，除 2015 年外，護理人員發生扎傷的年資以 < 2 年最高，發生件數 13~19 件，詳見表三，將扎傷事件相關之針具進一步分為一般針具與安全針具進行統計分析，結果顯示使用安全針具發生率較一般針具的扎傷發生率少，詳見表四，一般針具扎傷案件由 35 件數降至 18 件數，但安全針具造成扎傷件數卻逐年有增加情形，由 3 件

表一　護理部安全針具使用調查結果 (N = 40)

項目	安全性靜脈導管		無針式注射用連接頭及延長管		精密輸液套 (免針頭加藥)		安全回縮式空針	
	N	%	N	%	N	%	N	%
使用	40	100.0	40	100.0	40	100.0	20	50.0
未使用	0	0	0	0	0	0	20	50.0

表二　未使用安全針具的理由彙整表

項次	情境說明	理由
1	病人帶回藥物注射提供的針具	非醫療法規範的對象
2	筆型胰島素針、人工生殖用藥	原裝藥劑-未製作成安全針具規格
3	肋膜、心臟抽取積水，需使用長針靜脈導管	安全針具缺乏的規格品項，缺長針
4	使用安全針具影響治療劑量	藥物殘留問題，如放射藥劑同位素
5	使用安全針具，需使用生理食鹽水，沖洗管路	藥物殘留需沖洗管路，對需限水的病人有影響
6	1 毫升安全針具不能換針頭	抽藥後，須更換頭，因針頭會變鈍，增加注射的困難度及病人不適
7	皮膚科執行美容手術時	使用安全胰島素針，無法服貼至皮膚，注射藥物困難
8	甲狀腺超音波細胞學穿刺用專用空針器	安全針具無法卡進持針
9	心導管室的病人置入 A-V Shunt，須置入到動脈血管	執行技術需來回穿刺，無法使用安全留置針
10	胰島素專用空針，針頭與針心無法分離	靜脈注射給藥時，會破壞安全機制
11	洗腎導管	非按壓回縮式啟動機制，不易操作
12	無針式注射用連接頭及延長管	接頭處容易造成病人皮膚壓傷

表三　2013~2017 年本院扎傷件數分析

單位	項目/年	次數	2013	2014	2015	2016	2017
護理部	護理人員數	n	1,449	1,560	1,532	1,547	1,719
	扎傷件數	n	38	36	36	36	29
	扎傷發生率		2.6%	2.3%	2.3%	2.3%	1.7%
	年資 < 2 年	n	19	14	13	15	13
	年資 2~5 年	n	11	12	16	11	5
	年資 >=5 年	n	8	10	7	10	11

表四　2013~2017 年護理部不同針具扎傷發生率

		一般針具		安全針具	
Year	護理人員數	扎傷人數	發生率	扎傷人數	發生率
		n	%	n	%
2013	1,440	35	2.42	3	0.21
2014	1,560	33	2.12	3	0.19
2015	1,532	32	2.09	4	0.26
2016	1,547	30	1.94	6	0.39
2017	1,719	18	1.05	11	0.64
總計	7,807	148	1.90	27	0.35

數增加至 11 件數，案例發現使用安全針具造成扎傷原因有病人躁動、不熟悉操作方式、未啟動安全裝置及未依規範操作和使用後須分裝到其它試管等，詳見表五。另發現因病人躁動發生的扎傷事件及開刀房的扎傷事件，均無明顯改善，詳見表六。

討　論

本研究在實地訪查中發現護理病房能配合使用安全針具政策的原因是醫院感管政策推動時，護理部的感管小組接獲政策訊息，藉由單位感管種子協助宣導及了解同仁使用的困難並協助改善，透過溝通及解決問題，讓同仁在了解政策後能全力配合。護理部從 2014 年起每年均舉辦護理人員種子安全針具教育訓練課程，再由種子回單位執行教育訓練，課程內容包含近期醫院提供新的安全針具的實際操作及說明、單位使用安全針具的問題改善方法及扎傷事件案例的說明及預防措施等，統計本院護理部 2013 年到 2017 年每年接受訓練護理人員達成率均在 99.5~99.8%，是護理部扎傷事件能由 2013 年 2.6% 降至 2017 年的 1.7% 最主要原因。在配合安全針具使用的同時也發現了困難點並提出改進措施為 (1) 每種安全針具的啟動方式均不同，需有妥善的立即教育訓練，提昇同仁使用安全的熟悉度，這與張等及楊等的建議相同[8,13]；(2) 另若工作場所同時使用多種安全針具或合併使用一般針具，臨床人員在使用過程須思考安全裝置啟動方式，亦容易造成扎傷機會或無意願啟動安全裝置的困境，如：醫療法規範「執行直接接觸病人體液或血液之醫療處置」應提供安全針具，當院方判斷執行藥劑加入輸液套，非直接接觸病人體液或血液，故無法提供安全針

表五　安全針具扎傷原因分析

原因分析/年	次數	2013	2014	2015	2016	2017
病人躁動	n	0	1	1	2	3
不熟悉操作/未正確啟動安全裝置	n	3	2	3	2	6
未依規範操作	n	0	0	0	2	1
使用中需分裝試管	n	0	0	0	0	1
總計件數	n	3	3	4	6	11

表六　護理部特殊情境扎傷件數統計

項目/年	次數	2013	2014	2015	2016	2017
OR 縫針	n	5	3	4	6	11
筆型胰島素針頭	n	0	4	2	6	2
病人躁動	n	0	3	2	3	4

具使用，導致護理工作車需同時準備安全空針及一般空針，護理師在執行給藥醫囑時，須依規範選擇針具使用，訪談護理人員表示使用針具時須先選擇針具種類、又需考量操作方式等，降低同仁使用意願，這與張等及楊等的建議相同[8,13]；(3) 同仁反應使用無針式注射用連接頭及延長管接頭處，容易造成病人皮膚壓傷，特別是有水腫或循環不佳的病人，有待同仁在照護過程運用巧思，維護病人皮膚之完整性，方能增加同仁使用意願。(4) 另，同仁發現藥局提供的藥品劑型已有安全啟動設計，但未經教育訓練不知該如何執行給藥，反映給藥學部時，提供操作步驟，若仍不清楚給藥方式，則由藥師協助處理，提升給藥過程的安全。(5) 筆型胰島素針頭扎傷事件有明顯增加的狀況，研究指出卸除筆型胰島素針頭遭扎傷比例高出一般空針的 6 倍[19]，因此本院已於 2019 年推動安全型筆型胰島素針頭供醫療人員使用，減少扎傷同仁事件，將持續追蹤成效；由於醫療法規範安全針具的使用對象為醫療人員，但病人在家中使用的針具，護理人員會衛教裝在厚的寶特瓶再拿回醫院處理，主要是避免社區民眾或清潔人員被扎傷，但病人或家屬經常裝在塑膠袋送回醫院，導致護理人員或清潔人員扎傷，因此居家病人能否提供安全針具使用，值得相關單位思考，這與文獻建議類似[20]。

安全針具扎傷案件有逐年增加現象，但因未能獲知護理人員在使用一般針具與安全針具確實的穿刺數量，故無法呈現一般針具與安全針具在預防扎傷上的差異，是本研究的限制；但分析扎傷原因有病人躁動、同仁不熟悉操作/未正確啟動安全裝置及未依規範操作等，故建議教育訓練內容，應增加病人躁動模擬情境訓練，提醒同仁照護躁動病人，應尋求協助，避免單獨執行醫療行為，提升同仁應變能力等；且製作安全針具操作步驟圖，讓同仁能方便參閱或供種子教官指導新進人員安全針具使用，避免錯誤操作安全啟動裝置，方能有效降低扎傷情形 [7,8,15] 。

至於開刀房的扎傷事件每年約 3~6 件，分析原因為護理部每年舉辦護理人員種子安全針具教育訓練課程內容，無法符合開刀房的情境，因此 2017 年與開刀房護理長及資深同仁共同瞭解開刀房常見的扎傷問題後，設計符合單位特性之情境進行演練，其效益持續追蹤中；另也納入跨團隊的參與，如：醫師、麻醉人員等；而開刀房仍有許多尖銳器械並無安全裝置，故要預防扎傷仍有賴同仁對預防尖銳器械及處理知識及態度的提升。

接著訪查過程同仁反映擔心安全空針的殘餘量較一般空針為多，經與廠商確認安全空針的殘餘量並未高於一般空針的殘餘量，如規格 1 ml 的安全空針殘餘量為 0.02 ml 更較一般空針殘餘量 0.07 ml 少，其它規格之安全與一般空針的殘餘量皆相同，提

供同仁參考，讓同仁能安心使用。另洗腎室護理人員表示現行使用的安全針具，在移除注射針時，須一手協助病人加壓止血，而另一手須將移除針具再啟動安全閥，導致護理人員不易啟動安全裝置且造成病人移針的不適，經討論建議其應符合美國職業安全與健康管理局 (Occupational Safety and Health Administration, OHSA) 對安全針具的設計的規範，可回縮式裝置，能簡易單手操作[14]。

結　語

根據陳 2011 年的研究，EPINet 資料統計臺灣 2004~2010 年扎傷後處理，血液檢驗及投藥費用，平均每件需 10,334 元，但扎傷對同仁的精神壓力、其他人力、社會或醫療等無形成本是難以估計的[21]。本院護理人員在使用安全針具後，確實已大幅減少扎傷事件，其成效是有目共睹的！也感謝院方為提升員工安全的執業環境，在醫療工作使用的尖銳物持續推展並提供具適合之安全裝置；而要成功的推動安全針具使用須配合完善的教育訓練，方能有效提升預防扎傷事件的發生，醫療人員遭遇扎傷已屬職業傷害範疇，建議勞工安全衛生室應定期綜整相關扎傷事件資料，進行實地觀察，以專業角度發現同仁使用針具的問題，並提出改善，讓醫護人員能在一個更好的職場環境安全下照護病人，使病人也得到更完善的照護，創造一個雙贏的局面。

誌　謝

本研究承蒙臺中榮民總醫院感染管制中心全員的參與，使此研究得以順利完成，謹此致謝。

參考文獻

1. 蕭淑銖：醫療人員職場安全與健康。醫療品質雜誌 2011;5:4-8。
2. 蕭淑銖、林洺秀、徐儆暉等：針扎與血液體液暴觸監控成效。勞工安全衛生研究季刊 2010;18:430-41。
3. Occupational Safety and Health Administration. Healthcare Wide Hazards Needlestick/Sharps Injuries. Available https://www.osha.gov/SLTC/etools/hospital/hazards/sharps.html
4. 全國法規資料庫 (2018，1 月 24 日)。醫療法。摘自 http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?PCode=L0020021
5. 財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會 (2018，4 月 24 日)。醫院感染管制查核。摘自 http://www.tjcha.org.tw/FrontStage/page.aspx?ID=DBFFA179-4531-434E-884F-A0D6077737D1
6. 黃惠美、黃佩萱、黃駟榮等：使用安全針具臨床實務探討。感控雜誌 2012;22:283-6。
7. 許琦珍、涂雅薰：探討針扎經驗與安全針具推動。志為護理-慈濟護理雜誌 2014;13:14-23。
8. 張靜宜、李淑燕、林利珍等：某醫學中心安全針具推行之成效。中華職業醫學雜誌 2016;23:201-11。
9. 楊漢淙、王美芳、林佩萩：要求醫院「全面提供安全針具」適宜性之商榷－配套不足，徒法不足以自行。醫院雙月刊 2013;46:8-13。
10. 醫療人員安全衛生中心 (2004，11 月 11 日)。針扎和血液、體液暴觸潛在危機。取自 http://www.cott.org.tw/icn/icn5.pdf
11. 中文版 EPINet 針扎防護通報系統 (2017，3 月 20 日)。針扎統計資料。摘自 https://meeting.ilosh.gov.tw/epinet/dlFiles/dlFiles.aspx/針扎統計

資料20170320.pdf

12. Perry J, Ginger-Parker MBA, Jagger J: 2007 Percutaneous Injury Rates. Dentist, 2009;2:0-1. https://www.medicalcenter.virginia.edu/epinet/epinet-2007-rates.pdf
13. Lavoie MC, Verbeek JH, Pahwa M (2014, Mar 9): Devices for preventing percutaneous exposure injuries caused by needles in health care personnel. Cochrane Database Syst Rev. Available https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24610008
14. 林維堂、許家禎：安全針具應用於檢驗採血。台灣醫檢會報 2013;28:134-8。
15. 吳美雯、賴淑媚、莊令吏：降低護理部人員尖銳物扎傷發生率之改善專案。醫療品質雜誌 2017;11:48-56。
16. 陳佳聘、陳瑛瑛：安全針具預防針扎實務。醫療品質雜誌 2012;6:51-5。
17. Green-McKenzie J, McCarthy RB, Shofer FS: Characterisation of occupational blood and body fluid exposures beyond the Needlestick Safety and Prevention Act. Journal of infection prevention 2016;17:226-32.
18. Gabr HM, El-Badry AS, Younis FE: Risk Factors Associated with Needlestick Injuries among Health Care Workers in Menoufia Governorate, Egypt. The international journal of occupational and environmental medicine 2018;2:1156-63.
19. Pellissier G, Miguéres B, Tarantola A, et al: Risk of needlestick injuries by injection pens. Journal of Hospital Infection 2006;63:60-4.
20. Costigliola V, Frid A, Letondeur C, et al: Needlestick injuries in European nurses in diabetes. Diabetes & metabolism 2012;38:9-14.
21. 陳姿吟：台灣醫療人員因針扎所致之直接成本費用推估。臺灣大學護理學研究所學位論文 2011:1-38。

Effect of the use of safety needle

Hsing-Chin Chien[1], Hui-Mei Huang[1,2], Yueh-Ye Shin[2]

[1]Nursing Department, [2]Department of Infection Control, Taichung Veterans General Hospital

As a national policy, the government of Taiwan encourages medical institutions to provide safety needles to improve safety at medical on-sites. The purpose of this study was to investigate the current situations and problems with safety needles and the trend in needlestick injuries in nursing departments in a hospital in central Taiwan. This study collected data from an on-site survey and a needle case analysis. In 40 nursing units, 29 types of safety needles of 12 different categories were used. Except for safety syringes, safety needles were provided by the hospital. According to statistics, from 2013 to 2017, the incidence of paramedic injuries reduced from 2.6% to 1.7%. In general, needle puncture injuries reduced from 35 to 18, while safety needlestick injuries increased from 3 to 11. No significant improvement was observed in needlestick incidences in the operation room and from the care of agitated patients. Analysis of the results showed that the promotion of safety needles could reduce the incidence of needlestick injuries. However, the increased use of safety needles demands more practical education and training to reduce the incidence of needlestick injuries.

Key words: Needlestick, Sharps Injury

運用生物螢光反應檢測法稽核醫院環境清潔之成果

吳宛靜[1] 李佳雯[1] 王梨容[1] 吳怡慧[1] 賴玟君[1] 李奕萱[1] 賴霈妤[1] 柯乃熒[2] 柯文謙[1]

[1]國立成功大學醫學院附設醫院 感染管制中心
[2]國立成功大學醫學院 護理學系

醫院環境清潔為維護病人安全之基石，落實醫院環境清潔可降低照護環境中的微生物與抗藥性菌株，藉此減少醫療照顧相關感染之發生。本院於 2015 年由感染管制中心、總務室環境管理組及護理部共同成立環境清潔管理小組，建立分色管理制度與共同稽核環境清潔成效。2016 年起以 Adenosine triphosphate (ATP) 冷光儀 (ATP luminometer) 進行醫院環境清潔稽核，每月於病房及加護病房常用儀器設備與環境常規進行清潔稽核。2016 年 1 月到 2018 年 12 月間，檢測加護病房區 266 點、一般病房區 216 點，共 482 點。環境清潔及格 (< 200 relative light unit [RLU]) 率由 79.7% 進步至 92.5%，優良 (< 100 RLU) 率由 62.1% 增至 82.9% ($p < 0.001$)。因 2018 年環境清潔採檢結果已達院內自訂之閾值 (90% 為 < 200 RLU)，預計於 2019 年將環境清潔標準下修至 < 100 RLU，故針對 ATP 檢測數據 > 100 RLU 之採檢點作為異常進行分析改善，而異常率較高的採檢點依序為檢體運送條碼機器 (62.5%)，其次為護理站護理鈴 (61.5%)、抽痰流量表 (56.3%)、加護工作檯面 (40%)、動脈血液氣體分析儀 (35.7%)、監視器面板 (32.5%)、呼吸器 (30.4%)、氧氣流量表 (24.4%) 與床欄 (17%)。由此研究結果得出不易清潔點多為易沾染體液血液之設備與環境，及抽痰流量表及氧氣設備，此類設備多具滾輪或齒輪溝槽，易為清潔死角。藉此稽核可立即回饋環管員，相互討論改善清潔方式，互助合作提升工作效能。（**感控雜誌 2020:30:10-20**）

關鍵詞： ATP 生物冷光儀、醫院環境清潔、外部稽核

民國 107 年 12 月 31 日受理
民國 108 年 4 月 29 日修正
民國 108 年 12 月 18 日接受刊載

通訊作者：柯乃熒、柯文謙
通訊地址：台南市北區勝利路138號
連絡電話：(06) 2353535轉2545

DOI: 10.6526/ICJ.202002_30(1).0002

前　言

特定病原體能在環境長時間存活，如諾羅病毒 (*Norovirus*)、困難梭狀桿菌 (*Clostridium difficile*) 及鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter spp.*) 等，造成醫療環境汙染，汙染程度與工作人員或病人使用頻率程度有關。醫院環境清潔為維護病人安全之基石，落實醫院環境清潔可降低環境微生物與抗藥性菌株，減少醫療照顧相關感染[1,2]。

為有效控管醫療環境清潔品質，需對環境清潔步驟與結果進行各類檢視，提供量化及可見數據；常見稽核方式為目視觀察評量法 (visual assessment)、ATP 生物冷光反應檢測法 (adenosine triphosphate bioluminescence assay)、螢光標示檢測法 (fluorescent marker)、總菌落數法 (aerobic colony count, ACC) 或環境微生物鑑定 (environmental culture) [3]，將稽核成果數據化，回饋環境清潔人員，可提高清潔效率[4]。

許多文獻用 ATP 生物冷光反應檢測法進行醫院環境清潔評估，用 ATP 冷光儀進行醫療環境檢測之方法尚未標準化，環境與儀器表面檢測數字須低於多少，才能防止醫療照顧相關感染菌散播[4]。2011 年 Mulvey 等人探討環境 ATP 生物冷光反應檢測法與微生物培養鑑定，兩者進行比較。依Hygiena® (International Ltd, Watford, UK) 使用說明，ATP 生物冷光檢測儀檢出 100 relative light unit (RLU，相對吸光值) 採檢結果，接近培養檢出微生物 2.5 菌落形成單位 (Colony-forming unit, CFU)/平方公分；經良好清潔表面檢驗數值為 < 250 RLU，而清潔不良表面則產生 > 1000 RLU 檢驗值[5]。

ATP 生物冷光反應檢測法因儀器系統及發光計類型不同，檢驗數據合格判定無共同標準，需依各儀器廠商建議進行判讀。Omidbakhsh 等學者比較 Kikkoman Lumitester PD-20、EnSURE Hygiene Meter-ATP-205、Clean-Trace NG Luminometer UNG2-3M 及 Charm novaLUM 等四款常用 ATP 冷光儀，結果顯示四組儀器 ATP 數據與金黃色葡萄球菌數目，皆有明顯正相關，尤其是 Hygiene Meter-ATP-205 最敏感，能檢測出金黃色葡萄球菌量為 240 菌落形成單位；3M Clean-Trace NG Luminometer 能檢驗出低濃度 ATP (10^{-11} molarity，克分子濃度) [6]。

Yu-Shan Huang 等學者針對目視檢查、細菌培養和 ATP 生物冷光反應法進行測定，發現細菌培養菌落數和 ATP 生物冷光反應法檢驗數值，兩者有相關性。對於醫院清潔度評估，ATP 生物冷光反應法比視覺檢查，被認為有更好敏感性[7]。

醫療或食品行業環境檢測結果，可容忍檢驗值範圍不一，自 1 RLU 到 1,000 RLU 不等；不同儀器建議標準迴異，在 3M Clean-Trace NG

Luminometer 檢驗值 < 500 RLU 認為是乾淨，可用 < 250 RLU 為監控閾值 [8]。Alfa 等學者則建議內視鏡檢測閾值為 < 200 RLU [9]。至於醫療機構環境潔淨度，容忍範圍為 10~100 平方公分檢出 25~500 RLU [10]。

提高醫院環境清潔關鍵因素，可包括員工教育和培訓、清潔專業培訓、良好客觀稽核回饋、主管與一線同仁間尊重與合作[11]。為確保醫院環境清潔一致性及適切性，本院於 2015 年成立「醫院環境清潔管理小組」，成員為感染管制中心代表、總務室環境管理組組長、護理部環境管理員業管護理長、外包清潔公司代表。經小組成員討論後，為落實監測環境清潔管理員 (以下簡稱環管員) 工作成效，於 2016年 1 月起採用 ATP 生物冷光反應檢測法，進行醫院環境清潔外部稽核。

材料與方法

研究時間與對象

台灣南部某醫學中心進行環境清潔稽核，介入時間為 2016 年 1 月至 2018 年 12 月。該院稽核期間有 1,342 床急性病床，其中成人加護病床 106 床 (含四個內科加護病房 54 床和四個外科加護病房 52 床)，其餘一般病床 1,236 床。

研究設計

採縱貫性研究 (longitudinal study) 方式，針對 2016 年介入 ATP 生物冷光儀進行醫院環境清潔之稽核，於 2016~2018 年觀察及蒐集環境稽核資料並立即給予回饋，藉此比較冷光儀稽核與回饋介入前後醫院環境與常用儀器設備之清潔成效。

研究步驟及資料收集

加護病房每半年監測一次，一般病房每年監測一次。每次進行 2 點高風險區 (病人區)、1 點低風險區 (照護區) 抽驗；若加護病房大於 10 床，則進行 3 點高風險區、2 點低風險區抽驗。高風險區、低風險區判定參考疾病管制署「醫療機構環境清潔感染管制措施指引」內環境染染風險區域評分進行判定，於本院依「被汙染機率」、「可能暴露程度」及手部衛生五時機之病人區概念進行分類。每年 3、6、9、12 月依病房樓層進行排序檢測，病房抽檢當日上午出院床位，待環管員執行終期消毒後採檢。依本院 ATP 採檢查核表規範之採檢部位，依序進行採樣；高風險區採集床欄、床旁遙控器、呼吸器、氧氣流量表、抽痰流量表、監視器面板、點滴架、病人用護理鈴、加護工作台面、工作台磅秤、電視遙控器、病人用床旁桌、病室電話、病房或浴廁門把、灌食點滴、靜脈輸液點滴幫浦面板等位置。

當日上午 8 點前環管員會執行低風險區環境清潔，於人員清潔後採集尚未使用之環境物品，如護理站電

話、公用電腦、公用滑鼠、護理站護理鈴、飲水機按鍵、工作車台面、工作車條碼掃描器、治療室檯面、點滴櫃把手、檢體採檢及傳送條碼掃描器、血氧濃度測試儀、血液氣體分析儀、公用尿布磅秤、病人床上磅秤、急救車檯面、電擊器操作面板、加護病房病人工作檯面、氣送系統操作面板、病人移床用滑板等處。

感染管制師與感染管制醫檢師於環管員執行終期消毒至少 30 分鐘後，進行檢驗，以 Hygiena-System SURE Plus ATP (Hygiena® International Ltd, Watford) 冷光儀進行測試，用 Ultrasnap 採檢棒於採集點隨機 10 公分×10 公分的環境表面，進行塗佈法劃拭；依廠商規範操作步驟將採檢棒均勻搖晃後，置入 ATP 檢測儀進行判讀。所得數值做以下判讀：< 100 RLU 為優良，100~200 RLU 為需加強，> 200 RLU 為不及格[5]。研究資料以 SPSS 22.0 軟體進行描述性統計、卡方檢定、變異數分析、t-test 等分析，p 值 < 0.05 視為統計有意義差別。

研究結果

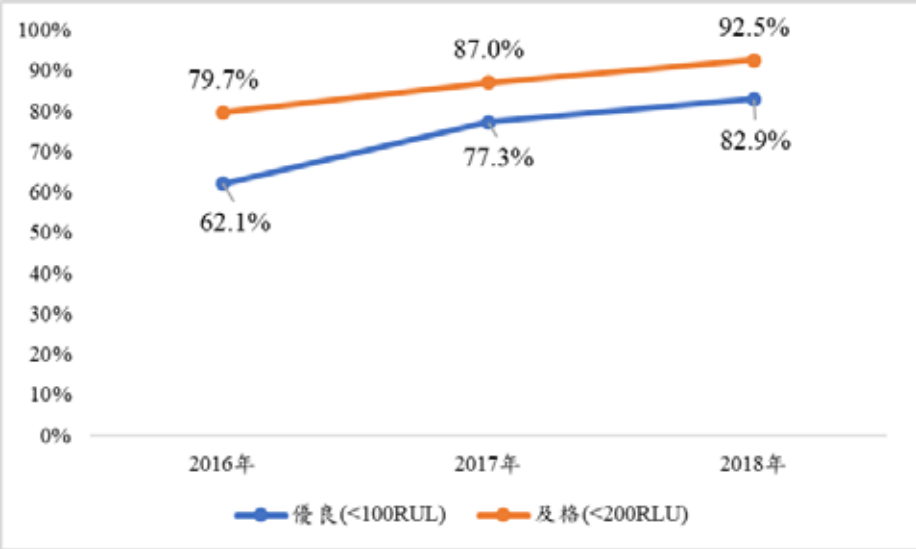
2016 年 1 月至 2018 年 12 月，ATP 冷光儀於進行清潔後檢測，加護病房區執行 266 點採檢，一般病房區 216 點採檢，共 482 點。年度採檢樣本數分別為 2016 年 182 點、2017 年 154 點及 2018 年 146 點。環境清潔及格率 (RLU < 200) 由 2016 年 79.7% 進步至 2018 年92.5%，優良率 (RLU < 100) 62.1% 增至 82.9% ($p < 0.001$) (表一) (圖一)。

高風險區 (150 點，87.2%) 與低風險區 (264 點，85.2%) 檢測及格率，無明顯差異 ($p = 0.302$)；加護病房區 (236 點，88.7%) 與一般病房區 (178 點，82.4%) 及格率亦無明顯差異 ($p = 0.104$) (表二) 。

環境檢驗數值最高檢驗點為血液氣體分析儀，高達 7,655 RLU，其次抽痰流量表、氧氣流量表、監視器面板 (圖二)。於此 ATP 回饋介入後檢驗值大於 2,500 RLU 之採檢點，從 2016 年之 3.84% (7 筆) 降至 2017 年 2.60% (4 筆)、2018 年 0.7% (1 筆)，且於 2017 年下半年起已無出現抽痰

表一　三年研究期間 ATP 採檢點與檢驗結果

年度, 採檢點總數	及格				及格	不及格 (> 200 RLU)	
	優良 (< 100 RLU)		需加強 (101~200 RLU)				
	採檢點	比率	採檢點	比率	比率	採檢點	比率
2016, 182	113	62.1%	32	17.6%	79.7%	37	20.3%
2017, 154	119	77.3%	15	9.7%	87.0%	20	13.0%
2018, 146	121	82.9%	14	9.6%	92.5%	11	7.5%



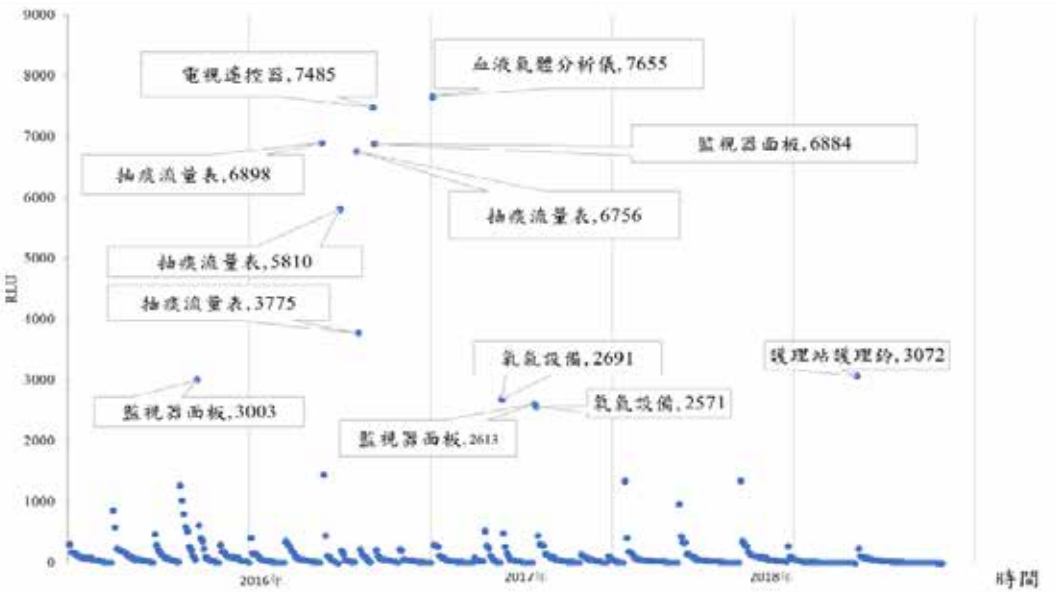
圖一　ATP 環境清潔檢測及格率與優良率

表二　高低風險區與不同病房區 ATP 檢測結果分類與比率

年度, 採檢點總數	及格				及格	不及格		
	優良 (< 100 RLU)		需加強 (101~200 RLU)			(> 200 RLU)		
	採檢點	比率	採檢點	比率	比率	採檢點	比率	p 值
低風險區 (照護區)	123	71.5%	27	15.7%	87.2%	22	12.8%	0.302
高風險區 (病人區)	230	74.2%	34	12.7%	85.2%	46	14.8%	
加護病房區	204	76.7%	32	12.0%	88.7%	30	11.3%	0.104
一般病房區	149	69.0%	29	13.4%	82.4%	38	17.6%	

流量表、氧氣流量表、監視器面板等採檢點異常。

本院 2016~2018 年先以 > 200 RLU 視為環境清潔不及格，2018 年已達院內自訂閾值及格率 > 90%，2019 年預計將及格標準調整為 < 100 RLU。故把 > 100 RLU 的 129 個採檢點為改善重點，佔檢驗 26.7%。不及格比率高前 9 名為檢體採檢條碼機器 (62.5%)，其次護理站護理鈴 (61.5%)、抽痰流量表 (56.3%)、加護工作臺面 (40.0%)、動脈血液氣體分析儀 (35.7%)、監視器面板 (32.5%)、呼吸器 (30.4%)、氧氣流量表 (24.4%) 與床欄 (17%)，其餘儀器與環境品項不及格筆數僅單一筆，不細項說明 (表三、圖三)。針對全部之 482 點環境及儀器之採檢點數據進行分析，



圖二　2016~2018 年 ATP 檢驗數值分佈與檢驗值大於 2,500 RLU 之採檢點

表三　常見檢驗數值異常 (含不及格及需加強) 之採檢點

採檢點	採檢總數	異常筆數	異常比率	不及格 (>200 RLU)	不及格率	需加強 (101-200 RLU)	需加強率
檢體採檢條碼機器	8	5	62.5%	1	12.5%	4	50.0%
護理站護理鈴	13	8	61.5%	4	30.8%	4	30.8%
抽痰流量表	32	18	56.3%	12	37.5%	6	18.8%
加護工作台面	15	6	40.0%	4	26.7%	2	13.3%
動脈血液氣體分析儀	14	5	35.7%	3	21.4%	2	14.3%
監視器面板	40	13	32.5%	6	15.0%	7	17.5%
呼吸器	23	7	30.4%	4	17.4%	3	13.0%
氧氣流量表	41	10	24.4%	7	17.1%	3	7.3%
床欄	47	8	17.0%	4	8.5%	4	8.5%

血液氣體分析儀　檢體採檢條碼機　抽痰流量表　氧氣流量表　護理站護理鈴

圖三　常見檢驗數值異常 (含不及格及需加強) 之醫療儀器

58.7% 採檢點數據 0~50 RLU，< 100 RLU 檢驗數據 73.2%，> 300 RLU 佔 8.5% (表四)。

於分年度之採檢樣本分析，清潔及格之採檢百分比由 2016 年 79.7% 逐年進步 2017 年 87.2% 與 2018 年 92.5%，ATP 採檢數值 > 300 比率由 2016 年的 13.19% 降至 2018 年的 4.79% (表五)。

結語與討論

此次研究發現 ATP 冷光儀進行環境清潔後稽核，反映醫療設備或環境是否被妥善清潔。藉此可找出不易清潔處，多為易沾染體液血液設備與環境，如檢體掃描條碼機、護理站護理鈴、抽痰流量表、加護病房工作檯面、動脈血液氣體分析儀、生理監視器面板、呼吸器、或氧氣流量表與床欄。此類設備多具有滾輪、齒輪溝槽、按鍵與機關，成為清潔死角。這些檢驗數值異常點，於檢驗當下回饋環管員，立即重新針對異常點進行清潔，並且通知環境清潔小組主管群組，直接改善清潔方式，提升工作效能；這些檢驗資料也有利環境清潔管理小組，對環管員後續教育與稽核重

表四　ATP 檢驗值分類與比率

檢驗結果分類	檢驗數值, RLU	檢驗數	百分比	累計百分比
及格	< 50	283	58.7%	58.7%
	51~100	70	14.5%	73.2%
	101~150	45	9.3%	82.6%
	151~200	16	3.3%	85.9%
不及格	201~250	12	2.5%	88.4%
	251~300	15	3.1%	91.5%
	> 300	41	8.5%	100.0%

表五　分年度 ATP 檢驗值分類與比率

檢驗結果分類	檢驗數值, RLU	2016 年 (n = 182)	百分比	2017 年 (n = 154)	百分比	2018 年 (n = 146)	百分比
及格	< 50	78	42.86%	99	64.29%	106	72.60%
	51~100	35	19.23%	20	12.99%	15	10.27%
	101~150	20	10.99%	12	7.79%	13	8.90%
	151~200	12	6.59%	3	1.95%	1	0.68%
不及格	201~250	9	4.95%	2	1.30%	1	0.68%
	251~300	4	2.20%	8	5.19%	3	2.05%
	> 300	24	13.19%	10	6.49%	7	4.79%

點參考。實務上本院環管員常主動希望稽核難清潔設備，瞭解自己工作清潔成效。然而，運用 ATP 冷光儀或細菌培養作為環境清潔稽核，將耗費相當成本與人力，難成為常規檢測。

本研究設計上有些限制，包括環管員霍桑效應、或清潔液殘留對 ATP 檢驗數據的影響。ATP 生物冷光反應法和傳統微生物培養，兩種方式皆可有效評估清潔成效；但低菌落數、不同廠牌 ATP 冷光反應檢測管、不同細菌環境存活時間、殘餘環境表面消毒劑、不同材質物體表面、過冷之溫度，皆影響 ATP 檢驗值[6,8,12]。須搭配其他稽核方法，如螢光燈檢驗進行不預警清床後抽測。ATP 生物冷光檢測時無法確定細菌是否存活，ATP 反應於細菌生長期與活動期；若汙染物已乾燥或間隔超過一夜或低於 4~6 度之環境表面，ATP 出現較低檢驗值[8]。故環境清潔後採檢時機，常會影響檢驗數值。

醫院環境清潔是病人免於醫療機構相關感染的有效方法之一，而人為因素將決定醫院環境清潔品質。組成環境清潔管理小組，可從多層面進行管理，帶入實證有效的介入措施、建立客觀和定量的清潔驗證方法，已證實可提高病房的清潔度與感染率，以及病房多重抗藥性細菌年度培養菌種總數明顯減少[11,13-15]。醫療環境清潔的目前重要議題為環管員管理與新型清潔劑之高成本[13]。近年來台灣企業管理型態改變，環境清潔或廢棄物處理工作，多由民間清潔服務業以外包方式承攬。依勞動部 2018 年職業資料，台灣從事清潔及家事工作人員 (含建築清潔工) 340,247 人，執業登記於醫療保健業環境清潔管理員 4,629 人，僅佔 1.4% [16,17]。環境清潔人員經常薪資平均為 25,084 元；但登錄於醫療保健業清潔人員約為 24,641 元，低於其他職類環境清潔人員平均薪資[17]。環管員高流動率、工作品質不穩定、年齡大、教育程度差異大，更需耗時於在職教育、反覆示教與稽核；年輕優質環管員，常因工作付出與薪資不符合期望，轉任其他工作[16]。

本研究耗費人力與成本進行稽核與回饋管理，難在全院或各級醫院推廣；拋棄式清潔工具或拆開即用之清潔劑，成本亦偏高。期望衛生主管機關針對醫療機構清潔外包廠商，進行品質要求與認證，鼓勵醫院投入環境清潔成本：提升清潔工作人員品質和願意提供方便、快效清潔工具，符合現行步調緊湊的臨床環境。

致　謝

感謝成大醫院護理部及總務室環境清潔管理組所有成員，協助改善升級清潔作業流程與設備工具，及第一線醫療同仁致力於醫院環境清潔維護。

參考文獻

1. Jennifer H, Nancy S, Brian FL, et al: Cleaning hospital room surfaces to prevent health care-associated infections. Ann Intern Med 2015;163:598-607.
2. Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, et al: Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: norovirus, Clostridium difficile, and Acinetobacter species. Am J Infect Control 2010;38:S25-33.
3. 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。感控雜誌 2018:28:264-73。
4. Doll M, Stevens M, Bearman G: Environmental cleaning and disinfection of patient areas. Int J Infect Dis 2018;67:52-7.
5. Mulvey D, Redding P, Robertson C, et al: Finding a benchmark for monitoring hospital cleanliness. J Hosp Infect 2011:77:25-30.
6. Omidbakhsh N, Ahmadpour F, Kenny N: How reliable are ATP bioluminescence meters in assessing decontamination of environmental surfaces in healthcare settings? PLoS One 2014;9:e99951.
7. Huang YS, Chen YC, Chen ML, et al: Comparing visual inspection, aerobic colony counts, and adenosine triphosphate bioluminescence assay for evaluating surface cleanliness at a medical center. Am J Infect Control 2015;43:882-6.
8. Vogel SJ, Tank M, Goodyear N: Variation in detection limits between bacterial growth phases and precision of an ATP bioluminescence system. Lett Appl Microbiol 2013;58:370-5.
9. Alfa MJ, Fatima I, Olson N: Validation of adenosine triphosphate to audit manual cleaning of flexible endoscope channels. Am J Infect Control 2013;41:245-8.
10. Dancer SJ: Hospital cleaning in the 21st century. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30:1473-81.
11. 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。
12. 陳瀅淳、黃佩萱、黃惠美等：ATP 生物冷光反應法和傳統微生物採檢法在醫院環境清潔確效之比較。感控雜誌 2017;27:45-52。
13. 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。
14. 吳德玉、姜秀子、葉惠慈等：探討北部某醫學中心心臟內科加護病房執行病室終期清潔之效果。感控雜誌 2014;24:273-83。
15. MC Chan, TY Lin, YH Chiu, et al: Applying ATP bioluminescence to design and evaluate a successful new intensive care unit cleaning programme. Journal of Hospital Infection 2015;344-346.
16. 勞動部 (2019，1 月 8 日)。職業指南目錄-清潔工作人員。摘自 https://www.mol.gov.tw/media/1380801/bi01.pdf.
17. 勞動部 (2018，7 月 1 日)。107 年職業別薪資調查動態查詢。摘自 https://pswst.mol.gov.tw/psdn/Query/wFrmQuery01.aspx.

Application of ATP luminometer to monitor the efficacy of environmental cleaning at a medical center in southern Taiwan

Wan-Ching Wu[1], Chia-Wen Li[1], Li-Rong Wang[1], Yi-Hui Wu[1],
Wen-Chun Lai[1], Yi- Hsuan Lee[1], Pei-Yu Lai[1], Nai-Ying Ko[2], Wen-Chien Ko[1]

[1]Infection control center, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine,
[2]Department of Nursing, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan

Cleanliness in the hospital environment is imperative for patient safety. Optimization of hospital environment cleaning may help decrease the bioburden of various microorganisms, including multidrug-resistant organisms, from surfaces of medical equipments and instruments and consequently reduce the incidence of healthcare-associated infections. An environmental cleaning management team comprising the representatives from the Infection Control Center, Department of General Business, and Department of Nursing conducted evidence-based interventions to assess the cleaning process in our hospital in 2015. Since 2016, adenosine triphosphate (ATP) luminometer has been used for monthly audits to evaluate the environmental cleaning process in general wards and intensive care units (ICUs). Between January 2016 and December 2018, 266 points in ICUs and 216 points in general wards have been checked using ATP luminometer.

The passing rate for environmental cleaning, defined as relative light unit (RLU) < 100/cm^2 as assessed with ATP luminometer, improved from 79.7% to 92.5% ($p < 0.001$) over the study period. The highest failure rate was observed among barcode recorders for medical samples (62.5%), followed by the nursing call system in nursing stations (61.5%), suction flow meters (56.3%), workbench of clinical staff in ICUs (40%), arterial blood gas analyzers (35.7%), bedside monitoring panels (32.5%), ventilators (30.4%), airflow meters (24.4%), and bed rails (17%). According to this study, medical devices with a high cleanliness failure rate after standard cleaning procedures mostly comprised rollers or grooves. With this method, the infection control nurses could provide immediate feedback to the

cleaning staff and further improve the mutual cooperation and discussion on the effectiveness of hospital environmental cleaning procedures.

Key words: ATP luminometer, Hospital Clean, Examination audit

抽痰設備與亞急性呼吸照護病房醫療照護相關感染相關性初探

張蕙蘭[1]　林羽玫[1]　廖湘英[1]　賴惠雯[1]　劉元孟[2]　李育霖[1,2]

彰化基督教醫院　[1]感染預防暨控制中心　[2]內科部感染科

抽痰設備壓力表抽吸控制開關因臨床高度接觸及清消問題，常有致病菌移生的風險，在中部某醫學中心針對全院抽痰設備壓力表抽吸控制開關以腺苷三磷酸 (ATP) 及微生物培養進行調查。第一次全院 ATP 檢測合格率 46%，合格率較低的是第一及第二亞急性呼吸照護病房 (RCC1 及 RCC2)，ATP 檢測合格率分別為 28% 及 29%。發現合格率低的原因是洗手時機不正確及清潔消毒易被忽略，因此在兩個 RCC 宣導正確抽痰技術洗手時機，另外將 RCC1 的清消頻次由每日清消增加至每次使用完後清消，RCC2 仍維持每日清消。第二次採檢，ATP 檢測合格率 RCC1 為 10%、RCC2 為 40%，探究原因發現正確的抽痰技術洗手時機仍不易掌握，因此拍攝標準抽痰技術洗手時機的影片進行臨床人員的教育，並為了增加清潔消毒的方便性，導入 PDI 清潔消毒濕巾。第三次採檢，ATP 檢測合格率 RCC1 為 80%、RCC2 為 50%，RCC1 已明顯改善 (p = 0.006)。在 RCC1 的 ATP 合格率改善後，平均感染密度也由第一期的 8.8‰，下降至第三期的 2.9‰ (P trend = 0.003)。本實驗探討了抽痰設備壓力表抽吸控制開關在醫療照護相關感染所扮演的角色，感染管制策略首重正確抽痰技術洗手時機以降低移生率，其次增加環境的擦拭頻率以及使用便利的清消工具。維持醫療環境的清潔是改善醫療照護相關感染的重要議題，尤其針對許多臨床易汙染的區域更需加強管理。（**感控雜誌 2020:30:21-32**）

關鍵詞： 抽痰設備壓力表抽吸控制開關、感染密度、手部衛生

民國 108 年 4 月 13 日受理
民國 108 年 8 月 18 日修正
民國 108 年 12 月 18 日接受刊載

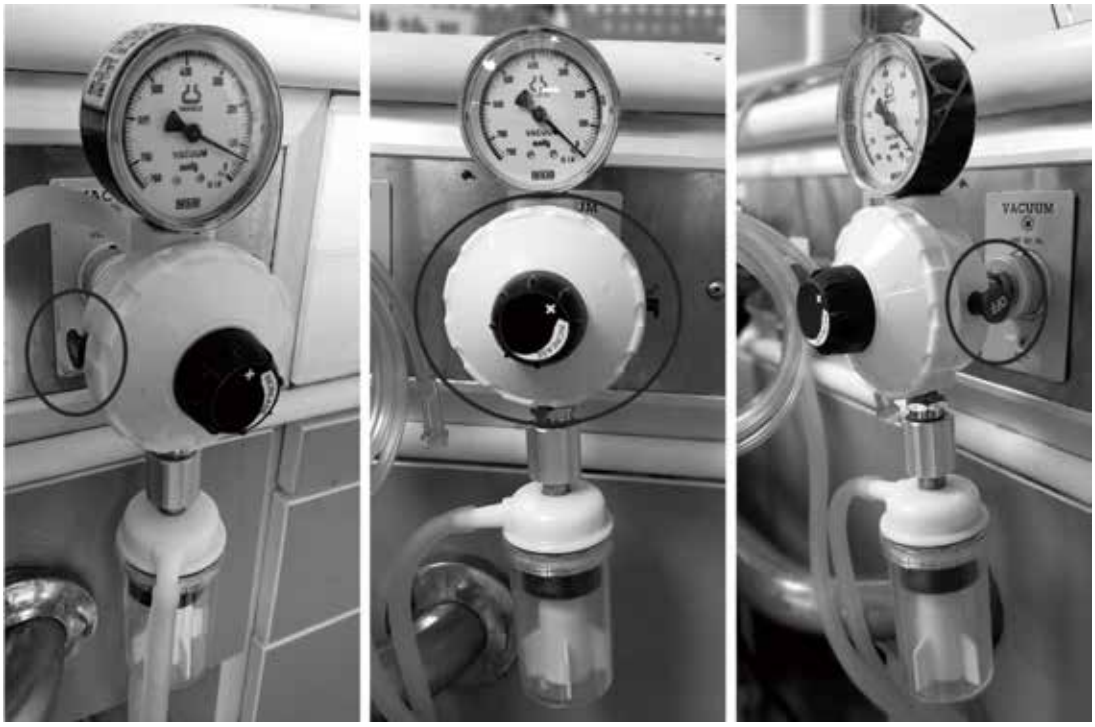
通訊作者：李育霖
通訊地址：彰化市南校街135號
連絡電話：(04) 7238595分機5975

DOI: 10.6526/ICJ.202002_30(1).0003

中華民國 109 年 2 月第三十卷一期

前　言

醫療環境中存在各式各樣的微生物，許多病原菌或多重抗藥性細菌可在醫療環境中存活長達數日或甚至數月之久[1]，而不適當的環境清潔消毒常會造成醫療照護相關感染及群突發[2]。依據 Spaulding classification 建議[3]，醫材種類及清潔層次可區分為重要醫材物品 (Critical Items)、次重要醫材物品 (Semicritical Items) 及非重要醫材物品 (Noncritical Items)。重要醫材物品如手術用器械，次重要醫材物品如軟性內視鏡，目前在醫院中已建立良好的滅菌及消毒方式，且有相關的查核 (如：醫院評鑑及醫院感染管制查核) 來確保消毒與滅菌品質，但非重要醫材物品在醫院中常被醫療相關人員所忽略。非重要醫材物品 (Noncritical Items) 指的是直接或間接接觸病人完整皮膚的病人環境設備，例如抽痰設備中壓力表抽吸控制開關 (圖一)。抽痰系統自 1950 年以來於醫院中廣泛的被使用，尤其是在加護病房 (intensive care unit, ICU) 和亞急性呼吸照護病房 (respiratory care center, RCC) 更是常見。抽痰設備結構可分為病人端的連接軟管、廢液收集袋、廢液收集硬瓶、壓力表抽吸控制開關和中央壓力系統。而抽痰設備依照 Spaulding classification 可依不同的部位歸類於次重要或非重要的醫材，本篇文章則針對非直接接觸病人端的抽痰設備壓力表的抽吸控制開關



圖一　病房單位抽痰設備壓力表的抽吸控制開關採樣區域

來作探討。

抽痰設備可能扮演著媒介醫療照護相關感染的角色，尤其在手部經常接觸的地方如壓力表的抽吸控制開關，是許多細菌的自然儲存窩(reservoir)。然而抽痰設備在環境清潔消毒是常常被忽略的一環，醫院的感染管制政策並無特別規定此設備多久清潔消毒一次，大多數的單位可能在終期消毒時才會徹底的擦拭。過去不認為抽痰設備會被污染，因為臨床人員在操作抽痰技術時會先進行手部衛生和佩戴手套，且抽痰是從病人端以壓力差將痰液由病人端往外抽，應該不會逆行至病人端。但是在2010 年的一篇研究報告中，在 470 個抽痰設備拭子培養的結果發現，有 173 (37%) 個結果為陽性，而且大多數所培養出來的細菌是醫療照護相關感染的致病菌，例如 *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *coagulase-negative staphylococci*, *Enterococcus faecium*…等。另外實驗也設置了五個模擬病人胃部的容器，在實驗的過程中發現有四個受到細菌的污染，一旦抽痰設備的培養陽性且菌量上升的時候，模擬胃液的培養也會開始有相對應的細菌增長，且細菌量成高度正相關[4]。這樣的實驗結果證實抽痰設備容易被污染，而抽痰設備的污染也可能間接由工作人員雙手造成病人的感染。

有效的環境清潔消毒是減少醫療照護相關感染及控制群突發的方法。美國疾病管制與預防中心建議醫院須訂定適當的清潔消毒[5]，台灣的衛生福利部疾病管制署則在「醫療機構環境清潔感染管制措施指引」中，依據醫療機構環境風險訂定風險區域評分表，加護病房及呼吸治療中心為高風險層級。依據指引的建議高風險層級區域每日應至少清潔 2 次，並視需要增加[6]。然而抽痰設備的清消要幾次才足夠，目前並無很好的佐證。本院在過去亞急性呼吸照護病房醫療照護相關感染趨勢增加時的環境培養調查，發現壓力表的抽吸控制開關培養出致病菌的比率偏高。經詢問後才知抽痰時洗手時機不正確，常會造成抽痰設備的汙染，加上此處的清潔消毒工作在某些單位權責界定不明，有些是環衛人員有些是護理人員，清潔消毒時常會被忽略。因此我們設計一個實驗以 ATP (Adenosine Tri-Phosphate 腺苷三磷酸) 生物螢光檢測法及微生物培養[7-9]，來監測在不同臨床單位抽痰設備的細菌移生率，另外也搭配同一時期該單位的清消頻率和感染密度來探討抽痰設備在醫療照護相關感染中所扮演的角色。

材料與方法

一、機構設置與環境採檢策略

本實驗進行的機構是中部的1,445 床的醫學中心，包括內外科加護病房 130 床及亞急性呼吸照護病房 49 床。因為以往群突發的調查，抽

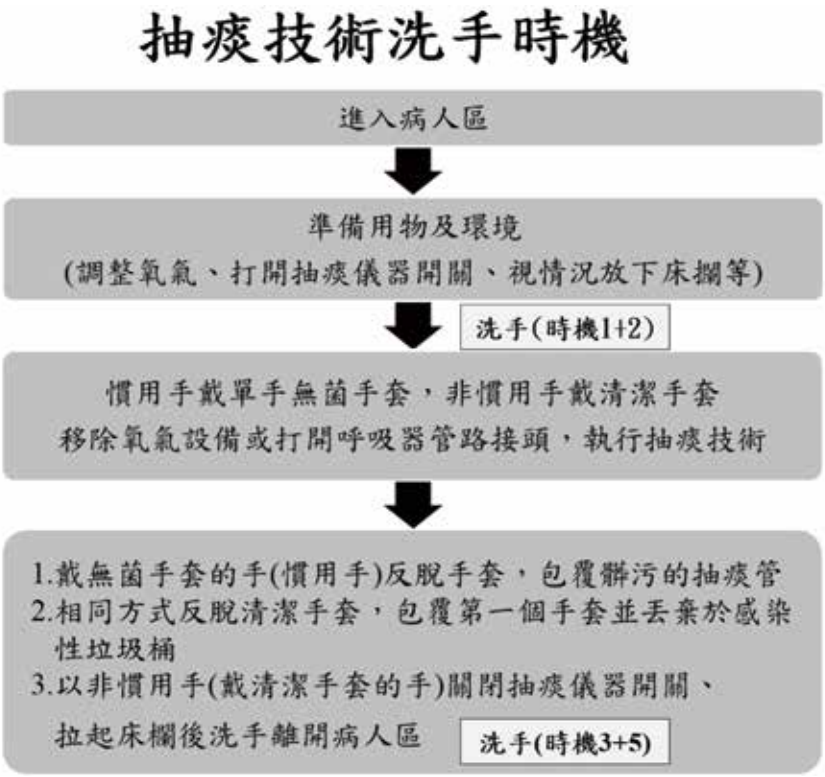
痰設備壓力表抽吸控制開關經常培養出致病菌，所以針對全院的加護病房及亞急性呼吸照護病房抽痰設備壓力表的抽吸控制開關進行 ATP 生物螢光檢測法及微生物培養採檢的調查。在 2018 年 4 月進行第一次全院的加護病房及亞急性呼吸照護病房抽痰設備壓力表的抽吸控制開關全部採樣，第二次及第三次分別於 2018 年 9月及 11 月進行，採檢的樣本抽樣抽驗頻率依 Joint Commission International Accreditation Clinical Care Program Certification Survey Process Guide 抽樣量建議，在病人數為 10~49 床的單位，每個病人單位抽 10 點，不滿 10 點則全部採檢，以亂數決定床號 [10]。

二、發現問題及介入措施

現行抽痰設備壓力表的抽吸控制開關，建議的清消方式是以酒精棉片、紗布或擦手紙噴上酒精擦拭設備表面，每日至少擦拭一次，終期消毒要擦拭。在第一次全院的加護病房及亞急性呼吸照護病房採檢，發現不合格較高的單位是第一及第二亞急性呼吸照護病房 (床位數分別為 18 床及 17 床)。在第一次採檢時，擦拭頻率在兩個病房皆為每日一次，因合格率不佳，感染預防暨控制中心介入病房宣導適當的環境清潔消毒，並加強手部衛生的遵從性、提醒正確抽痰技術等改善。因此訂定「抽痰技術洗手時機」的規定：進入病人區→準備用物及環境，調整氧氣、打開抽痰儀器開關、視情況放下床欄等→洗手 (時機：接觸病人前+執行清潔/無菌操作技術前)→慣用手戴單手無菌手套，非慣用手戴清潔手套移除氧氣設備或打開呼吸器管路接頭，執行抽痰技術→戴無菌手套的手反脫手套，包覆髒污的抽痰管；相同方式反脫清潔手套，包覆第一個手套並丟棄於感染性垃圾桶；以戴清潔手套的手，關閉抽痰儀器開關、拉起床欄後洗手離開病人區→洗手 (時機：暴露病人體液風險後+接觸病人週遭環境後) (圖二)，由以上流程落實洗手時機，並在抽痰結束後，立即以非慣用手 (戴清潔手套的手) 關閉抽痰儀器開關、拉起床欄後洗手再離開病人區，以保護病人周遭環境的清潔。第一次採檢後檢討，第一亞急性呼吸照護病房擦拭頻率由每日一次調整為每次使用完立即擦拭；而第二亞急性呼吸照護病房仍維持每天一次的擦拭頻率，在 2018 年 9 月進行第二次採檢。針對合格率還是較差的亞急性呼吸照護病房，在抽痰設備旁使用 PDI 清潔消毒濕巾 [11]，增加清消的方便性，但兩個病房都依原廠建議擦拭，未改變擦拭頻率，執行後於進行第三次採檢。

三、實驗方法

1. 微生物培養：檢體採集以無菌拭子擦拭法 (Sterile Swab Method)，用無菌棉花拭子浸入 Thioglycollate 之試管，然後擦拭抽痰設備壓力表



圖二　抽痰技術及洗手時機

的抽吸控制開關，再將拭子置回試管，混合均勻。將 Thioglycollate 置於 35℃溫箱培養 48 小時觀察是否有長菌，若混濁則次培養至 BAP (bloodagar plate) 上 35℃ 5% CO_2 培養箱隔夜培養。培養出菌株則以革蘭氏染色後進行鑑定，鑑定使用 API 系統 (BioMerieux, Marcy-L'Etoile/France)，API 系統之操作步驟依製造商的操作手冊進行試驗。合格標準：非重要醫材物品應只允許環境細菌出現，例如：*Coagulase-negative staphylococci*、*Bacillus species*、*Corynebacterium species* [12]。

2. ATP 生物螢光檢測法 (3M™ Clean-Trace™ Surface ATP System)：持檢測管裡的無菌採樣棉棒以旋轉抹拭採檢表面，擦拭技巧以大拇指和食指握住柄端，以便旋轉，手不可碰觸到採檢端，採樣時旋轉及下壓待測物表面。擦拭抽痰設備壓力表的抽吸控制開關，立即將採樣棉棒置回檢測管，待測時下壓至下層檢測管區，搖勻 5 秒鐘使充分混合，馬上放入螢光測定定孔內進行判讀。合格標準：ATP≦250 RLU (relative light unit) 為合格[13]。

3. 採檢方式：抽痰設備壓力表的抽吸控制開關一半採微生物培養，另一半使用 ATP 生物螢光檢測。

四、統計方法

在 RCC1 和 RCC2 病房中，個別對第一次和第二次的採檢合格率和第一次和第三次合格率做卡方檢定 (chi-square test)，比較介入措施執行後採檢合格率是否有統計顯著改善。平均感染密度計算方式為感染人次除以住院人日數乘以 1,000，同時對三次的平均感染密度進行趨勢分析和呈現 P trend 代表，其中趨勢分析是以 Cochran-Armitage test for trend 做為檢定方法，用以確實介入措施之後三次的平均感染密度逐漸下降。

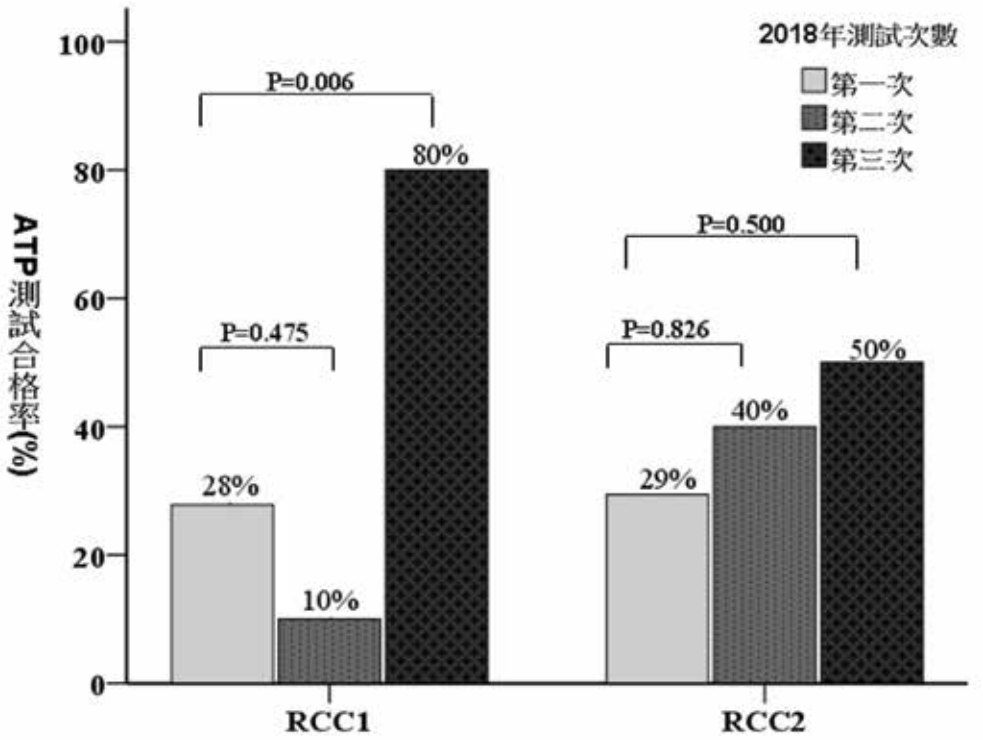
結　果

在首次對全院的加護病房及亞急性呼吸照護病房抽痰設備壓力表的抽吸控制開關進行採檢，共 219 件中全院的加護病房及亞急性呼吸照護病房 ATP 生物螢光檢測法合格率為 46% (101/219)，其中以亞急性呼吸照護病房合格率最低，包括第一亞急性呼吸照護病房的 ATP 檢測合格率 28% (5/18)，第二亞急性呼吸照護病房為 29% (5/17)。第一次採檢結果檢討，第一亞急性呼吸照護病房增加清消頻率由每日清消一次增加至每次使用完後清消，而第二亞急性呼吸照護病房仍維持每日清消。

三個月後進行第二次採檢，第一亞急性呼吸照護病房 ATP 檢測合格率為 10% (1/10)，第二亞急性呼吸照護病房為 40% (4/10)。結果與第一次結果相比並沒有改善。在觀察臨床的消毒方式後有兩個發現：第一、臨床人員在執行抽痰技術的時候，洗手的時機點掌握不佳，因此容易整個執行過程中造成設備的汙染。第二、由於酒精棉片體積較小，擦拭範圍可能不夠徹底，另外用擦手紙噴上 70% 酒精的擦拭方便性不夠。因此我們增訂了「抽痰技術洗手時機」的流程 (圖二) 落實洗手時機，特別是在抽痰結束後，立即以非慣用手 (戴清潔手套的手) 關閉抽痰儀器開關，拉起床欄後洗手離開病人區，以維持病人周遭環境的清潔，降低汙染的機會。而針對第二個問題，在抽痰設備旁準備 PDI 清潔消毒濕巾，增加清消的方便性[14-15]。

在第三次環境採檢結果顯示第一亞急性呼吸照護病房抽痰設備壓力表的抽吸控制開關 ATP 檢測合格率為 80% (8/10)，相較於前兩次的採檢有顯著改善 ($p = 0.006$)；但第二亞急性呼吸照護病房的 ATP 檢測合格率雖也成長到 50% (5/10)，但和先前的比較卻無顯著差異 ($p = 0.500$) (圖三)。

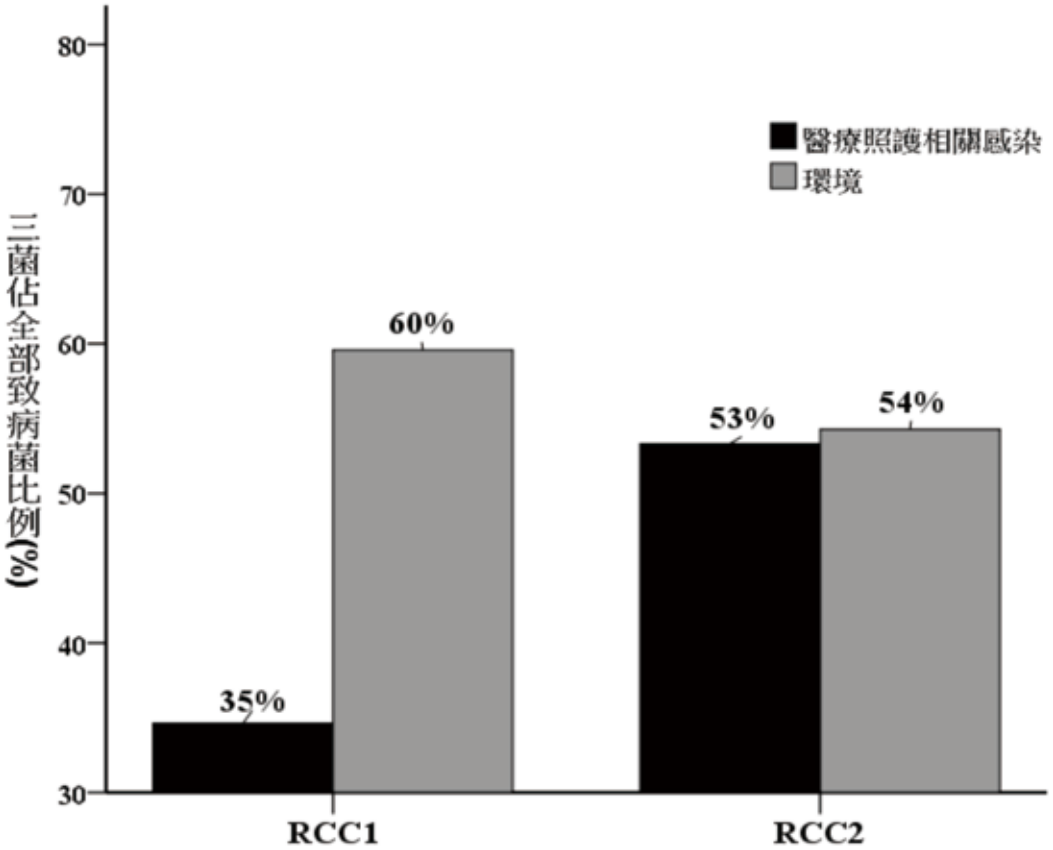
另外在實驗中發現，*Pseudomonas aeruginosa*、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacter spp*. 這三株菌為抽痰設備壓力表抽吸控制開關主要檢出的致病菌。在第一及第二亞急性呼吸照護病房的比率分別佔 60% (28/47) 及 54% (19/35)。在使用 PDI 清潔消毒濕巾加強擦拭抽痰設備壓力表的抽吸控制開關之後的第三



圖三　抽痰設備壓力表抽吸控制開關採檢合格率

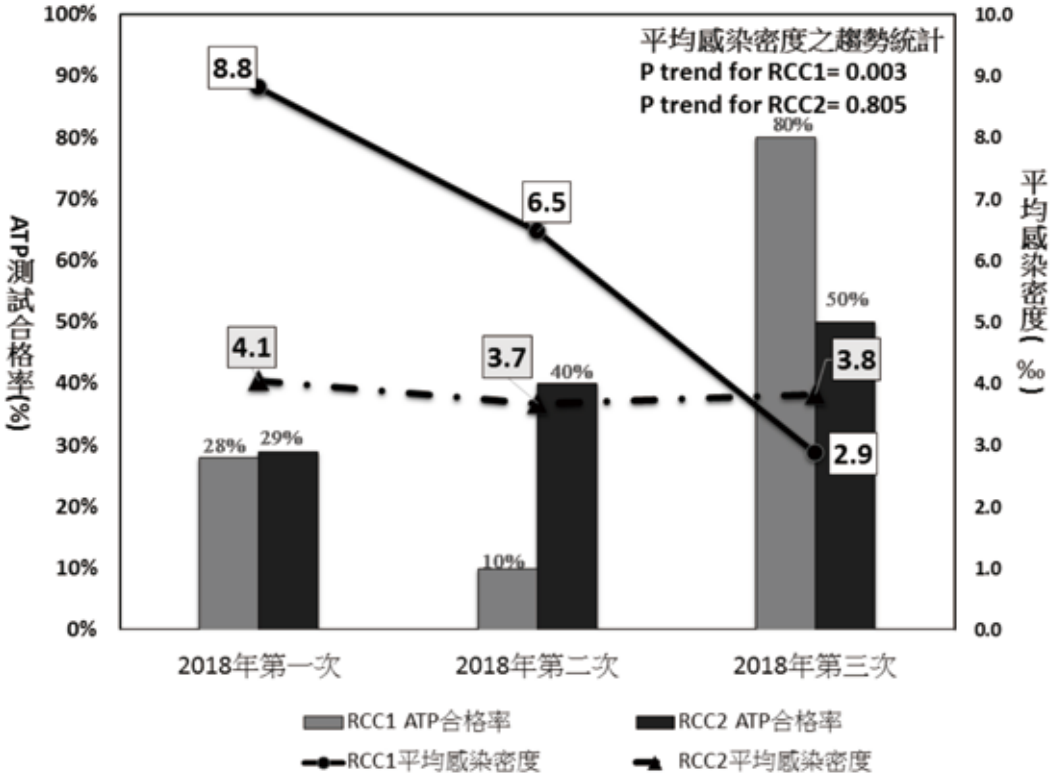
次採檢，其中第一亞急性呼吸照護病房不合格的汙染菌皆為 *Pseudomonas aeruginosa* 佔 100% (2/2)，第二亞急性呼吸照護病房不合格的汙染菌 *Pseudomonas aeruginosa* 佔 75% (3/4)，所以 *Pseudomonas aeruginosa* 應是存在病人環境中最不易清消之細菌。而比對本院亞急性呼吸照護病房病人醫療照護相關感染最常見菌的前三位亦為 *Pseudomonas aeruginosa*、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacter spp.*，占率在第一及第二亞急性呼吸照護病房分別為 35% (9/35) 及 53% (9/15) (圖四)。

以三個採檢時機配合感染密度來看，亞急性呼吸照護病房的病人醫療照護相關感染，根據疾病管制署 2018 年版「醫療照護相關感染監測定義」之收案定義收案[16]，將感染密度依採檢時間區分三個時段，依序是 2018 年 1~4 月、5~10 月、11~12 月，統計呈現平均感染密度。比較同時間第一亞急性呼吸照護病房平均感染密度，第一次採檢同一時期的感染密度平均為 8.8‰，經宣導增加擦拭頻率後，雖然 ATP 合格率並未明顯上升，但同一時期的感染密度平均為 6.5‰，感染密度下降不明顯但已略有改善。除了持續宣導抽痰設備洗手時機之外，又為增加清消的方



圖四 *Pseudomonas aeruginosa*、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacter cloacae* **佔全部致病菌比例**

便性，導入 PDI 清潔消毒濕巾，加強擦拭抽痰設備壓力表的抽吸控制開關後，進行了第三次採檢，同一時期的感染密度平均明顯的下降至 2.9‰。而在第二亞急性呼吸照護病房一直維持每天擦拭一次抽痰設備壓力表的抽吸控制開關，在用 PDI 清潔消毒濕巾擦拭也並未改善，第一次採檢同一時期的感染密度平均為 4.1‰，第二次同一時期的感染密度平均為 3.7‰，第三次採檢同一時期的感染密度平均為 3.8‰。在第一亞急性呼吸照護病房 ATP 檢測合格率改善後提升，感染密度第一期至第三期也有下降趨勢 (P trend = 0.003)，因此醫療環境的清潔度與醫療照護相關感染的感染密度，有著一定程度的相關性。反觀未改變擦拭頻率的第二亞急性呼吸照護病房，ATP 檢測合格率與三個時期的感染密度相比並無顯著差異 (P trend = 0.805) (圖五)。



圖五　亞急性呼吸照護病房抽痰設備壓力表的抽吸控制開關與平均感染密度之比較

討　論

維持病人周遭環境的清潔減少污染的發生，是預防醫療照護相關感染的方法之一。在抽痰過程中，不適當的操作步驟很容易會造成環境污染，所以落實人員抽痰時正確的技術及洗手時機，是重要的關鍵。病人周遭環境隨時保持清潔，減少污染就可以不用增加清消的頻率。在同期的環境採檢發現同屬性的第三亞急性呼吸照護病房合格率 100% 達設定標準，原因是該單位抽痰開關一直開著，在抽痰結束後也未動手關閉，雖然這是不正確的行為，但也代表不正確的抽痰技術洗手時機會汙染環境。所以由本實驗發現，正確的洗手是避免環境被汙染的首要因子，因此拍攝了正確抽痰步驟的影片，以及訂定抽痰技術洗手時機及穿脫手套的標準流程來降低抽痰設備被汙染的機會。而加強環境清潔消毒則是亡羊補牢的方法，如何加強環境清消，一個是清消的頻率制訂，另一個是清消工具的選擇。本實驗在兩個屬性類似但清消頻次和用品不同的單位進行觀察。增加清消頻次和使用方便的清消工具確實能有效改善環境的潔淨度，然而清消頻次是否

增減卻要憑藉著單位被汙染的機會來制定。不容易被汙染的單位可以維持較少的清消頻次，而容易汙染的單位則應是汙染的風險來增加頻次，因此持續的環境潔淨度監視，並依各單位做不同的監測，可做為檢視設備消毒的頻率是否可減少的依據。

另外本實驗亦發現隨著清潔頻率的增加，清潔度的提升，可有效降低環境的致病菌，所以醫療環境的清潔與醫療照護相關感染的感染密度有著一定程度的相關性[17]。雖然造成醫療照護相關感染的變因非常多，但病原體很可能從醫療人員及受污染的設備中獲得[18]，病人環境設備清潔消毒的不適當，也是造成醫療照護相關感染的原因之一[19-20]。在本次實驗中 PDI 清潔消毒濕巾的導入，增加了方便性，是使第一亞急性呼吸照護病房達成 80% 的合格率的其中原因之一，所以選擇方便實用的清潔消毒用品，也是在推動感染管制政策，能否達成目標的重要因素。

本實驗的結果仍有些限制，在第一亞急性呼吸照護病房的 ATP 檢測合格率，第一次為 28% 而第二次為 10% 並未提升，但是同期的感染密度已由 8.8‰ 降至 6.5‰，由於本實驗只針對致病菌作分析並未定量，在正確的抽痰技術及洗手時機後，可能減少了環境致病菌的量，使得平均感染密度下降。另外在環境菌株與醫療照護相關感染的菌株，未做分子生物學的比對，所以無法證實直接的相關性，但藉由感染管制措施的推動，依據抽痰技術洗手時機拍攝影片宣導，使人員在操作抽痰技術時更加注意洗手時機，讓感染密度有顯著下降。除此之外因為亞急性呼吸照護病房使用抽痰設備的頻率比其他加護病房相對較高，本實驗是針對醫學中心亞急性呼吸照護病房所做的實驗觀察，這些感染管制措施的介入，是否適用於其他加護病房也可降低感染率，還有待進一步的研究。

結　語

維持病人周遭環境的清潔和落實洗手時機，減少污染的發生，是預防醫療照護相關感染最重要的議題。另外病人環境設備不適當的清潔消毒，也是造成醫療照護相關感染的原因之一，因此在較易污染的區域，加強清潔消毒病人週遭環境 (例如抽痰設備壓力表抽吸控制開關)，也可有效的改善醫療照護相關感染。因此正確的洗手時機減少環境污染發生，增加清潔消毒的頻率，並使用方便的清潔消毒方式，皆是降低醫療照護相關感染的重要關鍵。

參考文獻

1. Kramer A, Schwebke I, Kampf G: How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infectious Diseases 2006;6:130.
2. John A, Alhmidi H, Cadnum JL, et al:

Contaminated portable equipment is a potential vector for dissemination of pathogens in the intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2017;38:1247-9.

3. Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities (2008) 摘自 https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/rational-approach.html
4. Kaye KS, Marchaim D, Smialowicz C, et al: Suction regulators: a potential vector for hospital-acquired pathogens. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:772.
5. Alice Guh, Philip Carling, Environmental Evaluation Workgroup (2010 December): Options for Evaluating Environmental Cleaning. Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/hai/toolkits/evaluating-environmental-cleaning.htm
6. 衛生福利部疾病管制署 (2015 年 11 月 2 日). 醫療機構環境清潔感染管制措施指引.https://wd.vghtpe.gov.tw/crcl/files/Biosafe/infection.pdf
7. 陳瀅淳、黃佩萱、黃惠美等：ATP 生物冷光反應法和傳統微生物採檢法在醫院環境清潔確效之比較。感控雜誌 2017;27:45-52。
8. 洪儀珍、陳美伶、田貴蓮等：運用不同檢測方式評估某醫學中心環境清潔成效。感控雜誌 2016;26:97-106。
9. 洪儀珍、陳安琪：醫療院所環境清潔管理實務。衛生福利部疾病管制署 (2017 年 11 月)。摘自 https://www.cdc.gov.tw/File/Get/zEUuCzdDd4HucQc-vspVLQ
10. JCIA CCPC survey guide 2nd edition. July 2010. p84.
11. Kanamori H, Rutala WA, Gergen MF, et al: Germicidal Activity against Carbapenem/Colistin-Resistant Enterobacteriaceae Using a Quantitative Carrier Test Method. Antimicrob Agents Chemother 2018;62:e00318-18.
12. Clinical microbiology procedures hand book. Second edition. 3.4.1 General detection and interpretation.
13. Lewis T, Griffith C, Gallo M: A modified ATP benchmark for evaluating the cleaning of some hospital environmental surfaces. J Hosp Infect 2008;69;156-63.
14. Rutala WA, Weber DJ: Selection of the ideal disinfectant. Infect Control Hosp Epidemiol 2014;35:855-65.
15. Dancer SJ: The role of environmental cleaning in the control of hospital-acquired infection. J Hosp Infect 2009;73:378-85.
16. 衛生福利部疾病管制署 (2018 年)。新版醫療照護相關感染監測定義。摘自 https://www.cdc.gov.tw/File/Get/vaCzISfjhsSg_7siqy44CQ
17. Donskey CJ: Does improving surface cleaning and disinfection reduce health are-associated infections. Am J Infect Control 2013;41:S12-19.
18. Craven DE, Steger KA, Barat LM, et al: Nosocomial pneumonia: epidemiology and infection control. Intensive Care Med 1992;18:S3-9.
19. Dancer SJ: How do we assess hospital cleaning A proposal for microbiological standards for surface hygiene in hospitals. J Hosp Infect 2004;56:10-15.
20. Rutala WA, Weber DJ: Monitoring and improving the effectiveness of surface cleaning and disinfection. Am J Infect Control 2016;44:e69-76.

Analysis of the association between suction equipment disinfection and healthcare-associated infection in respiratory care units: An experience from a medical center in central Taiwan

Hui-Lan Chang[1], Yu-Mei Lin[1], Hsiang-Ying Liao[1],
Huei-Wen Lai[1], Yuan-Meng Liu[2], Yu-lin Lee[1,2]

[1]Center for Infection Prevention and Control,
[2]Section of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine

Life-threatening pathogens are frequently isolated from switches of suction facilities. We used an adenosine triphosphate (ATP) bacterial detection meter to analyze samples obtained from surfaces of switches to evaluate the efficacy of cleaning. The baseline qualification rate of cleaning was 46%. We observed lower qualification rates for respiratory care centers RCC1 and RCC2 (28% and 29%, respectively). The promotion of environmental cleaning, hand hygiene, improved suction techniques, and higher frequency of environmental cleaning (cleaning after each suction in RCC1; daily cleaning in RCC2) resulted in the qualification rate of 10% and 40% in RCC1 and RCC2, respectively. Hence, we introduced PDI to increase the convenience of cleaning. The frequency of cleaning remained the same for these two wards. Consequently, the qualification rate of cleaning in RCC1 significantly improved to 80% ($p = 0.006$), whereas that in RCC2 improved to 50%. The infection density in RCC1 decreased from 8.8 in period 1 to 2.9 in period 3 ($p = 0.003$ for trend test). Thus, nosocomial infection density may positively correlate with the extent of environmental disinfection. To maintain clean environment around patients, it is imperative to enforce correct suction techniques, increase the frequency of environmental disinfection, use convenient cleaning methods, and follow proper hand hygiene. It is critical to clean hospital environment to decrease the incidence of nosocomial infections.

Key words: Continuous vacuum regulator, infection density, hand hygiene

運用管制圖分析某醫院 11 年間醫療照護相關的金黃色葡萄球菌血流感染

張育菁[1] 林慧姬[1] 黃筱芳[2] 盛望徽[1,3,4] 王振泰[1,3] 陳宜君[1,3]

台灣大學醫學院附設醫院 [1]感染管制中心 [2]品質管理中心 [3]內科部 [4]教學部

當罹患醫療照護相關的金黃色葡萄球菌的血流感染 (Healthcare-associated *Staphylococcus aureus* bacteraemia, HA-SAB) 時，可能會造成死亡率及醫療花費的上升、延長住院天數、增加入住加護病房的機率、及導管置放時間較長等，然而，金黃色葡萄球菌或其他皮膚菌叢造成的血流感染，通常可以經由良好的感染管制措施來預防。本研究為回溯性研究，運用多種的感染管制措施，包括「預防導管相關血流感染的組合式照護措施」、「中心導管照護品質提升計畫」「降低加護病房血流感染競賽」等，並配合運用統計管制圖 (Statistical process control chart, SPCC)，長期觀察 11 年的資料，自 2008 年 1 月至 2018 年 12 月共計發生 1,272 例 HA-SAB 個案，以 SPCC 的 u chart 統計軟體進行繪圖，發現在 2008~2011 年推動相關感染管制措施之初期，皆超出 SPCC Chart 的 Central line 且依據 SPCC 判斷原則為非隨機變異而呈現紅點，而在推動後期 2011~2018 年間則大部分皆低於 SPCC Chart 的 Central line 且依據 SPCC 判斷原則為非隨機變異而呈現紅點，顯示 HA-SAB 個案較少。推動感染管制措施確實可以降低 HA-SAB，而 SPCC Chart 的運用在視覺上容易判斷其變化型態，也十分適用於感染管制的監測。（**感控雜誌 2020:30:33-42**）

關鍵詞： 醫療照護相關血流感染、金黃色葡萄球菌、統計管制圖

民國 108 年 12 月 20 日受理
民國 108 年 11 月 11 日修正
民國 108 年 12 月 18 日接受刊載

通訊作者：張育菁
通訊地址：台北市中山南路七號
連絡電話：(02) 23123456轉63097

DOI: 10.6526/ICJ.202002_30(1).0004

中華民國 109 年 2 月第三十卷一期

前　言

醫療照護相關血流感染對病人的影響相當可觀，包括增加死亡率、延長住院天數、額外醫療等[1]。現代醫療措施中侵入血管的處置是非常普遍的，包括抽血、置入周邊靜脈導管、動脈導管、中心靜脈導管等。當皮膚屏障被破壞時，若沒有落實感染管制措施，則可能會增加病人感染，包括由皮膚菌叢引起的血流感染 (Bloodstream Infection, BSI) 的風險。巴西某間醫學中心的研究顯示，金黃色葡萄球菌引起的醫療照護相關的血流感染，以下簡稱 HA-SAB (Healthcare-associated *Staphylococcus aureus* bacteraemia, HA-SAB)，對病人負面影響包括上升七倍死亡率、三倍的醫療花費及住院天數、並顯著增加入住加護病房的機率及導管置放的時間[2]。

相對於常見的革蘭氏陰性菌 (Gram-negative) 引起的血流感染，常是因為病人病況嚴重，或免疫不全 (如癌症或血液腫瘤) 等，黏膜屏障受損，而使得菌種由腸胃道等黏膜侵入組織進入血流。此類型的血流感染一般的感染管制措施難以避免[3]。然而，金黃色葡萄球菌或其他皮膚菌叢造成的血流感染，通常可以經由落實感染管制措施來預防，包括手部衛生、良好的靜脈導管置入無菌措施、及適當的導管照護等[2,4]。上述顯示執行感染管制措施以及監測 HA-SAB 的重要性，在澳洲更將 HA-SAB 列為國家監測的指標之一[4]。

統計管制圖 (Statistical process control chart, SPCC) 因為容易監測判斷現況落實度，妥適分析資料而廣泛的使用於提升品質監測的管理上，最初應用於提升製造業的品質管控，如今越來越多的健康照護單位選用此管制圖進行品質管控的監測手法[5,6]。雖然醫院感染管制的複雜度遠高於工廠製造業，但兩者運用在 SPCC 的判斷基本原則是相同的，簡易判斷原則，包括點的分佈趨勢沒有特殊的形狀、所有點都在管制上限 (Upper control limit, UCL) 及下限 (Lower control limit, LCL) 內，此些狀況在分析軟體的統計圖上將以黑點呈現。但當點超出 UCL 及 LCL；或是點都介於 UCL 及 LCL 內，但形成某種特別的圖形 (如連續五個點落在 CL 之上等)，這些異常的狀況皆會在分析軟體的統計圖上以紅色點呈現，即可得知異常狀況[6-8]。因此，茲以 SPCC Chart 呈現過去十一年某醫學中心系列推動血流感染預防措施之資料。

材料及方法

本研究針對北部某間醫學中心，2008 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日，全院前瞻性醫療照護相關感染監測資料進行回溯性分析。醫院總床數為 2,609 床、加護病房床數為 241 床，提供初級及轉診照顧，病人共病

多，血流感染中約占 40~50% 為癌症病人。由 12 位感染管制師收集全院(包括加護病房及一般病房) 符合 HA-SAB 資料，以醫療照護相關血流感染資訊化監測系統個案[9]。

「醫療照護相關血流感染」收案定義依據美國國家醫療保健安全網 (National Healthcare Safety Network, NHSN) 期間共 3 次收案定義的變更，包括 2004 年、2008 年及 2017 年版本[10-12]。但雖歷經多次收案定義的改變但仍未影響本文 HA-SAB 的收案。此外，血流感染可分為原發性 (Primary) 及續發性 (Secondary)，當血流感染是因為身體某部位感染引致的，且微生物與該部位的感染相關時，稱之為續發性血流感染[10]。

因此本文「醫療照護相關的金黃色葡萄球菌的血流感染 (Healthcare-associated *Staphylococcus aureus* bacteraemia, HA-SAB)」之收案定義為：若血流感染為金黃色葡萄球菌原發性的血流感染，則收案為 HA-SAB 的個案。

統計方式

SPCC 包括多種統計方式，依據分析事件的特性選用適當的方式，醫療院所內常使用的管制圖種類共 4 種，包括 u chart、c chart、p chart 及 g chart，此篇 HA-SAB 資料屬性為率 (rate) 且分子與分母測量不同事物之特性，故選用 u chart 做為監測工具 [6-8]，並以 2010 年版本的 QI Macros 軟體進行分析。

感染管制相關介入措施

為了提升醫療照護的品質，本院努力達成落實醫療機構感染管制的工作目標，致力於持續不斷的推廣、教育、檢討改善並優化流程，其中血流感染之管制及預防是一項重要的議題，重要推動歷程如表一 (表一中數項推動計畫簡述如下)。

「降低加護病房血流感染競賽」-

2012 年 1 至 12 月舉辦競賽，參與單位為全院內、外、兒科加護病房共 18 個，強調落實置放及留置之整合式感管措施，採以正向回饋及鼓勵方式推行，以內部查核、外部稽核方式並加入導管使用率及感染率，且每季回饋科部及單位執行情形，並鼓勵單位以品管專案方式進行自主改善。成績評比內容共計 7 項指標 1-4 項為過程面、5-7 項為結果面，其指標內容、定義詳見表二。

「中心導管照護品質提升作業計畫」-

2013 年 1 月至 2014 年 12 月底，參與台灣疾病管制署辦理的「中心導管照護品質提升計畫」，計畫期間成立專案小組領導統御經營並定期舉辦專案會議，成員包括內外科加護病房主任、護理部、感染管制中心、品質管理中心、營養部等。配合疾病

表一 推動預防血流感染措施之歷程

階段	時間/年	推動項目
一	1980 起	開始開設無菌技術訓練班，推動相關感管措施。
	2000	參與「臺灣品質改善指標專案 (Taiwan Quality Indicator Project, TQIP)」(2011 年轉型為「醫策會台灣臨床成效指標 (Taiwan Clinical Performance Indicator, TCPI)」)，將導管相關血流感染率及中心靜脈導管使用率列入感染品管指標監測，並定期回饋科部。
	2004	積極推動手部衛生運動，藉由系統性的改變，將手部衛生五時機推廣至全院。
二	2009	設備規劃期，如將鋪設最大無菌面所需的無菌包布及無菌衣，設置成 CVC 包以方便同仁取用等。
		根據美國疾病管制中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 預防中心導管相關血流感染之臨床指引，制定並推動「預防導管相關血流感染的組合式照護措施」(Catheter line-associated blood stream infection bundle care)，組合式照護指同時採取數樣 (3 至 5 項) 具有實證研究的感控措施，當此些措施共同實施時其成果遠優於只執行單一措施，本院選定以下五項作為執行措施，「選-置入導管部位的選擇、手-正確執行手部衛生、大-最大無菌面、消-正確消毒、除-每日評估盡早移除不必要導管」[13,14]。
三	2011	引進含 Chlorhexidine 的消毒液，並使用於導管置入前及導管照護時的消毒流程。
		進用無針預充式導管沖洗器 (Pre-filled flush syringes)，以減少醫療人員執行分裝時染污無菌器材的風險。
	2012	舉辦降低加護病房血流感染競賽
	2013~14	參與台灣疾病管制署辦理的「中心導管照護品質提升計畫」

管制署舉辦之實地稽核，稽核項目及內容如表三。

上述為重要推動歷程，除此之外也於 2008 至 2018 年期間舉辦多樣化、多元管道的教育訓練，共舉辦多達 70 餘場的實地教育訓練且開放數位學習平台，設計宣導海報、相關文宣及設置電腦桌布，另與教學部及護理部合作拍攝中心導管置入教學影片、中心靜脈導管照護教學影片、Port-A 角針置放教學影片、Port-A 照護教學影片、Port-A 移除教學影片等，提供同仁學習。

以工作團隊教育、團隊合作執行、用物創新改善、評值及回饋的四大方向執行計畫。

相關用物的改革與創新，使同仁便利、簡化作業，進用可吸附滲液及抗菌功能的 chlorhexidine 無菌敷料，使敷料更換時間可延長至 7 天，不因敷料滲濕而提早更換。設置中心靜脈導管設備車，將置放導管所需用物統

表二　降低加護病房血流感染競賽評分指標及內容

指標	定義
1. 置放中央靜脈導管查核	回覆率 (%) = 該季回覆且填寫完整張數/該季置放次數×100
2. 導管留置理由每日評估	執行率 (%) = 實際紀錄的天數/評核天數×100
3. 中心靜脈導管傷口護理評核	完成率 (%) = 實際執行的項目/全部評核項目×100
4. 單位品管專案	單位參加並完成品管專案
5. 中心靜脈導管使用率 (%)	中心靜脈導管使用率 (%) = 該單位中心導管使用日數 / 該加護病房住院人日數 ×100
6. 中心導管導致血流感染率 (‰) (central line-related bloodstream infection rates, CRBSI)	中心導管導致血流感染指 (1) 發生血流感染時或曾於感染前48小時內使用中心導管者；且 (2) 感染後 7 天內導管的 Tip culture 與 Blood Culture 長相同菌；且菌落數≧15 cfu 中心導管導致血流感染率 (‰) = 該單位中心導管導致血流感染人次 / 該加護病房中心導管使用日數×1,000
7. 零容忍 (zero tolerance)	零容忍指未發生皮膚上常見的微生物及特定革蘭式陽性菌(以下簡稱皮膚菌叢) 皮膚菌叢引起的「中心導管導致血流感染率」(‰) = 該單位發生皮膚菌叢導致的中心導管血流感染人次 / 該加護病房中心導管使用日數×1,000

表三　中心導管照護品質提升計畫實地稽核項目

項目	稽核項目
一	中心導管置放查檢表完整性
二	中心導管置放每日照護評估表完整性
三	中心導管組合式照護裝備可近性
四	中心導管組合式照護措施遵從性
五	每日照護評估項目內容正確性
六	手部衛生遵從率
七	手部衛生執行正確率

一置放，減少備物時間。設置相關評估電子表單，並合併至適當的系統中以提升紀錄流程的順暢度，包括中心靜脈導管置入評核表、每日評估導管留置理由的紀錄，來提醒置入導管的正確措施及提醒盡早拔除不需要的導管。

結　果

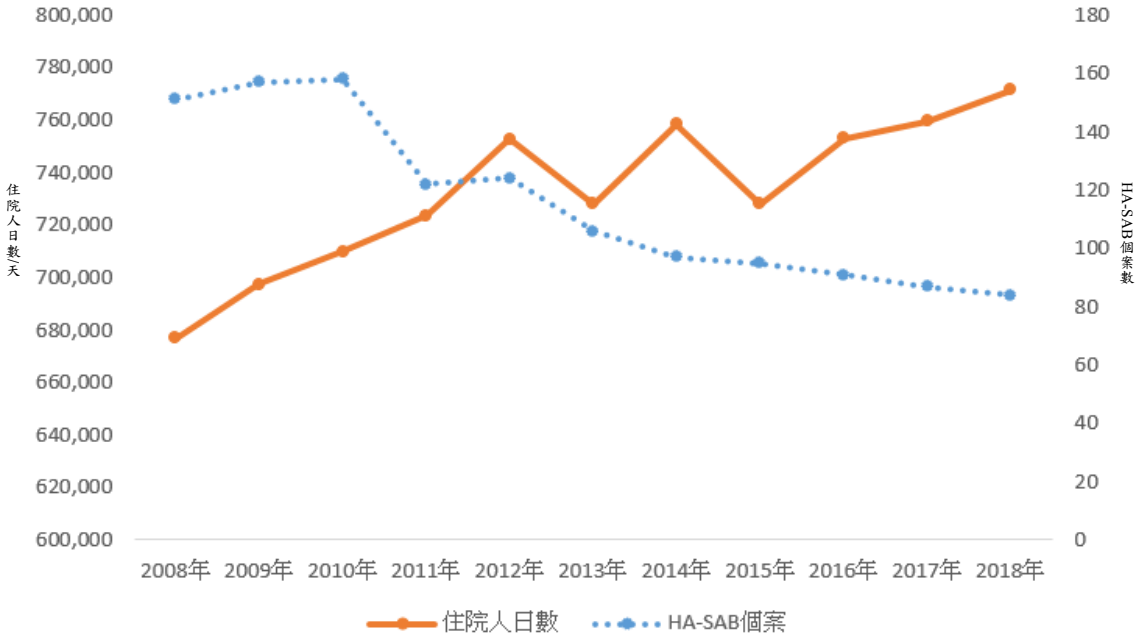
2008 年 1 月至 2018 年 12 月共

發生 1,272 例 HA-SAB 個案，住院人日數 8,059,530 天，因分子 HA-SAB 之個案未限於使用中心靜脈導管病人，故分母選用住院人日數而非導管人日數 (圖一)。

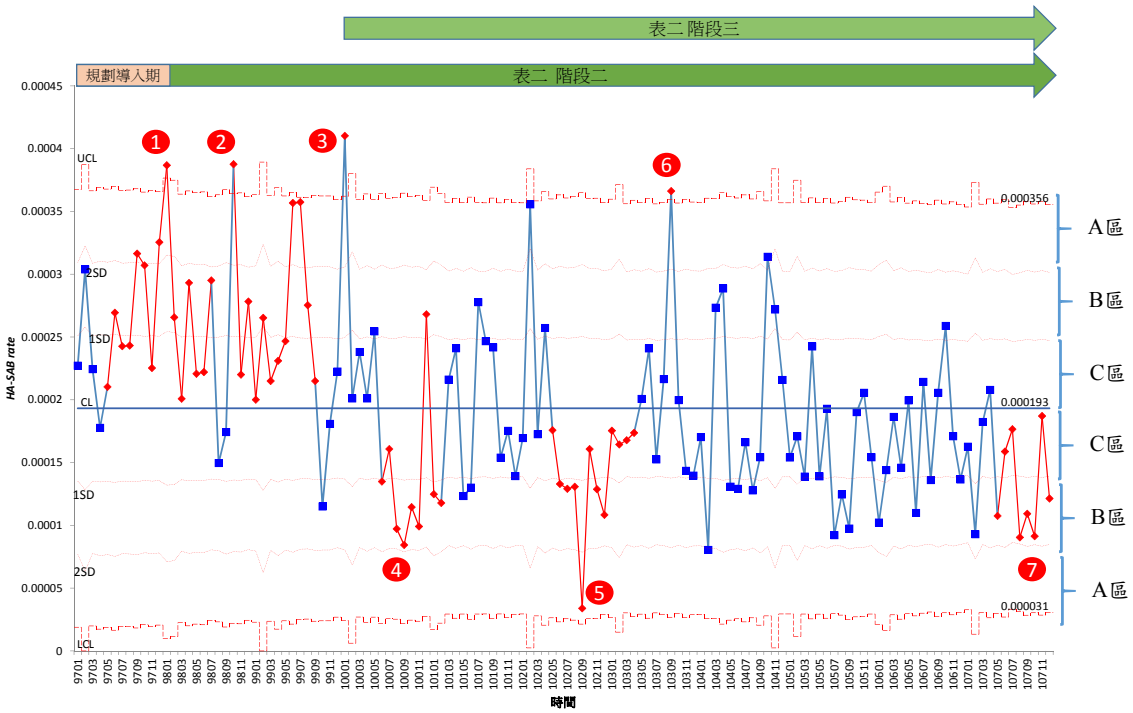
以 SPCC 的 u chart 統計軟體進行繪圖，為觀察整段研究期間 HA-SAB 趨勢變化而將整段 11 年的繪製成圖二，發現分別在 2008 年 5 月至 2009 年 7 月間 (圖二，❶)、2009 年 10 月至 2010 年 9 月間 (圖二，❷)、2011 年 1 月 (圖二，❸)，在推動相關感染管制措施之初期，皆超出 SPCC Chart 的 Central line 且依據 SPCC 判斷原則為非隨機變異而呈現紅點，顯示 HA-SAB 個案較多。然而，在努力推動各項感染管制措施之後期，於 2011 年 6 月至 2012 年 2 月間 (圖二，❹)、2013 年 5 月至 2014 年 4 月間 (圖二，❺)、2018 年 5 月至 2018 年 12 月間 (圖二，❼)，大部分皆低於 SPCC Chart 的 Central line 且依據 SPCC 判斷原則為非隨機變異而呈現紅點，顯示 HA-SAB 個案較少。另於 2014 年 9 月有顯示個案數較多隨機變異的紅點 (圖二，❻)，進一步個案分析共 23 名 HA-SAB 個案，其中加護病房產生的為 3 例，其餘為一般病房，而 23 例中與導管相關的佔 8 例，但並無發現單位集中現象。

結語與討論

本院歷經多年推動組合式照護，



圖一　歷年 HA-SAB 個案



依下列 SPCC 的規則判斷事件為非隨機變異而呈現紅點的區間[7]：

❶ 十五個連續點位於區域 C (在中央線的上面或下面)。(Zone C-15 points in a row inside Zone C)

❷ 八個連續點在區域 C 或以上成串排列。(8 points in a row above or below center line)

❸ 一個點超出區域 A。(Points above UCL or Below LCL)

❹ 連續點數中的 5 個點有 4 個點在區域 B 或以上。(Zone B n of 4 + 1 points above/below 1 sigma)

❺ 八個連續點在區域 C 或以上成串排列。

❻ 一個點超出區域 A。(Points above UCL or Below LCL)

❼ 八個連續點在區域 C 或以上成串排列。

圖二　2008~2018 HA-SAB u chart

結果顯示減少 HA-SAB 成效良好，HA-SAB rate 由 2008 年的 0.22% 下降至 2018 年的 0.11%，若以 2008 年的 151 名個案作為基準點，計算 2009~2018 年的 10 年間共減少了 389 名個案，依此推估節省約 56,856,240 元的額外醫療花費 (將 2009~2018 各年間發生的個案減去 2008 年的 151 名個案的基準值，且以每增加 1 人次多 146,160 元的額外花費來估算)[15]。

然而，推動一系列預防血流感染措施及政策是極具挑戰性的，縱使有完善的規劃，但在推動過程中仍

然會遇到許多困難，並且，當措施推動初期不一定會立即產生效果，由圖二結果可見初步推動時感染率似乎沒有明顯下降，直到後期才有明顯變化，即使在相關品管活動結束後，仍持續發揮效果，此結果與 2004 年本院推動手部衛生運動的經驗類似，顯示推動措施與成效間皆有顯著的延遲效應[16]。其新措施的挑戰與無法立即可見的成效一再再衝擊同仁們的信心，但醫療機構仍應持續不間斷一同努力，人人遵守感染管制規範，如同本中心在 2009~2013 年間推動 BSI Bundle 下降的 31% 的血流感染[17]以及本篇推動多項措施降低 HA-SAB 的成效顯現，相信在大家共同努力下，能創造導管相關血流感染零容忍的優良醫療品質。

此次運用 SPCC Chart 回溯分析歷年來資料與其他感染管制提升的努力類似，然而因為本中心持續不斷推動相關感染管制措施，因此難以切分介入點，故以長時間的趨勢變化來判斷推動成效。若運用於前瞻性之研究或監測時，建議可將資料切割為推動前、推動後，如此程式會自動計算 UCL 及 LCL 及 CL，並判斷其管制上限與下限是否彼此越來越靠近，若相距越小則表示該製程的穩定性正在改善[8]。因為 SPCC Chart 僅需使用 Excel 即可輸入資料，故鍵入當月資料即可觀察是否有異常的紅點產生，視覺上容易判斷其變化型態，十分適用於感染管制的監測及通報系統。

雖然推廣及實施單位皆為全院，但在實際執行之比重上，仍偏於加護病房以及與中心導管相關之血流感染，然而，卻也使全院 HA-SAB 的感染率下降。但病房端產生的感染個案仍不容忽視，以圖二超出 u Chart A 區產生隨機變異的紅點的 2014 年 9 月為例，普通病房產生 HA-SAB 的個案高於加護病房且大部分與中心導管無關。礙於近年血液腫瘤病人就醫量急速成長，病房中高危險族群占率增加。加護病房病人由同仁全責照護，感管成效有目共睹；而病房由家屬等其他照護者參與照護，衛教不易且感管措施配合度參差不齊。因此，除高危險單位的加護病房外，擬訂適於一般病房的推動政策也是必須考量的重點，例如教育病人 (及其照顧者) 提升認知及動機，善盡自我照護的責任，落實每日維護身體清潔以降低導管置入部位或手術部位的皮膚菌落，妥善照護傷口 (洗澡時不要弄濕傷口處等)、制訂衛教單張、設置皮膚清潔的標準流程及製劑等，期望能經由共同賦予能力及責任共同預防感染。

限　制

遵從率的重點各階段不同，相關感染管制措施評估遵從率無法比較。因短時間研究容易產生霍桑效應，本研究強調長時間推動，長期塑造機構文化人員教育養成，觀察其推動成果的成效，顯現持續不間斷感染管制的

執行確實可以使感染率下降[16,18]。建議醫院或單位也可採前瞻性研究，引進配合 SPCC Chart 的運用，當發生異常狀況時立即及早介入處理並適時加入評估過程面或遵從率之指標等，並觀察兩者間之關聯性。另本研究對象為單一北部醫院，可能無法將此結果推論至全國，但相關推動及分析方式可供參考。

參考文獻

1. Lin KY, Cheng A, Chang YC, et al: Central line-associated bloodstream infections among critically-ill patients in the era of bundle care. J Microbiol Immunol Infect 2017;50:339-48.
2. Primo MG, Guilarde AO, Martelli CM, et al: Healthcare-associated Staphylococcus aureus bloodstream infection: length of stay, attributable mortality, and additional direct costs. Braz J Infect Dis 2012;16:503-9.
3. Islas-Munoz B, Volkow-Fernandez P, Ibanes-Gutierrez C, et al: Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. Int J Infect Dis 2018;71:59-64.
4. Rhodes D, Cheng AC, McLellan S, et al: Reducing Staphylococcus aureus bloodstream infections associated with peripheral intravenous cannulae: successful implementation of a care bundle at a large Australian health service. J Hosp Infect 2016;94:86-91.
5. Finnerty P, Provost L, O'Donnell E, et al: Using Infant Mortality Data to Improve Maternal and Child Health Programs: An Application of Statistical Process Control Techniques for Rare Events. Matern Child Health J 2019.
6. Imam N, Spelman T, Johnson SA, et al: Statistical Process Control Charts for Monitoring Staphylococcus aureus Bloodstream Infections in Australian Health Care Facilities. Qual Manag Health Care 2019;28:39-44.
7. Hart MK, Hart RF, eds：健康照護的統計流程管制(初版)。台北：新加坡商湯姆生亞洲私人有限公司台灣分公司。2006:157-280。
8. Foster ST：品質管理 (一版)。台北：台灣培生教育出版股份有限公司。2007。
9. Tseng YJ, Wu JH, Lin HC, et al: A Web-Based, Hospital-Wide Health Care-Associated Bloodstream Infection Surveillance and Classification System: Development and Evaluation. JMIR Med Inform 2015;3:e31.
10. National Healthcare Safety Network (NHSN) Patient Safety Component Manual, N.H.S. Network, Editor 2019.
11. 施智源、陳瀅淳、劉美芳：美國疾病管制中心 2004 年院內感染定義中譯。感控雜誌 2007;17:11-44。
12. 衛生署疾病管制局：醫療照護相關感染監測定義。衛生署疾病管制局 Editor. 2008/10/31。
13. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2002;51:1-29.
14. How-to Guide: Prevent Central LineAssociated Bloodstream Infections (CLABSI), I.f.H. Improvement., Editor. 2012.
15. Sheng W, Chie W, Chen Y, et al: Impact of nosocomial infections on medical costs, hospital stay, and outcome in hospitalized patients. J Formos Med Assoc 2005;104:318-26.
16. Chen YC, Sheng WH, Wang JT, et al: Effectiveness and limitations of hand hygiene promotion on decreasing healthcare-associated infections. PLoS One 2011;6:e27163.
17. Lin WP, Chang YC, Wu UI, et al: Multimodal interventions for bundle implementation to decrease central line-associated bloodstream infections in adult intensive care units in a teaching hospital in Taiwan, 2009-2013. J Microbiol Immunol Infect 2018;51:644-51.
18. Chiang CH, Pan SC, Yang TS, et al: Healthcare-associated infections in intensive care units in Taiwan, South Korea, and Japan: recent trends based on national surveillance reports. Antimicrob Resist Infect Control 2018;7:129.

Application of Process Control Chart to Analyze the Incidence of Healthcare-associated *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Yu-Ching Chang[1], Hui-Chi Lin[1], Hsiao-Fang Huang[2], Wang-Huei Sheng[1,3,4], Jann-Tay Wang[1,3], Yee-Chun Chen[1,3]

[1]Center for Infection Control, [2]Center for Quality Management,
[3]Department of Internal Medicine,
[4]Department of Medical Education, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Staphylococcus aureus is a causative agent of bloodstream infections (BSIs), and healthcare-associated *S. aureus* bacteremia (HA-SAB) is associated with high morbidity and mortality. Root cause analysis focusing on healthcare workers revealed inadequate knowledge and suboptimal infection prevention and control (IPC) practice as factors that prevented central-line (CL)-associated bloodstream infection (CLABSI). In this retrospective study, we gathered evidence and promoted CLABSI bundle, Center of Excellent in a national action plan, to reduce CLABSI in Taiwan that was funded by Taiwan CDC to reduce bloodstream infection at intensive care units. The incidence of HA-SAB before and after interventions were compared using the U chart. The step-wide implementation and promotion of CLABSI bundle since 2009 resulted in a decrease in SPC outside the upper control limit and the standard deviations. A total of 1272 episodes of HA-SAB were identified during the 11-year study period. A multidisciplinary team involving all stakeholders, the adapt-to-adopt evidence-based practice and its integration into the workflow, annual promotion, and continuous education were important for the implementation and sustenance of the program during the 11-year period to demonstrate the long-term hospital-wide impact.

Key words: Healthcare-associated bloodstream infection, *Staphylococcus aureus*, Statistical process control char

台灣兒童肺炎黴漿菌感染暨抗藥性現況及治療建議

林明儒[1]　陳志榮[2]

林口長庚醫院　[1]兒童一般醫學科　[2]兒童感染科

在全面施打接合型肺炎鏈球菌疫苗後，嚴重肺炎鏈球菌感染之兒童肺炎病例急遽減少，肺炎黴漿菌成為台灣兒童社區型肺炎重要的致病菌之一，雖然大多數患者症狀輕微，近年來嚴重的黴漿菌肺炎兒童病例有增加趨勢。一般而言，黴漿菌肺炎之患童的精神活動力不會受到太大影響，素有「行走型肺炎」(Walking pneumonia) 之稱。傳統以巨環黴素為主要治療藥物。然而，在 2000 年開始由日本逐漸遍及全世界的巨環黴素抗藥肺炎黴漿菌，是一個急需注目的公衛議題，台灣由 2010 年開始至 2018 年的流行病學研究結果顯示，巨環黴素抗藥肺炎黴漿菌在兒童族群中有顯著上升的現象，很可能是兒科大量使用長效型巨環黴素下的結果。隨著抗藥性增加的情形，治療的困難度也隨之上升。在針對巨環黴素治療反應不佳的患者，可以考慮其年齡與臨床表徵嚴重度，使用多喜黴素 (doxycycline) 或氟奎諾酮類 (fluoroquinolone) 的抗生素治療。臨床上，仍需合理使用抗生素，避免濫用巨環黴素治療慢性咳嗽或上呼吸道感染，以減緩抗藥性之產生。（**感控雜誌 2020:30:43-48**）

關鍵詞： 台灣、兒童、肺炎、肺炎黴漿菌、巨環黴素、抗藥性

前　言

肺炎黴漿菌是一種不具細胞壁，大小介於細菌與病毒之間且是目前發現最小並且能自行繁殖的病原體，可以在動植物身上發現，分佈很廣。此菌為兒童非典型肺炎常見致病菌之一，一年四季均可見感染案例，唯好發於春、夏之交及秋天，主要感染途徑是經由飛沫傳染，感染後潛伏期

民國 108 年 9 月 2 日受理
民國 108 年 9 月 9 日修正
民國 108 年 12 月 18 日接受刊載

通訊作者：陳志榮
通訊地址：333桃園市龜山區復興街5號
連絡電話：(03) 3281200轉8202

DOI: 10.6526/ICJ.202002_30(1).0005

為 1~4 週。感染後臨床症狀可由毫無症狀，到上呼吸道感染、咽炎、細支氣管炎及肺炎。感染初期患童會出現輕微發燒、全身疲倦無力及頭痛等類流感症狀，接著 2~4 天會出現持續性乾咳，有些氣喘的病童，可以因為黴漿菌感染而使氣喘發作症狀變的更嚴重。即使造成肺炎，一般而言，患童的精神活動力不會受到影響，故此菌造成的非典型肺炎素有「行走型肺炎」(Walking pneumonia) 之稱。除了下呼吸道感染以外，少部分肺炎黴菌可以造成肺外症狀進而侵犯中樞神經、心臟、肝臟、腸胃道、血液、肌肉關節病變及皮疹 (如多型性紅斑)。

流行病學

根據美國在 2015 全國性施打肺炎鏈球菌疫苗後 (Post pneumococcal conjugate vaccine era) 針對兒童社區型肺炎流行病學的研究中，可以發現除病毒感染外，總體而言肺炎黴漿菌所佔致病率約為肺炎鏈球菌的 2 倍，而從年齡分佈上來看，肺炎黴漿菌主要好發在 5 歲之後的學齡兒童族群[1]。

而在台灣兒童社區型肺炎流行病學方面，在 2001 年全面性施打肺炎鏈球菌疫苗前林口長庚醫院陳志榮教授的研究中可以看出，肺炎黴漿菌 (約佔 38%) 為僅次於肺炎鏈球菌 (約佔 42%) 的致病原[2]。在年齡分佈上面，台灣兒童肺炎黴漿菌感染於 3 歲之後比率便有顯著上升，略早於歐美地區的兒童，5 歲之後一樣為最常見的致病原。而在全面施打肺炎鏈球菌疫苗後，根據台灣兒童感染症盟 (Taiwan Pediatric Infectious Disease Alliance, TPIDA) 在 2011 年到 2012 所做的全國性流行病學調查，總體而言肺炎黴漿菌依然為第二常見的致病原 (約佔 22%)，僅次於肺炎鏈球菌 (約佔 30%)，5 歲之後的學齡兒童族群為最好發族群，唯 2 歲之後所佔比例便逐漸有上升的趨勢，顯示肺炎黴漿菌在台灣兒童社區型肺炎好發族群似乎有年輕化的趨勢。

診斷方法

黴漿菌可以在洋菜膠或肉汁培養皿上自由生長，對有經驗的人員來說是相當容易的。然而由於黴漿菌的生長十分的緩慢，所以培養病原菌，在臨床的使用上通常幫助不大。過去臨床會由偵測冷凝集素 (Cold agglutinins) 來診斷肺炎黴漿菌感染，然而僅 50% 病人在感染 1 週後有冷凝集素 titer 上升的現象，且此現象許多其他細菌及病毒感染後均會發生，故敏感性及特異性均不高，並不建議用於肺炎黴漿菌感染的確診。

現今臨床上最常使用的實驗室診斷工具為偵測血清抗體 IgM 及 IgG，然而需注意的是，兒童感染肺炎黴漿菌之後約 7~10 天血液中 IgM 及 IgG 才會逐漸上升，並於感染後 3~6 周

達到高峰，且感染後 IgM 可維持陽性 6~12 個月之久，而 IgG 更可以維持陽性數年之久，故目前確立診斷的標準為急性期及恢復期 (間隔 2~4 周) 偵測 IgG titer 上升 4 倍為準，並不建議以單次檢驗結果來確立診斷。

近年來，可以藉由呼吸道檢體使用 Real-time polymerase chain reaction (PCR) 偵測肺炎黴漿菌的 genomic DNA 來診斷感染，此方法有極高的敏感性及特異性，不過此方法所需價格較高且在醫療機構並不十分普及，然而，有研究顯示，*mycoplasma* 可以在無呼吸道症狀的兒童咽喉部由 PCR 偵測到帶菌長達 6 個月之久[3]，故在臨床診斷判讀上仍須十分小心。

綜合上述而言，臨床上診斷肺炎黴漿菌感染需根據病人族群、接觸史及臨床症狀並合併實驗室診斷，以避免過度診斷的現象。

亞洲地區及台灣肺炎黴漿菌抗藥性現況

針對巨環黴素產生抗藥性的黴漿菌 (Macrolide resistant *Mycoplasma* pneumoniae, MRMP) 首次於 2000 年在日本被鑑定出來，由於此菌因生長速度緩慢，因此不適合用傳統抗生素感受性試驗檢測其抗藥性。血清學檢查亦無法分辨出抗藥性菌株。此菌抗藥性與 23S rRNA domain V 肽基轉移酶環產生點突變有關，最常見的突變位點為 A2063G、A2063T、以及 A2064G。日本在 2008~2015 年間共檢測 1,448 件肺炎黴漿菌感染病患，具抗藥性者達 70.2%，其中各突變點百分比分別為 A2063G mutation (95.8%)、A2063T (3.1%)、A2064G (0.6%)、A2063C (0.3%)、C2617G (0.2%) 以及 C2617T (0.1%) [7]。近年日本抗藥性逐漸降到 40% 可能和 macrolide 謹慎使用，而改用日本製造的氟奎諾酮 tosufloxacin 有關。

在中國大陸方面，近年因巨環黴素濫用情形，其黴漿菌抗藥性更已高達 90% 以上[8]。

在台灣，在 2010~2011 年台灣因社區型肺炎住院之兒童的研究中發現，*M. pneumoniae* 對於巨環素出現抗藥性的比例為 12~23%，明顯低於周圍亞洲其他國家如中國、日本及南韓[9,10]。而台大醫院張鑾英教授團隊在 2010~2017 的研究中顯示肺炎黴漿菌抗藥性比例為 19~30%，其中 91% 突變為點為 A2063G11，而林口長庚兒童醫院郭貞孍醫師在 2015~2018 年針對肺炎黴菌肺炎住院的兒童研究中，巨環素的抗藥性更高達 50~60%，此研究中最常見的突變為點依然是 A2063G，顯示台灣抗藥性肺炎黴漿菌的比例近年來有顯著上升的趨勢。

根據日本及中國大陸的經驗，抗藥性肺炎黴漿菌多和臨床上濫用巨環黴素抗生素有關，台灣醫師在診斷肺炎黴漿菌感染上應更加謹慎以避免抗

生素濫用的情形。

治療方法

肺炎黴漿菌因不具細胞壁，傳統盤尼西林類 (penicillin) 或內醯胺類抗生素 (beta-lactam) 對肺炎黴漿菌無效，故傳統治療選用抗生素為紅黴素 (Erythromycin, 30~50 mg/kg/day，每天 4 次，治療 10~14 天)。目前根據 2018 年台灣肺炎治療指引[4]，治療兒童黴漿菌感染首選藥物為巨環黴素 (Macrolides)，包括 Azithromycin (10 mg/kg/day，每天 1 次，治療 3~5 天) 及 Clarithromycin (15 mg/kg/day，每天 2 次，治療 7~10 天)。

在針對對巨環黴素產生抗藥性的黴漿菌感染 (Macrolide resistant *Mycoplasma* pneumoniae, MRMP)，可以選用 doxycycline 及氟奎諾酮 (fluoroquinolone) 類的抗生素。過去研究顯示四環黴素 (tetracycline) 在 8 歲以前兒童使用會造成牙齒琺瑯質的染色及象牙質萎縮的現象，然而，近期研究在新型四環黴素 doxycycline 短期 (21 天內) 使用於 8 歲以下的兒童，並不會造成牙齒琺瑯質的染色或象牙質萎縮的現象[5]，不過仍需注意的是，四環黴素類抗生素的副作用往往和累積計量有關，故臨床上仍需避免過度診斷及抗生素濫用的情形。

而在氟奎諾酮 (fluoroquinolone) 類抗生素的副作用方面，初期新型氟奎諾酮試驗於年幼老鼠使用高劑量時，會導致關節毒性，所以這類抗生素大多沒有兒童族群的臨床試驗，於上市之初也不建議用於 18 歲以下兒童，然而在抗藥性細菌盛行的現況下，世界各國均有使用此類抗生素於特殊病童之情形。在使用經驗中，新型氟奎諾酮在兒童可以引起與成人一樣的可恢復性關節病變，但至今並無永久性關節病變之報告。另一方面，針對 fluoroquinolone 類的抗生素在兒童的副作用上，2014 年發表在 Pediatrics 的研究顯示，使用 Levofloxacin 在兒童在臨床幾乎不會造成軟骨及肌肉骨骼的損傷，且少部分 (約 3%) 疑似氟奎諾酮相關的肌肉骨骼損傷案例中，在停藥 1~5 年內就觀察到可逆性的恢復[6]。

儘管如此，在使用 doxycycline 或 fluoroquinolone 治療兒童黴漿菌感染時，臨床醫師必須謹慎衡量治療的好處及可能的副作用。台灣雖然 MRMP 比例上升，在病情沒有急迫性的情況下，仍可先使用 macrolide 作經驗性治療，若使用 macrolide 48 至 72 小時之後仍持續發燒或出現呼吸窘迫，則可使用 doxycycline 或 fluoroquinolone 等替代藥物治療之。

另一方面，有一部分的研究學者認為黴漿菌肺炎的症狀是導因於感染呼吸道表面細胞產生發炎反應後釋放的細胞介素 (cytokine) 而非感染本身，因此，類固醇在治療黴漿菌肺炎上的角色也是一個重要的議題，目前，有許多的案例報告顯示類固醇在

臨床上對於巨環黴素反應不佳的病患中，不論使用高機量脈衝式類固醇或低劑量給予，都能有效減緩臨床症狀，縮短住院天數，並且可以在胸部X 看到肺炎明顯改善的現象[12-14]。然而，在 2017 年日本使用醫療大數據的研究中卻發現使用類固醇反而會增加黴漿菌肺炎病患的住院天數及整體花費[15]。

結　語

針對台灣兒童肺炎黴漿菌治療上，前衛福部長林奏延教授有下述建議：macrolide 抗藥性快速上升可能和過度診斷黴漿菌肺炎而輕易開立 macrolides，或者部分氣喘病長期使用紅黴素有關，而大部分的黴漿菌肺炎都屬輕微，不需過分使用後線藥物治療。另外，一般感冒或氣管炎不需使用抗生素，若懷疑非典型肺炎時可先使用 azithromycin 3 天，若治療效果不佳，此時建議送醫院確定診斷，再考慮使用 doxycycline。

參考文獻

1. Seema Jain, et al: Community-acquired pneumonia among U.S. children, NEJM 2015;372:2167-8.
2. Chen, et al: Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children in northern Taiwan. PIDJ 2012;31:E196-201.
3. Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG, et al: Carriage of Mycoplasma pneumoniae in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. PLoS Med 2013;10:e1001444.
4. 台灣肺炎治療指引，2018。第四章。
5. Poyhonen H, Nurmi M, Peltola V, et al: Dental staining after doxycycline use in children. J Antimicrob Chemother 2017;72:2887-90.
6. Bradley JS, Kauffman RE, Balis DA, et al: Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin. Pediatrics 2014;134:e146-53.
7. Takaaki Tanaka, Tomohiro Oishi, et al: "Macrolide-Resistant Mycoplasma pneumoniae Infection, Japan, 2008-2015." Emerging Infectious Diseases 2017;23:1703-6.
8. Dong-Xing Guo, Wen-Juan Hu, Ran Wei: Epidemiology and mechanism of drug resistance of Mycoplasma pneumoniae in Beijing, China: A multicenter study. Bosn J Basic Med Sci 2019;19:288-96.
9. Wu HM, Wong KS, Huang YC, et al: Macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae in children in Taiwan. J Infect Chemother 2013;19:782-6.
10. Wu PS, Chang LY, Lin HC, et al: Epidemiology and clinical manifestations of children with macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in Taiwan. Pediatr Pulmonol 2013;48:904-11.
11. Tzu-I Yang, Tu-Hsuan Chang, Chun-Yi Lu, et al: Mycoplasma pneumoniae in pediatric patients: Do macrolide-resistance and/or delayed treatment matter? Journal of Microbiology, Immunology and Infection 2019;52:329e335.
12. Lee KY, Lee HS, Hong JH, et al: Role of prednisolone treatment in severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. Pediatr Pulmonol 2006;41:263-8.
13. LuoZ, LuoJ, LiuE, XuX, LiuY, ZenqF, et al: Effectsof prednisolone on refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. Pediatr Pulmonol 2014;49:377-80.
14. You SY, Jwa HJ, Yanq EA, et al: Effects of methyl-prednisolone pulse therapy on refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. Allergy Asthma Immunol Res 2014;6:22-6.
15. Okubo Y, Michihata N, Morisaki N, et al: Recent trends in practice patterns and impact of corticosteroid use on pediatric Mycoplasma pneumoniae-related respiratory infections. Respir Investig 2018;56:158-65.

Current epidemiology of mycoplasmal pneumonia and antibiotic resistance trends in children in Taiwan

Ming-Ru Lin, Chih-Jung Chen

Department of Pediatrics, Linkou Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan

Mycoplasma pneumoniae is a causative agent of pneumonia in children, especially in the era of post-pneumococcal conjugate vaccination. The clinical symptoms range from a self-limited disease to severe lower respiratory tract infection. The emergence of macrolide resistance was first reported in Japan in 2000 and has extended worldwide thereafter. Macrolide-resistant M. pneumoniae (MRMP) infection in children in Taiwan ranged from 12% to 23% in 2011-2012 but gradually increased to 50% to 60% in 2015-2018. Treatment of MRMP infection is challenging, necessitating continuous surveillance.

Key words: Mycoplasma pneumoniae, Children, Drug resistance

專　欄

DOI: 10.6526/ICJ.202002_30(1).0006

類病毒顆粒平台技術對人用病毒疫苗發展之影響

劉家齊

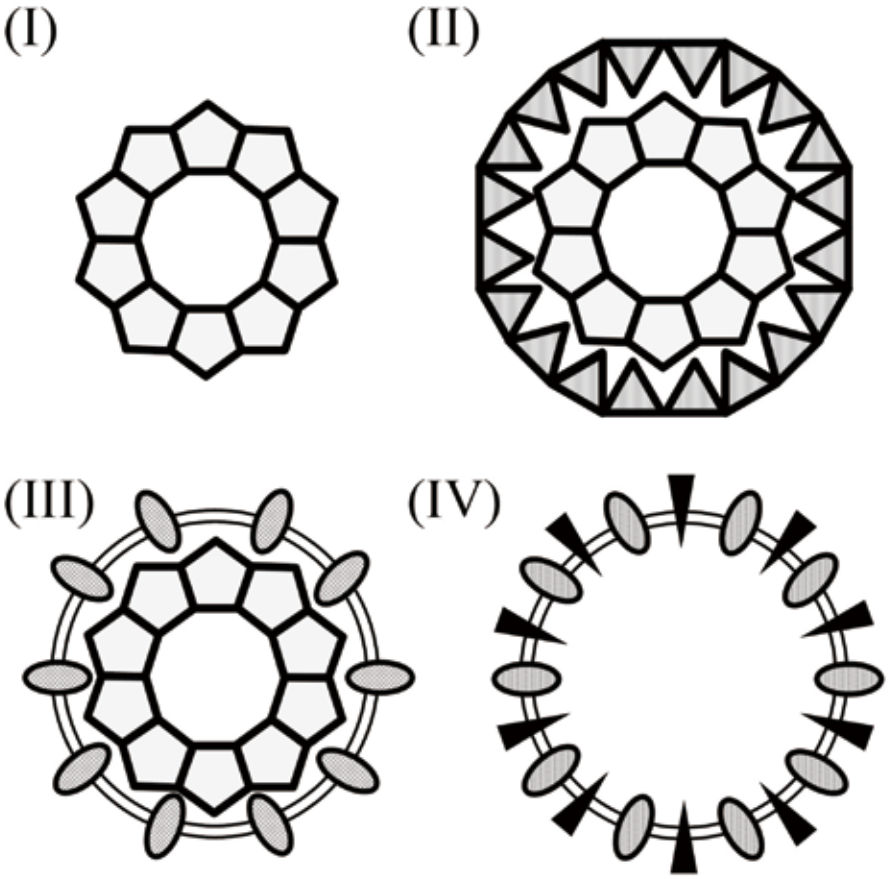
財團法人國家衛生研究院　感染症與疫苗研究所

前　言

類病毒顆粒 (Virus-like particle, VLP)平台技術是近年來在人用病毒疫苗領域中蓬勃發展的生物技術。目的為產生致病病毒的結構蛋白後組裝成顆粒，模仿原先的病毒立體結構[1,2]。以基因重組的方式產生這種非傳染性的蛋白顆粒，與原先的病毒形態相似但其顆粒內部不會包含致病病毒的基因組，不能再次感染或自我複製。與傳統培養病毒製備病毒疫苗的方式相較下，以不含致病病毒基因的類病毒顆粒做為預防性疫苗，可以減少減毒病毒疫苗與去活化病毒疫苗可能的風險，改善病毒疫苗製備與使用時的安全性[1,2]。利用分子生物學技術構築類病毒顆粒之載體，能快速因應新興流行的病毒基因資訊進行製備並發展候選疫苗，也可以置換不同型別病毒結構蛋白基因或對其顆粒進行修飾，提升疫苗誘發的免疫反應[1-5]。目前在市場上已有的類病毒顆粒疫苗的銷售，包括 B 型肝炎病毒 (Hepatitis B virus, HBV)、人類乳突病毒 (Human papilloma virus, HPV) 和 E 型肝炎病毒 (Hepatitis E virus, HEV)。現階段已有許多新型類病毒顆粒候選疫苗進行人體臨床試驗。

類病毒顆粒之構成型態

由於病毒的型態各異，每種病毒具有各自形狀和結構，因此類病毒顆粒疫苗有多種構成型態[1]。類病毒顆粒的主要形態主要如圖一，包括：(I) 單層類病毒顆粒 (Mono-layered VLP)，通常由病毒殼蛋白 (Capsid) 組成的單層顆粒；(II) 多層類病毒顆粒 (Multi-layered VLP)，由多個同時表達的殼蛋白形成；(III) 含套膜的類病毒顆粒 (Enveloped VLP)，在病毒



(I) 單層類病毒顆粒；(II) 多層類病毒顆粒；(III) 含套膜的類病毒顆粒；(IV) 病毒體。
(Modified from Donaldson et al. Expert Rev Vaccines. 2018;17(9):833-849.)

圖一　主要的類病毒顆粒的形態結構示意圖

殼蛋白外有磷脂膜包裹；(IV) 病毒體類病毒顆粒 (Virosome VLP)，由磷脂膜囊泡結合病毒衍生的蛋白質組成(表一) [6-9]。一些類病毒顆粒與衍生自多種病毒株的多價型或鑲嵌型類病毒顆粒，增加了類病毒顆粒疫苗的多樣性，朝向建立廣效型疫苗以預防更多亞型或血清型的病毒。但多價型或鑲嵌型類病毒顆粒的製作增加了複雜性，可能需要生產操作條件的優化以促進穩定的顆粒形成[1,2]。除了類病毒顆粒疫苗的設計與建構外，為達到醫療上使用還須建立符合法規的量產製備與生產設施，並確定類病毒顆粒疫苗生產的一致性與穩定性。

類病毒顆粒之表達系統

類病毒顆粒選擇適合的表達系統極為重要，因為每種表達系統在表達

表一　主要的類病毒顆粒的形態分類

類病毒顆粒的形態	代表範例	Ref.
單層類病毒顆粒	B 型肝炎病毒	Keating & Noble. 2003. [6]
多層類病毒顆粒	輪狀病毒	Crawford et al. 1994. [7]
含套膜的類病毒顆粒	仙台病毒	Sugahara et al. 2004.[8]
病毒體類病毒顆粒	流感病毒	Huckriede et al. 2005.[9]

特定病毒蛋白質會有所不同，尤其是轉譯後修飾作用 (如磷酸化與醣基化) 對類病毒顆粒的構型與功能有所影響，在施打後的免疫能力也有所差異[1-3]。類病毒顆粒在人用病毒疫苗之發展過程中，多種表達系統被發展出來以利量產製備。以表達病毒蛋白成分使其自行聚合組裝成類病毒顆粒，製備平台有：細菌、酵母菌、昆蟲和哺乳動物的細胞培養製備平台[1-3]，也有使用活體生物如家蠶或轉殖植物進行表達生產[10,11]。近年來也有發展以病毒載體送入體內自行產生類病毒顆粒，如腺病毒載體與水泡性口炎病毒載體[5]。這些類病毒顆粒疫苗之表達系統也各有其優缺點，達到量產製備與產生足夠免疫能力之研究，能以評估新型類病毒顆粒候選疫苗的可行性。

近期類病毒顆粒疫苗之進展

從最早 B 型肝炎病毒和人乳頭瘤病毒類病毒顆粒疫苗的上市，到目前陸續已有許多病毒的類病毒顆粒候選疫苗正進行人體臨床試驗 (表二)。由這些人體臨床試驗，可以逐步驗證類病毒顆粒疫苗之有效性。近年來，也陸續有新型的類病毒顆粒被設計出來，如：腸病毒、日本腦炎病毒、茲

表二　近期類病毒顆粒疫苗之臨床試驗

病毒種類	臨床試驗狀態	臨床試驗登記號碼
Hepatitis E virus	Phase IV	NCT02417597
HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58	Phase IV	NCT03051516
Influenza A virus (Quadrivalent)	Phase III	NCT03301051
Chikungunya virus	Phase II	NCT03483961
Influenza A virus (H7N9)	Phase II	NCT02078674
Norovirus	Phase II	NCT03039790
Cytomegalovirus	Phase I	NCT02826798
Enterovirus A71	Phase I	ACTRN12617001027303

(Modified from Donaldson et al. Expert Rev Vaccines. 2018;17(9):833-849.)

卡病毒、登革病毒、伊波拉病毒與流感病毒的多價型或鑲嵌型類病毒顆粒[4,5,9]。以流感病毒為例，由於流感病毒變異速度快，已從早期的單價類病毒顆粒疫苗發展至四價類病毒顆粒疫苗。

類病毒顆粒除了可以呈現病毒抗原外，為提昇類病毒顆粒能誘發更好的免疫能力，嵌合其他蛋白質於類病毒顆粒的表面。如以沙門氏菌鞭毛蛋白 (FliC) 嵌合來修飾流感類病毒顆粒，以增強流感類病毒顆粒免疫原性[12]。或是加入巨噬細胞群落刺激因子 (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)，以誘導更有效和更廣泛的中和抗體，且增強 Th1 和 Th2 細胞反應[12]。如 B 細胞活化因子 (BAFF) 是抗原刺激 B 細胞活化和抗體分泌細胞 (ASC) 的存活和分化的重要因子，表現在流感類病毒顆粒的表面，在動物實驗中觀察能提升抗病毒的中和能力以及脾臟中 ASC 的數量，在對活病毒攻毒動物模式有著提高存活的保護能力[13]。

類病毒顆粒平台技術對於新興感染症，提供一種快速製備疫苗的策略。如在 2013 年被美國 FDA 允許可以生產流感類病毒顆粒進行市場銷售，在不適合於雞胚蛋生產或細胞培養流感病毒時，仍能製備流感疫苗[14]。近年出現的高致病性禽流感 (Highly Pathogenic Avian Influenza, HPAI) H5 與 H7 流感病毒，引起人們對潛在的禽傳人之全球大流行的擔憂。由於禽流感病毒會殺死雞胚蛋，使得以傳統雞胚蛋生產預防禽流感之疫苗供給將可能發生困難。使用細胞培養技術製備流感病毒雖然能進行量產，但流感病毒還需篩選與適應宿主細胞的過程。因此類病毒顆粒平台技術的出現，使得只需流感病毒的 HA 基因資訊，即可快速開始設計類病毒顆粒疫苗，縮短疫苗製備的時程。

未來展望

類病毒顆粒平台技術提供人用病毒疫苗新的發展方向，由於其顆粒內部不會包含致病病毒的基因組，因此避免傳統製備病毒時的風險，這對疫苗的安全性提供重要的發展。病毒學和疫苗學的進步也促進了新型類病毒顆粒疫苗的開發，利用基因重組技術所構築之類病毒顆粒載體，能藉由病毒基因資訊進行基因重組或對其顆粒進行修飾提升疫苗誘發的免疫能力，並加速疫苗的研發過程。由於人用疫苗在法規審查上極為慎重，不同類型類病毒顆粒疫苗還需臨床試驗進行的驗證。與傳統病毒疫苗相較，類病毒顆粒疫苗在安全性與易於基因重組的特性具有優勢，對未來發展新型人用病毒疫苗具有潛力。

參考文獻

1. Donaldson B, Lateef Z, Walker GF, et al: Virus-like particle vaccines: immunology and formulation for clinical translation. Expert Rev

Vaccines 2018;17:833-49.

2. Vicente T, Roldão A, Peixoto C, et al: Large-scale production and purification of VLP-based vaccines. J Invertebr Pathol 2011;107:S42-8.
3. Mohsen MO, Zha L, Cabral-Miranda G, et al: Major findings and recent advances in virus-like particle (VLP)-based vaccines. Semin Immunol 2017;34:123-32.
4. Wong SH, Jassey A, Wang JY, et al: Virus-Like Particle Systems for Vaccine Development against Viruses in the Flaviviridae Family. Vaccines 2019;7:123.
5. Fang CY, Liu CC: Recent development of enterovirus A vaccine candidates for the prevention of hand, foot, and mouth disease. Expert Rev Vaccines 2018;17:819-31.
6. Keating GM, Noble S: Recombinant hepatitis B vaccine (Engerix-B): a review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B. Drugs 2003;63:1021-51.
7. Crawford SE, Labbé M, Cohen J, et al: Characterization of virus-like particles produced by the expression of rotavirus capsid proteins in insect cells. J Virol 1994;68:5945-52.
8. Sugahara F, Uchiyama T, Watanabe H, et al: Paramyxovirus Sendai virus-like particle formation by expression of multiple viral proteins and acceleration of its release by C protein. Virology 2004;325:1-10.
9. Huckriede A, Bungener L, Stegmann T, et al: The virosome concept for influenza vaccines. Vaccine 2005;23:S26-38.
10. Matsuda S, Nerome R, Maegawa K, et al: Development of a Japanese encephalitis virus-like particle vaccine in silkworms using codon-optimised prM and envelope genes. Heliyon 2017;3:e00286.
11. Pillet S, Racine T, Nfon C, et al: Plant-derived H7 VLP vaccine elicits protective immune response against H7N9 influenza virus in mice and ferrets. Vaccine 2015;33:6282-9.
12. Liu WC, Liu YY, Chen TH, et al: Multi-subtype influenza virus-like particles incorporated with flagellin and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for vaccine design. Antiviral Res 2016;133:110-8.
13. Hong JY, Chen TH, Chen YJ, et al: Highly immunogenic influenza virus-like particles containing B-cell-activating factor (BAFF) for multi-subtype vaccine development. Antiviral Res 2019;164:12-22.
14. Centers for Disease Control and Prevention (2018, September 24). How Influenza (Flu) Vaccines Are Made. CDC, NCIRD. Available https://www.cdc.gov/flu/prevent/how-fluvaccine-made.htm.

專　欄

DOI: 10.6526/ICJ.202002_30(1).0007

2019 年致病性黴菌研討會紀實 (2019 Symposium of Medical Mycology)

林晉玄[1]　林俐岑[1]　羅秀容[2]

[1]國立臺灣大學　生命科學院生化科技學系
[2]國家衛生研究院　感染症與疫苗研究所

2019 年致病性黴菌研討會 (2019 Symposium of Medical Mycology) 於 10 月 25 日假國立臺灣大學生命科學館 322 室舉辦。免疫不全病患人數增加及壽命延長，黴菌感染日益增加。致病性黴菌不僅是醫療照護相關感染的主要病原菌之一，一旦造成系統性感染，也帶來高死亡率 (40%) 或其它併發症。加上目前抗黴菌藥物選項有限，如何防治黴菌感染是一個刻不容緩的課題。本研討會邀請國內外專家，針對黴菌感染之基礎研究、環境的影響、診斷治療以及抗藥性監測等議題進行深入探討。並藉此提供國內學者與國外專家在致病性黴菌相關研究學術交流的平台。本次邀請到美國布朗大學 (Brown University) Dr. Richard J. Bennett 與國內學者交流。Dr. Bennett 是國際上研究念珠菌 (*Candida* spp.) 知名的學者，對於念珠菌型態轉換、致病機轉與基因體都有深入著墨。

以下是介紹每個演講主題的內容：

1. 變色龍念珠菌：型態的轉換如何使念菌珠能夠適應宿主環境 (Candida the chameleon-how shifting cell states enables host adaptation)

白色念珠菌所引起血液感染具有高致死率，白色念珠菌對不同的環境訊息會轉換不同的型態，並且在基因上也會有相對應的變化。Dr. Bennett 的精彩演講主要分為兩個部分，第一個部分為白色念珠菌 Parasexual life cycle，第二部分為白色念珠菌的多型性。

在第一部分，Dr. Bennett 提到了白色念珠菌的細胞會在不同型態之

間轉換 (White-Opaque transition)，而其中只有 Opaque 細胞才具有高的有性生殖能力。經過 RNA-sequencing 分析這 White 與 Opaque 兩種細胞基因表現差異，發現調控白色念珠菌 Pheromone MAPK cascade 的相關基因在不同型態中具有不同的表現量。Pheromone MAPK cascade 為一能夠促進 Mating genes 表現的信號通路，而這些基因在 Opaque 細胞的表現量較 White 細胞高出許多。Dr. Bennett 的研究團隊將在 Opaque 細胞表現量高的 *Gβ* 與 *CST5* 基因分別或同時表現於 White 細胞中，發現 *Gβ* 或/與 *CST5* 基因能夠顯著提高 White 細胞有性生殖的能力。此研究結果證實 *Gβ* 與 *CST5* 基因在調控白色念珠菌有性生殖的能力上扮演重要角色。有趣的是，這兩個基因在其他念珠菌種是否有扮演同樣的角色值得進一步探討。

在白色念珠菌中並沒有觀察到傳統的減數分裂的現象，細胞如何從 4 套染色體回到一般常見的 2 套染色體是科學家多年來都很好奇及致力想解開的謎題。Dr. Bennett 的研究團隊將白色念珠菌培養於 *S. cerevisiae* pre-spo medium，會使染色體倍性下降 (Ploidy reduction)，此培養基為一葡萄糖含量高的培養基，推測可能是由影響代謝造成染色體的不穩定性。在經過 RNA sequencing 及海馬儀分析，發現在 4 套染色體狀態下的細胞受到的氧氣壓力、代謝活動與產生的 DNA 斷裂比 2 套染色體多。因此，推測隨著代謝通量提高，細胞內的活性氧化物質 (Reactive oxygen species, ROS) 上升，進而造成 DNA 斷裂，並提高染色體的不穩定性，使白色念珠菌染色體倍性的下降。Dr. Bennett 推測這樣的現象可能不只在黴菌中發生，哺乳類細胞可能也會有相同的機制。

在第二部分中，Dr. Bennett 提到了白色念珠菌的多樣性主要是來自基因上的差異，這些差異可能來自單核苷酸多態性 (Single nucleotide polymorphism, SNP)、雜合性丟失 (Lost of Heterozygosity, LOH) 或非整倍體 (Aneuploidy)。Dr. Bennett 主要討論雜合性丟失對白色念珠菌造成的影響。就算是同一株的白色念珠菌也可以有不同的型態，一般白色念珠菌主要形成兩種型態，分別是 White 與 Opaque，但是之前發現有些白色念珠菌會有第三種型態——Gray。經過 RNA Sequencing 分析，發現白色念珠菌中一個重要轉錄因子 (transcriptional factor) *EFG1* 的突變會造成 Gray 細胞的產生。進一步大量分析從臨床檢體中分離出的白色念珠菌，發現許多 *EFG1* 的突變出現在 N 端或者 DNA binding domain，而這些突變都會降低 *EFG1* 的功能，推測 *EFG1* 可能是突變發生率相當高的熱點，並且大部分來自 ChrR 的基因轉換 (Conversion) 或者突變 (*de novo* mutation)，當基因型 *efg1-/efg1-*

時，便會產生 Gray 與 Opaque-like 的型態。在小鼠的動物腸道適應實驗中從小鼠糞便中採樣塗盤分析，發現後期都是 Gray cell dominant，顯示 Gray cell 有在小鼠腸道較好的適應性 (Fitness effect)。這個分享提醒我們微生物在體外培養基和體內可能有截然不同的基因表現。

2. 白色念珠菌對人體抗微生物胜肽的反應機制 (Responses of Candida albicans to the human antimicrobial peptide)

清大藍忠昱博士則分享 LL-37 抗微生物胜肽 (Antimicrobial peptide, AMP)。AMP 為黏膜細胞免疫的第一道防線，而 LL-37 為一多功能的抗微生物胜肽，前兩個胺基酸為兩個 Cysteine，具有一醣胺聚醣結合位 (Glycosaminoglycan binding domain, GAG)，能夠在表皮細胞、巨噬細胞等細胞中表現，目前發現高劑量的 LL-37 可以殺死白色念珠菌，而低劑量的 LL-37 會抑制白色念珠菌的附著力 (adhesion ability)，藍忠昱博士分別從 LL-37 對白色念珠菌的影響及分子機制做探討。實驗室發現高劑量 (>= 20 μg/mL) 的 LL-37 可以殺死白色念珠菌隨著濃度提高，效果越好。雖然白色念珠菌對低劑量 (5, 10 μg/mL) 的 LL-37 具有抗性，但是會喪失其附著能力。藍博士進一步發現，在加入甘露聚糖 (Mannan) 時，可以回復白色念珠菌的附著力，並且降低白色念珠菌的聚集。推測 LL-37 可能藉由結合在白色念珠菌的表面影響附著。利用 Phage display screening 找到跟 LL-37 高度結合的蛋白質序列，經比對後發現與 Xog1 蛋白質同源度高，利用 ELISA 及 Pull down 實驗進一步確認 LL-37 與 Xog1p 確實有結合，Xog1p 為與細胞壁重塑 (Cell wall remodeling) 相關的蛋白質。以穿透性電子顯微鏡觀察白色念珠菌細胞壁，發現加入 LL-37 後，導致細胞壁較薄，同時也發現 LL-37 會降低 Xog1 的 Exogluconase 活性，並且會增加白色念珠菌細胞壁上 β-葡聚糖 (β-Glucan) 的暴露，使宿主免疫反應增強。

此外，發現 LL-37 會活化 Mkc1，並且會誘發內質網壓力反應 (ER stress response)，進而影響細胞壁。藍博士同時也提出可能參予此反應之轉錄因子及其調控之目標基因。總結來說，在低劑量的狀況下，LL-37 會結合白色念珠菌導致細胞聚集並改變細胞壁構造，進而抑制白色念珠菌附著，而白色念珠菌利用基因調控與不同訊號傳遞路徑對抗 LL-37 的影響。而在高劑量的情況下，LL-37 藉由增加白色念珠菌細胞壁上 β-葡聚糖的暴露增強免疫系統，使白色念珠菌細胞死亡。

3. 感染爬蟲類的致病黴菌 (Fungal infections is Reptiles)

對於致病黴菌的研究大多以

哺乳類或作物感染為主，孫培倫醫師分享感染爬蟲類的致病黴菌。以往認為主要導致爬蟲類黴菌疾病的菌株為 *Chrysosporium* anamorph of *Nannizziopsis vriesii*, CANV，但經由分子親源關係 (molecular phylogenetic) 分析之後，發現過去所稱 CANV，實際上包含來自 *Nannizziopsis, Paranannizziopsis* 及 *Ophidiomyces* 三屬的 17 種黴菌，且這些黴菌具有宿主專一性。其中 *Nannizziopsis* 屬除了爬蟲的致病菌之外，也包含了 3 種感染人類的黴菌。在歐美，蛇的黴菌感染相關報告越來越多，在臺灣則因為研究剛起步，目前還無法推斷爬蟲類黴菌疾病的現況，但由於外來種的入侵日益漸增，為了本土特有種的爬蟲類保育，未來應深入了解並監控爬蟲類的黴菌流行病學。

4. 探討白色念珠菌之致病力與微衛星序列 (microsatellite CAI) 基因分型之相關性 (Association of microsatellite CAI and the pathogenesis of Candida albicans)

白色念珠菌分子分型 (Molecular typing) 的方式有許多種，王紹鴻博士分享利用 Microsatellite-based 的分型方式，不僅具有鑑別度，也有價格優勢。Microsatellite CAI 為位在 *RLM1* 基因的基因標記 (Genetic marker)，CAI 重複序列由麩醯胺酸的密碼子 (CAA/G) 所組成，*RLM1* 為一與細胞壁完整性相關的轉錄因子。從林口長庚醫院血液感染病患檢體中分離出菌株，以多位點序列分型 (Multilocus sequence typing, MLST) 及 CAI microsatelitte 分析基因序列，發現在高致死率的菌株其 CAI CAA/G 重複相當多，並且落在 MLST clade 17 中，利用斑馬魚為模型，發現 CAI CAA/G 重複多的菌株，對斑馬魚幼體的致死率較高。觀察不同 CAI 的 *RLM1* 及 *ECE1* 基因表現，發現 CAI 較高的菌株會有較多致病相關基因被開啟，而較高 CAI 的菌株，對於 Caspofungin 及 Fluconazole 的抗性較低，顯示 *RLM1* 基因的多型性可能與細胞壁訊號路徑及致病力有關，並且 CAI genotyping 可以做為菌株致病力辨別的一種方式。相對地，*RLM1* 基因表現多寡是否也可以應用為一個快速辨別致病力強弱的標的值得進一步探討。

5. 從基礎生物到抗黴菌藥物的開發 (From basic biology to antifungal drug discovery)

侵入性的黴菌感染對免疫不全的患者來說為一大威脅，目前針對侵入性黴菌感染的藥物大致有三種類，Polyene、Triazoles 與 Echinocandins，但是這些藥物都有其限制。例如：黴菌抗藥性的產生與毒性等，因此發展新的抗黴菌藥物為當務之急。陳穎練博士主要研

究的主題為 Calcineurin 訊號路徑、Protein Kinase A 及 SAGA 複合物。人類 Calcineurin 訊號路徑的活化會啟動 IL-2 與活化 T 細胞，黴菌也有相似的路徑。但是藥物 FK506 與 CsA 會抑制 Calcineurin 訊號路徑，為了使藥物只針對黴菌而不抑制人類的 Calcineurin 訊號路徑，透過分析 CN-FK506-FKBP12 的結構，希望找出對藥物進行改良的位置。在進一步比較人類與黴菌的 CN-FK506-FKBP12 結構後，在 C-22 加上 acetohydrazine，成功降低 FK506T 降低 T 細胞活化的能力。在 SAGA 複合物的研究部分，陳博士發現若將 SAGA complex 中的 *ADA2* 基因剔除，會使白色念珠菌的致病性上升，但是對於抗黴菌藥物的感受度也會上升。顯示此複合物可能為新抗黴菌藥物潛在的標靶之一。此外，陳博士也發展舊藥新用 (Old drug new trick)，發現免疫性血小板減少紫斑症 (Immune thrombocytopenic purpura) 用藥 Eltrombopag 與抗生素 Polymyxin B 具有抗黴菌的效果。

6. 探討幾丁聚醣抗黴菌機制與其應用的潛力 (Antifungal mechanism of chitosan and its potential application)

越來越多黴菌產生對抗黴菌藥物的抗性，因此新藥的發展十分重要。林晉玄博士則以幾丁聚醣 (Chitosan) 為研究材料。幾丁聚醣是一多醣類，在 pH 值小於 6.5 的環境下帶正電，能夠與細胞膜作用，達到抑制黴菌的效果。此外，其生物相容性高、易分解且毒性低，具有成為抗黴菌藥物的潛力。幾丁聚醣對白色念珠菌也具有抑菌作，為了解其抗菌的分子機制。林博士透過突變株庫篩選 (mutant library screening)，發現有 38 個轉錄因子與 11 個調控細胞壁的基因與白色念珠菌對幾丁聚醣的抗性有關。其中一個基因為 *Crz1*，*Crz1* 為 Calcineurin 路徑的轉錄因子，而此路徑主要調控細胞壁生成，此路徑受到鈣離子啟動。此外，將 FK506 (Calcineurin 抑制物) 與幾丁聚醣合併使用具有更好的抑菌效果。這些結果顯示幾丁聚醣可能還影響 Calcineurin 路徑以外的路徑。

此外，林博士也發現 SAGA complex 組成之一的 *ADA2* 基因也與幾丁聚醣的感受度有關。幾丁聚醣作用下，白色念珠菌的表面構造會些微受損；然而，在 *ada2* 突變株受損更嚴重。林博士更發現，*ada2* 突變導致白色念珠菌細胞壁構造比一般狀況更薄，與加入 Chitosan 後細胞壁變薄的型態類似。推測幾丁聚醣可能透過抑制 SAGA complex 來達到抑菌的效果。

此外，*ZCF31* 的剔除會提高菌株對幾丁聚醣感受性。*ZCF31* 剔除的細胞構造相較於正常細胞較破碎，且細胞壁較厚，而這樣的細胞壁使其對 CFW 及 CSF 兩種針對細胞壁作用的抗黴菌藥物產生抗性，顯示 *ZCF31*

剔除加強了細胞對細胞壁壓力的承受度，但是對細胞膜壓力 (SDS) 的抗性下降。推測幾丁聚醣的作用位置可能位於細胞膜，而非細胞壁。

將幾丁聚醣與其他不同抗黴菌藥物合併使用後觀察抑菌效果，發現幾丁聚醣可以加強 Fluconazole 的抑菌效果，但是會降低 Amphotericin B 的抑菌效。未來或許可藉由此方式治療黏膜或皮膚感染。不過，由於幾丁聚有不同的大小，且其抑菌的能力取決於其去乙醯化 (Deacetylation) 程度與 pH 值，因，幾丁聚醣對黴菌的影響路徑與抗菌機制仍需要更進一步的研究與了解。

這一系列探討與開發抗黴菌藥物的演講，提醒大家因為具抗藥性菌株的產生，新 (具不同殺/抑菌機制) 且有效的抗黴菌藥物開發在還是很急迫需要的！多一些臨床用藥來輪替，希望能降低具抗藥性菌株產生的頻率。今後我們將更密切合作，發揮團隊力量，加速開發新藥的腳步！

7. 臨床抗唑類 (azole) 麴菌感染案例來自於環境中使用唑類藥物導致 (Azole-resistant Aspergillosis, a health threat arose from the environment)

侵入性麴菌感染 (Invasive aspergillosis, IA) 大多是由 *Aspergillus fumigatus* 所引起，死亡率極高。Triazole 為治療 *A. fumigatus* 感染症的首選藥物，吳綺容醫師分析由環境與臨床上分離的 *A. fumigatus* 菌株之 azole 抗藥性盛行率及抗藥機轉。全國多中心臨床菌株監測結果顯示 *A. fumigatus* azole 抗藥性盛行率約 4.4%，八成抗藥菌株帶有和 azole 殺真菌劑使用相關的 *CYP51A* 基因 TR34/L98H 或 TR46/Y121F/T289A 突變機轉。全國環境監測發現約 7.5% 的環境菌株具 azole 抗藥性，其中八成抗藥菌株抗藥機轉為 TR34/L98H 突變。值得注意的是，有一主要本土流行型別 TR34/L98H 菌株分佈台灣北中南東各區環境，並已造成兩例致命肺麴菌症。此觀察顯示 TR34/L98H 菌株已適應台灣環境，廣泛散佈各地，並帶來人類健康的威脅。研究也呼應農委會「化學農藥 10 年減半」政策，期望能藉由減少特定 azole 殺真菌劑的使用，以減少作物病原真菌及人類致病真菌 azole 抗藥性的出現，確保 azole 藥物於對治植物病害及人類麴菌症的療效。

8. 侵入性念珠菌對醫學臨床的重大挑戰：從亞洲分析念珠菌的基因分型角度切入探討 (Clinical challenges of invasive candidiasis: Asian perspectives)

台灣為亞洲中 Candidamia 發生率最高的國家，而白色念珠菌為造成 Candidemia 的主要菌株，熱帶念珠菌則次之。陳抱宇醫師針對臺灣熱帶念珠菌對 Azole 的抗性分析。結果發現熱帶國家或亞熱帶的熱帶念珠菌對

Azole 的抗性比在溫帶國家來得高。進一步以多位點序列分型 (Multilocus sequence typing, MLST) 分析台灣熱帶念珠菌血液感染的臨床檢體，顯示有越來越多熱帶念珠菌對 Fluconazole 藥物產生抗藥性，並且有一半以上來自未接受 azole 類藥物治療的病人。經比較發現這些具抗藥性的熱帶念珠菌基因型雖然相似，但是這樣的相似性卻與時間及地點無關，其中 DST225 先前在台灣的水果及北京的醫院被報導過，而 DST376、505-507 則曾經在上海的醫院被分離出來，表示熱帶念珠菌抗藥性可能來自農業用藥與甚至跨國的傳遞，顯示抗藥性問題的嚴重性。

吳綺容與陳抱宇醫師的結果，提醒大家關注「One health」的概念，不但要強調正確使用少有的臨床抗黴菌藥物，也要瞭解農業抗黴菌藥物，尤其是與臨床相同的azole類的，輪替使用以降低篩選環境具抗藥性人類致病菌的重要性。

9. 聚落形成或侵入感染：宿主腸道粘液分泌決定念珠菌的感染模式 (Colonization or invasion: a decision - making for Candida at host mucosal surfaces)

白色念珠菌在免疫正常的人體腸道內主要以酵母菌 (yeast form) 的方式存在，但是在粘膜組織感染時多以菌絲體 (Hyphae form) 的方式呈現。近年來發現白色念珠菌在腸道的附著可連結到許多非感染性的發炎相關疾病，例如：克隆氏症 (Crohn's disease)，異位性疾病 (Atopic disease) 等，而這些疾病的患者的確無念珠菌侵入性感染之病徵。為了研究白色念珠菌共生於宿主腸道對宿主的影響，蔡雨寰實驗室將白色念珠菌以口服餵給小鼠一周後，發現白色念珠菌會以酵母菌型態聚集在小鼠小腸腔室，並且會增加小腸黏液的分泌。為了進一步研究小腸粘液分泌的即時反應，實驗室將一段小腸前後紮起 (Ligation)，把白色念珠菌打入該段小腸，發現四十分鐘內小腸就會開始分泌黏液，且黏液會將白色念珠菌推到小腸絨毛上端腔室內並困住。該實驗室更進一步發現 Caspase-1 發炎體 (inflammasome) 蛋白的抑制物會顯著降低白色念珠菌引起的粘液分泌，指出宿主發炎體 (inflammasome) 在黏液分泌扮演重要的角色。值得注意的是，在抑制 Caspase-1 蛋白的狀況下，白色念珠菌會以酵母菌的型態入侵到小腸絨毛的固有層 (lamina propria)，指出小腸粘液分泌在維持念珠菌腸道共生的重要性。

10. 腸道組織發炎與熱帶念珠菌感染的相關性 (Linking Candida tropicalis and intestinal homeostasis)

白色念珠菌為一伺機性感染的黴菌，為人類腸道中常見的共生菌。但是當患者免疫力低下或者腸黏膜

表面受到發炎反應破壞時，白色念珠菌就有機會侵入黏膜組織造成更嚴重的發炎反應。因此，炎症性腸病 (Inflammatory Bowel Disease, IBD) 患者的腸內菌中經常有較多的白色念珠菌。在 2016 年，發現患有家族性遺傳克隆氏病 (Chorn's disease) 的患者中熱帶念珠菌的比例較白色念珠菌高發現熱帶念珠菌是唯一可能會造成腸道發炎的菌種；顯示熱帶念珠菌可能與 IBD 的成因有關。有趣的是，有研究指出，在 IBD 的病患中的腸內菌相與健康的人相比，酵母菌的量較多，而此種菌大多來自所攝取的食物，推測 IBD 患者腸道中的熱帶念珠菌可能經由食物攝入。江皓森博士利用熱帶念珠成功建立小鼠腸內中熱帶念珠菌動物模式發現 MYA3404 的移生 (colonization) 並不會引發結腸炎。然而，若 Dextran sulfate sodium (DSS) 持續誘導結腸炎發生的小鼠，會使小鼠結腸炎惡化，並且降低小鼠的生存率，並提高促炎性 胞激素 (Proinflammatory cytokine) 的分泌。

11.抗藥性熱帶念珠菌與宿主免疫、腸道菌相間的交互作用 (Interactions of drug-resistant Candida tropicalis with host immunity and gut microbiota in an immunodeficient mouse model)

熱帶念珠菌為繼白色念珠菌後致病性最高的念珠菌，並且對越來越多抗黴菌藥物產生抗藥性，但是其抗藥性與宿主之間的交互關係還需要更近一步的研究。有報導指出，一些與抗藥性相關的基因，例如：*CDR1*, *CDR2*, *MDR1* 及 *EFG11* 等，可能也與致病性相關。為釐清兩者間的關係，潘建雄博士使用 RAG 免疫不全鼠進行實驗，餵食對 azole 藥物感受性高的熱帶念珠 RAG 鼠及 B6 鼠，發現只有在 RAG 鼠的腸道中才會有熱帶念珠菌的移生，但是並沒有侵入性及轉移性感染發生，小鼠體重也沒有減輕。但是在餵食三種不同抗藥性熱帶念珠菌的組別中，卻有不同的結果，其中一組餵食 YM990490 的組別產生了胃侵入性的感染，但是血液中發炎相關的細胞激素並沒有顯著提升，餵食 YM990579 的小鼠體重短暫減輕，且偵測到 IL-10 及 IL-22 的分泌增加，而餵食 YM990659 後小鼠體重不變，糞便中黴菌數目也並無增加，但是其腸道中組織的黴菌數明顯增加，且 APC-derived 的細胞激素的分泌量提高。由以上結果顯示，不同的抗藥性熱帶念珠菌株所引起的細胞反應及致病能力皆不同，推測這些差異可能來自不同抗藥性基因所調控的反應。

此一系列應用小鼠模式的研究，也呼應 Dr. Bennett 一開始分享的，微生物在體內體外基因不同表現，導致不同表徵與特性。因為黴菌是否引起感染，宿主的個體狀況是一個重要的決定因子，很高興台灣有這三位專家

致力於黴菌與宿主間的相互作用。

每兩年舉辦一次的致病性黴菌研討會，很高興看到台灣致病性黴菌研究團隊越來越茁壯，大家以自己專長與興趣扮演著不可或缺的角色，期待大家一起合作，讓台灣走向全球黴菌感染研究重鎮！

最後，特別感謝主辦單位國家衛生研究院、國立台灣大學生命科學院、中央研究院分子生物研究所、謝維銓教授感染醫學文教基金會、科技部及協辦單位衛生福利部疾病管制署的支持及所有工作人的協助，使得會議得以順利進行。

國內外新知

中央靜脈導管相關血流感染中葡萄球菌對氯己定的感受性

【林明儒 摘評】

中央靜脈相關的血流感染 (Central line associate blood stream infection, CLBSI) 一直是一個常見且嚴重的院內感染議題。為了有效減少此類感染，組合式照護 (Bundle care)：包括謹慎使用中央靜脈導管、選擇適合的置入位置、良善的手部清潔消毒、大面積無菌包覆以及置入處適當的消毒措施是實證有效的方法。目前研究及最新的準則中均建議使用氯己定類的酒精消毒液 (2% Chlorhexidine-70% isopropyl alcohol) 取代傳統碘酒類的消毒液能更進一步減少血行性感染。然則，使用新一代的抗菌藥物需同時兼顧潛在伴隨而來細菌產生抗藥性的問題。

為了探討長時間使用 Chlorhexidine 消毒是否會增加抗藥性的問題，此研究是在韓國自 2011 年以來使用氯己定類消毒液取代碘酒類消毒液 8 年後，比較使用氯己定類消毒液前後抗藥性的變化。由於葡萄球菌是中央靜脈相關的血流感染最常見的致病菌，故此研究是使用微量稀釋法 (microdilution method) 來偵測 Chlorhexidine 對葡萄球菌的最低抑菌濃度 (minimum inhibitory concentrations, MIC) 及最低殺菌濃度 (minimum bactericidal concentrations, MBCs)，同時使用聚合酶連鎖反應 (Polymerase chain reaction, PCR) 偵測葡萄球菌常見抗藥性基因 qacA/B 及 qacC (smr)。

此研究共在 5 家醫學中心收錄 264 株造成 CLBSI 的葡萄球菌，當中 185 株 (70.1%) 為金黃色葡萄球菌，另外 79 株 (29.9%) 為凝固酶陰性的葡萄球菌 (Coagulase-negative staphylococcus, CoNS)。176 株使用非氯己定類消毒液之前而 88 株則常規使用氯己定類消毒液。這群葡萄球菌平均最低抑菌濃度及最低殺菌濃度分別為 3.15+/-1.01 mg/L 及 8.08+/-5.01 mg/L，且使用氯己定類消毒液前後兩者濃度並無顯著差異 (MIC, $p = 0.765$; MBC, $p = 0.945$)。而在試驗 8

年間使用氯己定類消毒液方面也無顯著增加 MIC (MIC50: 2 mg/L; MIC90: 4 mg/L) 或 MBC (MIC50: 8 mg/L; MIC90: 8 mg/L) 的情形。

在抗藥性基因方面，可以發現帶有 qacA/B 基因的葡萄球菌不論 MIC 或 MBC 均顯著高於未帶有此類基因的葡萄球菌 (mean MIC: 3.60 vs 2.52 mg/L, P < 0.001; mean MBC: 9.17 vs 6.51 mg/L, P < 0.001)，然則，此類差異未在帶有 smr 基因與否上觀察到 (mean MICs: 3.14 and 3.18 mg/L, P = 0.827; mean MBCs: 7.96 and 8.75 mg/L, P = 0.375)。在抗藥性基因分析上，可以發現帶有 qacA/B 基因 (59.7% vs. 56.8%, p = 0.659) 或 smr 基因 (88.1% vs. 81.8%, p = 0.618) 的比例在使用氯己定類消毒液前後並無顯著差異，甚至在其中一家醫院使用氯己定類消毒液後帶有 smr 基因菌株的比例有下降的現象 (84.3% vs. 44.1%, p = 0.007)。

此研究的結果顯示，使用氯己定類消毒液，目前並無偵測到葡萄球菌產生抗藥性的問題。

【譯者評】CLBSI 是院內感染一項中的議題，目前許多研究均指出短時間放置中央靜脈導管，置入處皮膚是常見致病原來源處，故放置及後續照護時使用之消毒液選擇至關重要，目前最新的研究及準則均建議使用氯己定類消毒液可以有效減少 CLBSI，然則，在使用更新更有效的抗菌類藥物時，監測後續可能產生的抗藥性也是十分重要的感控議題。

參考文獻

1. Jun KI, Choi Y, Kwon K, et al: Chlorhexidine sensitivity in staphylococci isolated from patients with central line-associated bloodstream infection. Journal of Hospital Infection 2019;103;276e279.

讀者園地

2019 年全球感染控制會議 (international conference on prevention and infection control, ICPIC) 及 WHO 感控的新策略

盤松青

台大醫院　感染科

前言

2019 年的全球感染控制會議 (international conference on prevention and infection control, ICPIC) 於九月十日至十三日在瑞士的日內瓦舉行。第五屆的全球感控會議，跟過去有什麼不同呢？

全球感控會議本身就是一個相當具有創意的活動。在 2017 年曾經邀請過得到伊波拉病毒感染的醫師，來分享自己身為病人以及治療的過程。此外會議與時俱進，相當重視新媒體，鼓勵與會者利用社群媒體讓同事、朋友間能夠快速的分享最新的訊息。

在每年的會議當中，都會有兩個重要的獎項。第一個：innovation academy:

創新突破獎。用來獎勵以創新的方法提升感控措施的一些新方案。另外一個則是短片競賽大獎, clip award.

而在今年跟過去最大的不同，今年首次有病人一同參與會議。正如國內目前推行的病人共決，或是 WHO 的感控計劃裡面，目前也加入了病人參與的部分。而且這個參與的意思，並不只是在事後徵詢病人的意見，而是希望能夠在之前感控措施的規劃設計初始階段，就能夠融入病人的聲音。所以今年的全球感控會議首次開放病人參加，並獲得病人參與「patient included」的認証[1]。

接下來讓筆者就會議中新的議題跟各位分享。

Infection prevention and control (IPC) program

首先針對 WHO 為了因應全球多重抗藥性細菌感染的威脅日益嚴重，提出了多策略的感控架構[2]，這個架構基本上延續了 2009 年所提出的手部衛生的策略，(包含了系統改善，教育，評估與回饋，工作場所的提醒 (如海報)，以及建立機構文化)[3]，而在現在提出的感控組合模式當中，除了多項措施的共同執行外，也包含了不同單位 (multidisciplinary team) 的共同參與，領導能力培養，病人參與，以及循環式的評估 (cycle)。作為多種組合的一個感控架構，要追求的是一個有效照顧，安全的照顧，以及以病人為中心的照顧。

在這個管控措施的指引裡面，也如同過去的手部衛生一樣，相當重視學習理論及社會學者的共同參與，手部衛生就被認為是一個可以被改變的一種導致院內感染的危險因子 (modifiable risk factor)，所以在本次大會當中也特別強調這種學習行為模式，是規劃各式各樣的感控方案中相當重要的一部分。而所謂循環式的評估，也要盡量避免讓單位有被檢討的感覺，相反地，可以利用這樣評估的機會，當作是一個追求進步的方式。

Antibiotics stewardship program (ASP)

而在抗生素管理的部分，有什麼樣的指標可以用作監控方法呢？

目前比較常被採用的指標有兩種，一個是 DDD (defined daily dose), 是 WHO 所提倡的一種依抗生素使用量，及住院人日標準化的一個計算方式[4]。另外一個指標則是住院天數中有使用抗生素的日數 (days of therapy)，這個是在美國 CDC 所採取的指標[5]。

管理最終要看的成果 (outcome) 應該有下列幾種：

第一是死亡率 (mortality)，

第二個住院的時間 (length of stay)。

不過，這兩個指標都有可能會被其他的因素所干擾，而且，這兩個部分的成效，其實可能會有很多單位認為是來自於他們的功勞。

第三個指標是困難梭狀桿菌感染率 (C. difficile infection rate, CDI)。

不過如果所在國家裡面 CDI 的風險很小的話，可能就很難被用以當作評估工具，而且 CDI 的成果，也可能也會受到檢測的方法而受到影響，例如以 toxin 檢驗或培養檢驗。

第四個方法是多重抗藥性細菌的盛行率。

不過，這個指標會受到整體大環境，如社區帶原的比例，影響到在未來的使用。

所以還有品質管理的指標 (quality outcome) 可以考慮。比方說，在過去也有研究顯示，在臨床藥師共同調整 Vancomycin 的使用後，由於達到理想的目標濃度 (trough)，

可以大幅度減少病人發生腎臟毒性的風險，這其實也是一個很好的指標[6]。

進一步在抗生素管理的成果方面，還有幾個比較少被使用到的指標，都是可以被參考的，包含：

第一個抗生素使用的原因。

第二個有沒有按照抗生素開方的模組。

第三個選擇抗生素是否適當。

第四個是不是有重複使用不需要的抗生素。

第五開始使用抗生素的理由是否恰當，例如沒有症狀的菌尿症就不應該使用抗生素。

第六、可以針對一些比較常用常見的感染症，所使用的經驗性療法是否合理當作一個指標。

第七，多重抗藥性方面，除了藥物的選擇以外，也可以選擇以是否有良好的 PK/PD 來做一個指標。

第八、可以針對一些比較簡單的感染性疾病，有一個比較明確的治療時間的話，也可以用抗生素使用日數，當作一個指標。

在未來，各個國家應該都會考慮使用自動化的電腦系統 (electronic medical record, EMR)，來評估抗生素的使用，就演講者的單位而言，他們目前有個計畫案就是希望針對肺炎，計畫以胸部 x 光所發的報告裡面的一些關鍵字，用來對照這個病人所使用的經驗性抗生素是否符合治療指引建議。這個可能也是未來可以努力的方向。

另外在指標的層面呢？可以分成三大類型：

outcome measure：這種指標指的是你所進行的策略是否真的能夠達到進步。

process measure：這種指標指在推行的過程當中，有一些必須的步驟，而且會影響到你的成果的。

balanced matrix：第三種指標比較少用到，可是具有其意義。舉一個例子，如果你的目標是要下降產婦生產後住院天數的，那麼可能也要考量到快速的讓病人出院之後，可能會影響到產婦的滿意度，所以如果這個時候有一個平衡指標，例如產婦對服務的滿意度，那麼就可以作為一個平衡的指標，來確定不會因為縮短住院天數，而導致民眾的不滿。

感控研究的方法論[7]

在比較感控措施對院內感染的影響時，最常被使用的一個方法，就是前期與後期某項感染率之間的比較 (before and after study)，不過這類型的研究設計，在過去已經被發現有很多的問題。

第一個最常見的問題，就是沒有辦法證明指標的變化不是來自於其他同時發生的事件 (concurrent event)，例如這段時間裡面醫師人數的改變，或者是醫師的不同，或是有其他品質改善計畫正同時進行中。

處理方法：找對照組。

例如兩個不同的單位，一個有介入 (intervention)，一個沒有介入。或者是當同時有多家醫院共同參與的時候，也可以仿照臨床實驗，進行一個隨機分派，以有介入的醫院為實驗組，沒有進行介入的醫院為對照組，在這樣的狀況下，就能夠提供一個比較良好的對照。

第二個常見問題是觀察到的變化可能只是一長串時間點間數值的正常波動。

處理方法：目前比較建議的統計學方法是 interrupted time series ananlysis，用以真實呈現趨勢的不同，一般建議最好在前期及後期各有十二個月以上的追蹤時間，而且各有大於一百個左右的數值，比較適合進行統計的分析。

第三個可能會遇到的問題，就是資訊的誤差 (information bias)。

解決辦法：讓評估者不知道分組的狀態，即 blinding，或者是挑選一個客觀性的結果指標，就不會因為觀察者個人的想法而影響到統計的數字。

第四個常見的問題是選擇性的誤差 (selection bias)。

解決辦法：在研究結果上，必須要呈現在前期其後，其所參與的病人在病情嚴重程度上，或是其他的特性上是一致的。

第五個常見的問題是霍桑效應 Hawthorne effect。

在過去 Western electronic company，哈佛的學者進行了一系列的研究，以了解工人在改善各種條件下，其生產效率變化的情況。研究中發現推動提供產能的新方法，不一定與結果有關，反而由於有研究者或長官會去視察，所以就造成了這家工廠的生產率的上升。這種效應很難避免，一樣可考慮較客觀的評估工具，或是秘密客稽核方法。

總結就是前後對比的一個研究方法是評估感控措施的常見方法。

五個常見的問題可能會導致 before and after study 無法良好的呈現研究成果，可以利用上述的研究方法來加以改進。

德國感控的過去與未來

大會最後一天是德國分享他們在感控的過去以及未來。

在 1970 年代，德國的學者就已經有人提出句話叫做：「十個最重要的致病菌傳播媒介，就是醫療工作者的十根手指」，所以他們在一九九四年的時候進行第一次全球院內感染率的調查，當時的院內感染發生率是 3.5%。而平均德國的醫療工作人員手部衛生執行率 (compliance rate) 大約是 70% 左右。

在接下來幾年內，德國內部發生過幾次格蘭氏陰性菌的院內傳播 (*Enterobacter cloacae; K. pneumoniae*) [8,9]，也相當程度的引起了新聞媒體

的重視。

因此在 2012 年的時候，德國立法規範任何醫院若大於四百床，則必須要有一位感染科醫師，而在當時德國所有醫院當中，大約有四百家大於四百床的規模，但當時全國只有一百名感染科醫師，所以他們開始進行醫院流行病學家 (hospital epidemiologist) 的訓練，經由六周的訓練之後，他們一樣可以在醫院擔任感控醫師的工作。

在未來，講者認為過去的院內感染，少部分可能是來自於病人的內生菌，而大多則是來自於外生菌，所以在過去的感控理念，著重在一致性的感控防護 (universal precaution)。不過在現今由於病人有各式各樣不同的疾病/療程，造成目前院內感染發生可能會以內生菌多於外生菌。所以我們的感控措施也應該要從一致性的防護，進展到個人化的管控措施，可能才是未來感控的一個新方向 (圖一)。

結語與心得

以上簡單節錄 2019 年 ICPIC 會議的一些重點，下一次的年會於 2021 年 9 月 14~17 日於日內瓦舉辦，期待未來感控學界有更新的研究成果能一同分享。

參考文獻

1. Patient included. Accessed Sep 16, 2019. https://patientsincluded.org/
2. Core components for IPC-Implementation tools and resources. Accessed Sep 17, 2019. https://www.who.int/infection-prevention/tools/core-components/en/
3. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. Accessed Sep 16, 2019. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44102/9789241597906_eng.pdf;jsessionid=94143E187D78CE0C620C6B831B4433F5?sequence=1
4. WHO. ATC/DDD Index 2019. Accessed Sep 16, 2019. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
5. CDC. NHSN Antimicrobial Use and Resistance (AUR) Module. Accessed Sep 16, 2019 https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/training/aur/aur-training.pdf

圖一　未來的感控方向 (adopted from Petra Gastmeter)

6. Masuda N, Maiguma T, Komoto A, et al: Impact of pharmacist intervention on preventing nephrotoxicity from vancomycin. Int J Clin Pharmacol Ther 2015;53:284-91.

7. Schweitzer VA, van Werkhoven CH, Rodríguez Baño J, et al: Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR) Working Group on Design of Antimicrobial Stewardship Evaluations. Optimizing design of research to evaluate antibiotic stewardship interventions: consensus recommendations of a multinational working group. Clin Microbiol Infect 2019. pii: S1198-743X (19) 30477-X. doi: 10.1016/j.cmi.2019.08.017. [Epub ahead of print]

8. Wendel AF, Meyer S, Deenen R, et al: Long-Term, Low-Frequency Cluster of a German-Imipenemase-1-Producing Enterobacter hormaechei ssp. steigerwaltii ST89 in a Tertiary Care Hospital in Germany. Microb Drug Resist 2018;24:1305-15. doi: 10.1089/mdr.2017.0433.

9. Steinmann J, Kaase M, Gatermann S, et al: Outbreak due to a Klebsiella pneumoniae strain harbouring KPC-2 and VIM-1 in a German university hospital, July 2010 to January 2011. Euro Surveill 2011;16:pii=19944.

編者的話

本期內容共有4篇原著、一篇綜論、兩篇專欄、一篇新知及一篇讀者園地。第一篇原著是由台中榮民總醫院護理部提出分析使用安全針具是否能有效減低院內針扎率，安全針具的推動已行之有年，希望能藉此降低針扎比率，避免醫療人員暴露於具感染性的體液或血液，是醫療機構感染控制極重要的一環，此研究建議，除卻單純推動安全針具使用外，應合併積極的實務操作性教育訓練，才能實際有效降低扎傷事件的發生。第二篇原著爲成功大學醫學院附設醫院提出利用運用生物螢光反應檢測法來評估醫院環境清潔是否落實降低照護環境中的微生物，藉以減少醫療照顧相關感染之發生，此種稽核方式可以有效即時的回饋臨床單位並加以討論改善清潔方式；第三篇則爲彰化基督教醫院探討抽痰設備清潔和醫療照護相關感染的相關性，以上兩篇原著均著重於探討加強醫療環境及設備的清潔是否能夠增進醫療機構的感染控制。現今感染控制均著重於組合式照護策略，而醫療環境及設備的確可能是當中重要且便於改善的一環，惟須注意的是，後續的研究須著重於評估環境中偵測到的微生物和臨床上致病的病原菌彼此之間的相關性及因果關係，才能更確立此一論點。最後一篇原著由台灣大學醫學院附設醫院提出使用感染管制圖來監測分析院內金黃色葡萄球菌血流感染，是一種合併使用多種的感染管制措施的監測方法，值得一讀。

綜論則爲林口長庚醫院科同仁所撰寫，主要針對近來在兒童族群逐漸興起的抗藥性黴漿菌肺炎，從流行病學、診斷方

法、臨床症狀及抗生素使用建議作一簡單的回顧，希望醫療人員在閱讀完此篇後，可以對此一疾病有一定程度的認知，進而減少不必要的抗生素使用，以期降低台灣肺炎黴漿菌日益增加的抗藥性。

專欄部分，第一篇爲國衛院劉家齊等介紹類病毒顆粒平台技術對人用病毒疫苗發展之影響，利用分子生物學技術構築類病毒顆粒之載體，除了能因應新興流行的病毒基因資訊發展候選疫苗，也可以提升疫苗誘發的免疫反應並避免傳統製備病毒時的風險。第二篇則爲國立臺灣大學生命科學院林晉玄等分享 2019 年致病性黴菌研討會所得的新知，目前致病性黴菌依然爲是醫療照護相關感染的病原菌之一，如何防治黴菌感染一直是一個重要的的議題，此篇文章針對黴菌感染之診斷治療以及抗藥性監測等議題進行了深入的探討。

新知部分，我們介紹了探討長時間使用氯己定消毒是否會增加抗藥性的問題，中央靜脈導管相關血行感染一直是院內感染中一項重要議題，目前最新的研究及準則均建議使用氯己定類消毒液，然則，在使用更新更有效的抗菌類藥物時，監測後續可能產生的抗藥性也是十分重要的，而此研究的結果顯示，使用氯己定類消毒液，目前並無偵測到葡萄球菌產生抗藥性的問題。

感染控制雜誌
Infection Control Journal

雙月刊

編　　者：衛生福利部疾病管制署、社團法人台灣感染管制學會

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

總　編　輯：張上淳

副總編輯：黃高彬、黃玉成、盛望徽

編輯委員：王復德、王梨容、李聰明、李桂珠、李南瑤、林永崇、林明儒、
邱連昭、周明淵、吳怡慧、洪靖慈、柯文謙、柯金美、胡伯賢、
施智源、姜秀子、孫淑美、張育菁、陳巧慧、陳志榮、陳昶華、
陳郁慧、陳彥旭、陳瀅淳、湯宏仁、楊麗瑟、黃美麗、詹明錦、
葉竹君、劉建衛、蔡宏津、鄭舒倖、賴惠雯、顏慕庸
（依姓氏筆畫排列）

本期編輯醫院：林口長庚醫院

本期執行編輯：陳志榮、林明儒

助理編輯：崔禾

出版機關：衛生福利部疾病管制署、社團法人台灣感染管制學會

地　　址：臺北市中正區林森南路6號、臺北市重慶南路一段121號7樓-10

電　　話：02-23959825、02-23759181

網　　址：www.cdc.gov.tw、www.nics.gov.tw

出版年月：2020年 2 月

創刊年月：1990年12月

請尊重智慧財產權，欲利用內容者，須徵求本署同意書面授權

防疫視同作戰．團結專精實幹

ISSN：1727-3269

9 771727 326001

GPN: 2009200952