ISSN：1727-3269
DOI：10.6526/ICJ

感染控制雜誌

雙月刊 第29卷 第6期 中華民國108年12月

Infection Control Journal Vol.29 No.6, December, 2019

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

探討醫院員工兩年 MMR 抗體及族群分布趨勢‧‧‧‧趙雪嵐等‧‧‧‧ 279

新生兒病房 Salmonella Group B 群突發感染事件調查‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧楊淑玲等‧‧‧‧ 290

綜論

潛伏的人畜共通傳染病：艾利希氏體症‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧陳冠宇等‧‧‧‧ 301

未曾接觸過抗病毒藥物之愛滋病毒感染者病毒抗藥性趨勢‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧林德宇等‧‧‧‧ 307

經食道心臟超音波相關群突發事件探討‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧何玉娟等‧‧‧‧ 317

專欄

利用重組蛋白技術開發流感 H7N9 HA 疫苗 ‧‧‧‧‧‧林挺輝等‧‧‧‧ 324

2017 年台灣院內感染監視系統分析報告—地區級以上醫院實驗室通報常見致病菌臨床菌株之抗生素感受性統計資料分析‧‧‧‧‧‧張上淳等‧‧‧‧ 331

國內外新知

金黃色葡萄球菌在術前骨科病人中移生之危險因子‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧ 340

探討以使用「含有酒精消毒的管路接口注射帽」措施用於降低中心靜脈導管相關血流感染之成效‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧ 343

使用可見光連續環境消毒系統對骨科手術室中微生物污染和手術部位感染的影響‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧ 346

組合式措施應用於醫院一般醫療設備物品與環境表面最佳的消毒方式‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧‧ 349

投稿須知‧‧‧ 352

編者的話‧‧‧ 353

版權頁‧‧封底

探討醫院員工兩年 MMR 抗體及族群分布趨勢

趙雪嵐[1] 黃俊凱[2] 鄒妗容[3] 張庭瑋[4] 鍾幸君[1,5]

義大癌治療醫院 [1]感染管制科 [4]職業安全衛生室 [5]內科部
義大醫院 [2]感染管制部/感染科 [3]職業安全衛生室

近年國際交流頻繁、新住民族群、20~40 歲青年族群抗體衰退等因素，陸續有麻疹、腮腺炎群突發感染事件，且類似疾病亦發生於不同國家，而醫療人員因職場曝觸麻疹、腮腺炎及德國麻疹感染 (Measles, Mumps, Rubella, MMR) 風險更高於一般人群，疾管署建議醫療人員，若不具有麻疹或德國麻疹免疫抗體陽性抗體證明或疫苗接種紀錄者，應接種 2 劑 MMR 混合疫苗，尤其會接觸孕婦或嬰幼兒科別者。南部某醫院每年辦理員工健康檢查，於 2016、2017 年 MMR 納入檢驗，無抗體產生者，通知免費疫苗一劑接種。故本研究將探討兩年員工 MMR 檢驗結果比較及各族群、年齡層抗體變化之趨勢。收集員工健檢資料庫 MMR 檢驗結果，歸類「有抗體」即 MMR 三項 (IgG) 皆「陽性」者；「無抗體」即 MMR 任一項 (IgG)「陰性」或「微量」者。區分醫師、護理、醫技及行政族群，採描述性統計及卡方檢定分析。2016 年 MMR 檢驗 2,106 人 (78.1%)，女性占 77.5%，平均年齡 35 歲 (20~71 歲)，平均年資 7 年 (1~16 年) ，有抗體佔 42.3%。2017 年 2,440 人 (88.4%) 有完成 MMR 檢驗，抗體提升 63.9%，有 3 成 (509 人) 來自前一年接受疫苗者，兩年抗體比較具統計意義 ($p < 0.001$)。2016 年德國麻疹抗體率 (89.3%)、腮腺炎 (63.8%)、麻疹 (61.7%)；2017 年麻疹、腮腺炎分別上升至 80.7%、80.0%，兩年比較具統計意義 ($p < 0.001$)。麻疹具抗體族群以護理提升至 80.5% 最佳，且多數分布 21~40 歲年齡層，醫師亦有 79.0%，而醫技、行政族群抗體雖有提升，但未達 80%。醫院體檢納入 MMR 檢驗及提供疫苗措施，以瞭解員工自身免疫狀況，建立全院免疫基礎值，對維護建構健康安全的職場工作環境，防範感染群突發具效益性。（**感控雜誌 2019:29:279-289**）

民國 108 年 2 月 18 日受理
民國 108 年 4 月 9 日修正
民國 108 年 10 月 23 日接受刊載

通訊作者：鍾幸君
通訊地址：82445高雄市燕巢區角宿里義大路21號
連絡電話：(07) 6150022轉6033

DOI: 10.6526/ICJ.201912_29(6).0001

關鍵詞： 麻疹、腮腺炎、德國麻疹、MMR 混合疫苗、感染群突發

前　言

台灣自 1992 年對幼兒實施麻疹、腮腺炎、德國麻疹混合疫苗注射 (Measles, Mumps, Rubella, MMR) 至今已近 30 年，麻疹、腮腺炎、德國麻疹等傳染病感染及傳播危險性已大幅減低。然而近年國際交流頻繁、新住民族群、20~40 歲青年族群抗體衰退等因素，陸續有麻疹、腮腺炎群突發感染事件，且類似疾病也發生於不同國家[1,2]，醫療人員因職場曝觸感染 MMR 病人之風險更高於一般人群。MMR 列為第三、四類法定報告傳染病，每年皆出現零星或群聚案例。依據疾管署傳染病統計資料顯示：2017 年麻疹確定病例有 6 件，2018 年爆發境外移入及本土案例，確診病例高達 40 件，其中 20~39 歲年齡層占比最多 (78.3%)。流行性腮腺炎通報數於 2017、2018 年分別有 636、600 件，以 5~9 歲幼童占比較多 (約 27.3%)；先天性德國麻疹確診病例 1 件。由於麻疹、腮腺炎、德國麻疹為高度傳染率與併發症之疾病[3]，因此防疫重點為提高醫療工作人員免疫力，免於醫療照護中被傳播感染。疾管署 2013 年醫療照護人員預防接種建議，對於高感染風險之醫療人員，不具有麻疹或德國麻疹免疫抗體陽性證明或疫苗接種紀錄者，建議應接種 2 劑麻疹、腮腺炎、德國麻疹混合疫苗 (MMR)，且間隔至少 4 週[4]，亦納入醫院評鑑監測規範，以防範職場曝觸群聚感染事件。

南部某大型醫院依據「勞工健康保護規則」之規定，醫院實施一般體格檢查、一般定期健康檢查及其他必要之檢查；原本未含 MMR 檢驗，而近幾年社區及醫院時有群聚事件發生，為保障員工職場健康，於 2015 年職業安全衛生委員會會議決議將 MMR 檢驗納入 2016、2017 年員工體檢及健檢之必要檢查項目，對無抗體 (含微量抗體) 者，當年度提供一劑免費疫苗接種。本文將探討員工兩年 MMR 檢驗結果比較及各族群、年齡層抗體分布之趨勢。

材料與方法

一、研究族群：南部某區域級以上醫院，擁有 1,250 床位數，員工數約 2,900 名，收集 2016~17 年員工健康體檢資料庫之 MMR 檢驗結果，並區分為醫師、護理、醫技及行政等族群，行政人員從事文書、傳遞，服務性質者，有醫院櫃檯、病房書記等，仍有與病人接觸之機會，故一併納入年齡、性別及年資分析，年齡層分四

組，分別 21~30 歲 (1997~1988 年)、31~40 歲 (1987~1978 年)、41~50 歲 (1977~1968 年) 及 > 51 歲 (1967 年前) 者。高風險單位有感染科、小兒科、婦產科、新生兒科、急診、門診，涵蓋病房及相關醫療人員，則比較前後抗體趨勢。另排除留職停薪、育嬰假及資料不完整等。

二、檢驗方式及結果判讀：麻疹病毒抗體 (IgG) 以酵素免疫分析法 (ELISA) 檢驗，結果判讀：陰性 < 0.9、微量 0.9~≦1.1、陽性 > 1.1；腮腺炎病毒補體結合抗體 (IgG) 檢驗，結果判讀：陰性 < 0.8、微量 0.8~≦1.1、陽性 > 1.1；德國麻疹抗體 (IgG) 以化學冷光微粒免疫分析，檢驗結果：陰性 < 5 IU/mL、陰性 < 5 IU/mL、微量 5~9.9 IU/mL、陽性 ≧10 IU/mL。。本研究歸類「有抗體」即 MMR 三項 IgG 皆呈現「陽性」者；「無抗體」即 MMR 任一項 IgG「陰性」或「微量」者。

三、本院業務單位 (職業安全衛生科室) 督促員工於規定時間內完成體檢及統計完成率，檢驗結果「無抗體或微量」者，主動以紙本通知當事人接受 1 劑免費疫苗施打作業。

四、應用 Excel 軟體進行百分比、平均數、標準差等描述性統計分析，類別變項以卡方檢定 (Pearson chi-square) 比較各疾病別、族群及年齡層前後抗體結果，當 $p < 0.05$ 判定達統計學上顯著意義。

結　果

2016 年完成 MMR 檢驗 2,106 人 (78.1%)，2017 年 2,440 人 (88.4%)，性別以女性占 77.5%、平均年齡 35 歲、平均工作年資 7 年，各族群以護理佔比最多，其次行政、醫技、醫師。2016 年 MMR 結果有抗體者 891 人 (42.3%)，無抗體 1,215 人 (57.7%)；2017 年有抗體者 1,559 人 (63.9%)，無抗體數 881 人 (36.1%)，其中 3 成 (509 人) 為前一年無抗體並接受疫苗者，整體抗體相較前一年提升率達 51.1%。高風險單位及族群於 2016 年有 333 人、2017 年 375 人完成檢測，整體抗體率由 47.1% 提升至 67.5%，其中麻疹抗體提升率最佳 (26.4%) (表一)。各群族抗體從 39.8~47.7% 到 2017 年上升 57.8~66.0%，皆達統計學顯著意義 ($p < 0.001$) (表二)。

從疾病別分析各抗體分佈狀態，2016 年以德國麻疹 89.3% 最佳、其次腮腺炎 63.8%、麻疹 61.7% 居後；於 2017 年麻疹、腮腺炎抗體率皆達 8 成以上，尤以麻疹抗體提升率 3 成表現最佳，全院及各族群兩年麻疹、腮腺炎抗體前後比較具統計顯著意義 ($p < 0.001$; < 0.05)，而其中護理族群麻疹抗體率由 57.3% 上升至 80.5% 最多，然而醫技及行政族群麻疹抗體率未達 8 成 (圖一)。

各年齡層中，21~30 歲及 31~40 歲有 MMR 抗體者於 2016 年未達

表一　員工檢驗 MMR 人口學資料分析

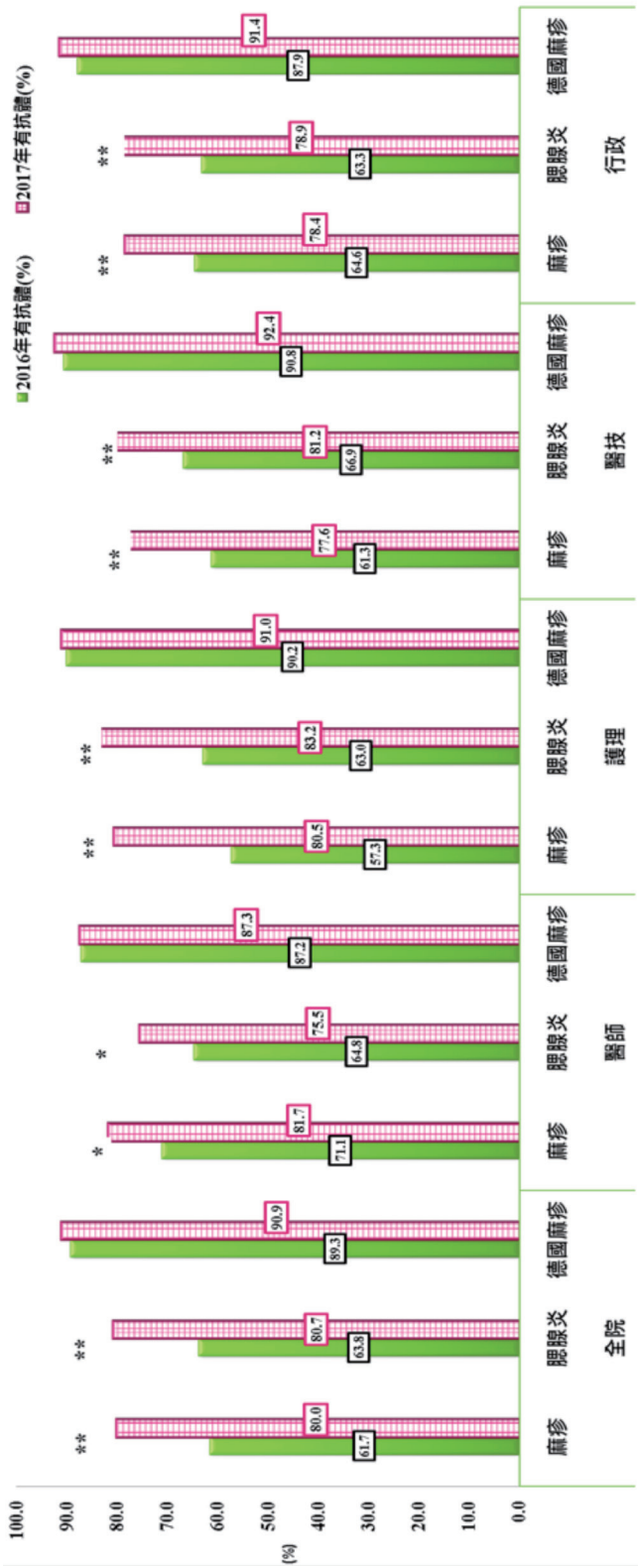
年代 總數	2016 年 n = 2,695 (%)	2017 年 n = 2,761 (%)	抗體 提升率*
檢驗人數	2,106 (78.1)	2,440 (88.4)	
性別：女 (%)/男 (%)	77.5/22.5		
平均年齡，間距 (歲)	35, 20~70		
平均工作年資，間距 (年)	7, 1~16		
檢驗族群			
醫師	298 (14.2)	370 (15.2)	
護理	939 (44.6)	1,038 (42.5)	
醫技	357 (17.0)	408 (16.7)	
行政	512 (24.3)	624 (25.6)	
抗體分布			
有	891 (42.3)	1,559 (63.9)	51.1%
無	1,215 (57.7)	881 (36.1)	
各疾病別抗體			
麻疹	1,300 (61.7)	1,951 (80.0)	29.7%
腮腺炎	1,344 (63.8)	1,969 (80.7)	26.5%
德國麻疹	1,881 (89.3)	2,219 (90.9)	1.8%
高風險單位	n = 345 (%)	n = 384 (%)	
檢驗人數	333 (96.5)	375 (97.7)	-
有抗體數 (%)	157 (47.1)	253 (67.5)	43.3%
麻疹 (%)	214 (64.3)	305 (81.3)	26.4%
腮腺炎 (%)	224 (67.3)	317 (84.5)	25.6%
德國麻疹 (%)	303 (91.0)	341 (91.0)	0%

*整體抗體提升率：2017 抗體率-2016 抗體率/2016 抗體率*100

表二　醫院各族群 MMR 檢驗抗體比較分布表

族群	2016 年			2017 年			p 值
	受檢總人數	有抗體數 (%)		受檢總人數	有抗體數 (%)		
醫師	298	142	47.7	370	214	57.8	< 0.001
護理	939	374	39.8	1,038	685	66.0	< 0.001
醫技	357	153	42.9	408	263	64.5	< 0.001
行政	512	222	43.4	624	397	63.6	< 0.001
總計	2,016	891	42.3	2,440	1,559	63.9	< 0.001

*Pearson chi-square, Yate's correction p value



圖一　醫院員工及族群 MMR 抗體趨勢圖

半數，分別是 25.4%、47.1%，於 2017 年皆已達 6 成以上，其中 21~30 歲年齡層抗體率 64.3% 較前一年增加 39% 最多，與 2016 同年齡層比較具統計顯著意義 ($p < 0.001$) (表三)。另將 21~30 歲及 31~40 歲年齡合併分析麻疹抗體兩年趨勢，以護理族群從 52.3% 上升至 79.6%，提升 27.3% (表四)，其次醫技 51.9% 至 75.0%，醫師 60.7% 到 79%，行政 56.0% 至 76.5% (未列表)。

本研究檢驗及疫苗成本，第一年概算 2,039,580 元【檢驗 1,432,080 元 (2,106 人*680 元)，疫苗 607,500 元 (1,215 人*300 元)】，第二年 2,099,700 元【檢驗 1,659,200 元 (2,440 人*680 元)，疫苗 440,500 元 (881 人*500 元)】，總花費 4,139,280 元。

討　論

醫院致力於完善合宜的工作環境，保障員工職場安全，依據評鑑條文 1.2.6 實施新進員工及在職員工健康檢查，依其健康檢查結果進行追蹤，提供健康管理服務

表三　醫院員工年齡層 MMR 檢驗抗體比較分布表

年齡層 (西元年)	2016 年人數 (n = 2,106)			2017 年 (n = 2,440)			p 值
	人數	有抗體數 (%)		人數	有抗體數 (%)		
21~30 (1997~1988)*	668	170	25.4	875	563	64.3	< 0.001
31~40 (1987~1978)	834	393	47.1	908	593	65.3	< 0.001
41~50 (1977~1968)	492	268	54.5	526	332	63.1	< 0.05
> 51 (< 1967)	112	60	53.6	131	71	54.2	1

*Pearson chi-square, Yate's correction p value

表四　醫院護理年齡層麻疹檢驗抗體比較分布表

年齡層 (西元年)	2016 年人數 (n = 939)			2017 年 (n = 1,038)		
	人數	有抗體數 (%)		人數	有抗體數 (%)	
21~30 (1997~1988)*	413	186	45.0	499	414	83.0
31~40 (1987~1978)	353	215	60.9	363	272	74.9
41~50 (1977~1968)	167	131	78.4	170	145	85.3
> 51 (< 1967)	6	6	100.0	6	5	83.3

* 人數含 20 歲 1 位

或改善工作條件，避免產生職業病。評鑑 2.7.6 醫院對傳染病訂有預防接種計畫且落實執行。故連續兩年在職員工健康體檢增加 MMR 抗體檢驗及疫苗接種，建立全院員工免疫狀態基礎值。而於「勞工健康保護規則」第 11 條定期辦理新進及在職員工體檢，但除特殊作業勞工外，可依年齡別分別有 1、3、5 年完成一次受檢即可，醫院雖將全體員工納入健檢機制，最後仍由員工個人決定是否當年須受檢。兩年員工總數變動不大，然 2016 年受檢占 78.1%，2017 年 88.4%，高風險單位受檢率達 97.7% (表一)，與每年常規辦理傳染病相關感染管制教育訓練、評鑑及查核等，多方面督促員工須備有 MMR 免疫狀態等宣導、職安室追蹤無抗體員工施打疫苗等措施皆有相關性，而本研究追蹤至第二年有抗體 1,559 人，其中有 509 人為前一年接受疫苗者而產生抗體者。

醫院兩年檢驗及疫苗成本，總花費超過四百萬元。人員抗體率第一年 42.3% 到隔年 63.9%，增加 21.6%，抗體提升率近 51.1%，其中麻疹抗體率增加最具顯著性，而高風險單位族群整體抗體率由 47.1% 提升至 67.5%，其中麻疹抗體由 64.3% 到 81.3%，提升率達 26.4%。提高醫療人員抗體，可避免職場潛在感染疾病及傳播風險性的威脅，包括因染病導致身心受創、休假而造成工時影響，避免病人因感染而延長住院天數、死

亡等，甚至當發生嚴重院內群聚感染，除了危及機構醫療業務運作更損及醫院聲譽，更耗費可觀醫療及社會成本。Chen SY 學者 (2011) 發表一起麻疹感染群突發事件，共有 14 例確診病例，是美國繼 1989 年以後最嚴重麻疹疫情，感染者均未接種疫苗，有半數案例來自醫療照護相關感染，從病人傳給醫療照護者、病人傳病人、病人傳給訪客、醫療照護者再傳給病人等，有 1/3 病人須住院治療，2 位病情嚴重而接受加護治療，當時調查 1,776 例 (25%) 醫療照護者都缺乏麻疹免疫數據，1,583 人檢驗有 139 名 (9%) 血清陰性，最終花費 799,136 美元 (約台幣 2,400,000 元) 對抗和控制這起機構內疫情；因此除提高對麻疹辨識外，機構控管並要求所有醫療工作者於就業時提供免疫力的證據，且安排具備抗體才可照護麻疹患者，更是最重要措施[5]。另 2005 年印第安納州爆發社區麻疹流行疫情，有 34 例確認病例，為有效遏止疾病蔓延更耗費成本至少 167,685 美元 (約台幣 5,198,200 元)，其中有 68% 支出來自醫院內處置、醫療等相關費用，包括與感染員工曝觸之未接種疫苗年齡以下兒童、免疫功能低下患者及接種狀況不明員工調查追蹤等，醫院並無要求員工有接種疫苗狀態紀錄文件。因此疫苗政策執行及建立免疫抗體更具重要性。此事件後，美國有四州 (緬因州，紐約州，奧克拉荷馬州和羅德島州) 亦通過法律，規定醫院的所有醫護人員都需提供麻疹免疫力證據[6]。

2006 年學者研究曾對 363 名醫護人員 (醫生 51%，護士 33%，行政 10% 及醫技 6%) 篩檢抗體，依序麻疹 98.6%、德國麻疹 98.3%、腮腺炎 92.2%，平均年齡 30 歲 (17~52 年) [7]。另 Emine Alp 等學者調查 1,255 位醫護人員血清抗體效價麻疹 94%、腮腺炎 90%、德國麻疹 97%，年齡中位數 30 (19~60 歲)，工作年資約 5 年 (1~47 年) [8]。Durdu B 等對 422 位醫療人員偵測麻疹抗體有 94% 具有免疫力，平均年齡 30 (19~61 歲) [9]。本研究 2016 年麻疹、腮腺炎抗體陽性率低，多與族群小於 40 歲 (1978 年以後) 其疫苗抗體逐漸衰退是有相關，第二年麻疹、腮腺炎抗體率達 80.0%，德國麻疹 91.2%，除了檢驗人數增加，有 1/3 來自前一年接受疫苗而陽轉者。有文獻指出 MMR 混合疫苗 1 劑陽轉率在各疾病別中位數及間距顯示麻疹 96% (84~100)、腮腺炎 94% (89~97)、德國麻疹 99% (95~100) [3]，而日本學者 Seishi A 對 271 位新進醫護生追蹤抗體效價麻疹 92.6%、腮腺炎 84.5%、德國麻疹 87.5%，經接種疫苗 2 個月後，隨後的測試確認 100% 血清轉換有抗體[10]，其增加趨勢與結果略同。

台灣自 1978 年起全面推行出生滿 9 個月、15 個月施打麻疹疫苗，而 1992 年開始 15 個月幼兒接種 MMR 混合疫苗，2012 年於國小入學

前接種第二劑。而疫苗保護力可維持數 10 年，甚至超過 15 年[11,3]，預估 10~15 年後約有 5% 免疫力會逐年下降[14]。基於醫院員工對抗體存在與否有著不確定性，醫院年度體檢納入 MMR 檢驗，讓員工自身了解免疫狀況，而管理者也可掌握所屬員工抗體狀態，適當調整及控管醫療照護過程曝觸，確保職場安全。

本研究 21~40 歲 (1978~1988) 年齡層受檢人數約佔總數 71%，第一年 MMR 有抗體者僅 37.5% (563/1,502)，隔年抗體提升近兩倍達 64.8% (1,156/1,783)；而其中麻疹抗體又以護理族群提升率 27.3% 最多，整體護理族群具麻疹抗體幾近 8 成 (表三、四)，其次醫技提升 23.1%、行政提升 20.5%、醫師提升 18.3% (未列表)。由於麻疹病毒傳播途徑經由空氣、飛沫及接觸方式，具高度傳染力，國內每年本土病例和境外移入病例約 30 例通報事件，2014~2016 年分別出現南投家庭 5 例群聚感染、2015 年北部免稅店 19 例群聚、松山機場 3 例群聚等案例[13-15]，而李等 2014 年發表醫院麻疹群聚事件，有 1 名 9 個月幼兒及兒科病房護理人員感染，推測感染源可能來自一名 2 歲幼兒 (指標個案)，此事件調查範圍包括門、急診、檢查驗單位，感染者活動之前半小時至後兩小時內所有曾曝觸之病人及醫療工作者，共追蹤人數達 481 人[16]。另王等於 2008 年調查境外移入麻疹個案，感染者藉由就醫過程，造成數家醫院內麻疹群聚感染事件，傳染模式從病人到病人、病人到醫護人員、醫護人員及病人對訪客等[17]。因此，對於頻繁接觸病人之醫療照護者如護理、醫師及醫技等，藉由體檢檢驗 MMR 方式讓員工了解自身抗體狀態，對陰性者提供疫苗接種等，因此整體麻疹抗體達 80%，除了降低員工職場感染風險，更營造醫院健康且安全的環境。

研究限制

本研究之限制如下：1. 醫院依「勞工健康保護規則」辦理員工健康檢查，除胸部 X 光每年強制執行外，其他年齡、職務風險與檢驗項目，並不強制，本研究兩年健檢員工數有 7~8 成，結果分析足具代表性。本院整體性。2. 本研究數據來自資料庫，無法先行調查是否參與者之前有接受 MMR 疫苗等相關問卷，2016 年無抗體者僅 509 人施打疫苗，其他未注射之原因並未再行追蹤。3. 疾管署政策：「不具有麻疹或德國麻疹抗體陽性證明的醫療照護人員，建議應接種 2 劑麻疹、腮腺炎、德國麻疹混合疫苗 (MMR)，且間隔至少 4 週」，優先 1981 年 (含) 以後出生醫護人員，得接種 1 劑 MMR 疫苗。本院職業安全衛生委員會訂定體檢相關之 MMR 檢驗及疫苗施打方式，即無抗體提供 MMR 疫苗 1 劑，隔年檢驗，若仍無抗體再給予 1 劑。對於本研究 1981 年以前自動產生免疫力世代，第一年接受過 1 劑疫苗，第二年

檢驗有抗體，其免疫力能持續多久是未知的，而第一年接受過 1 劑疫苗，但第二年檢驗未產生抗體者，亦未再深入探討。

結　語

醫院體檢納入 MMR 檢驗及提供疫苗措施，讓員工了解自身免疫狀況，建立全院免疫基礎值具效益性。員工 MMR 整體抗體率提升至 63.9%，以麻疹、腮腺炎抗體率達 80% 最具顯著性，護理族群於 21~40 歲麻疹抗體近達 80%。提供建構健康安全的職場工作環境，篩檢抗體並提供疫苗接種以具備免疫保護力為防範疫情爆發不二法門。

參考文獻

1. Hagan JE, Takashima Y, Sarankhuu A, et al: Risk factors for measles virus infection among adults during a large outbreak in postelimination era in mongolia. 2015. J Infect Dis 2017;216:1187-95.
2. Minesh Shah, Patricia Quinlisk, Andrew Weigel, et al: Mumps outbreak in a highly vaccinated university-affiliated setting before and after a measles-mumps-rubella (MMR) vaccination campaign-Iowa, July 2015-May 2016. Clinical Infectious Diseases 2018;66:81-8.
3. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013. Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2013. June.14
4. 衛生福利部疾病管制署：醫療照護人員預防接種建議 (2013.07.23). 摘自 https://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=52E2FAAB2576D7B1&tid=DFDE7E03C01F1213
5. Chen SY, Anderson S, Kutty PK, et al: Health care-associated measles outbreak in the United States after an importation: challenges and economic impact. J Infect Dis 2011;203:1517-25.
6. Parker AA, Staggs W, Dayan GH, et al: Implications of a 2005 measles outbreak in Indiana for sustained elimination of measles in the United States. N Engl J Med 2006;355:447-55.
7. Aysel Celikbas, Onder Ergonul, Sabahat Aksaray, et al: Measles, rubella, mumps, and varicella seroprevalence among health care workers in Turkey: Is prevaccination screening cost-effective? Am J Infect Control 2006;34:583-7.
8. Emine Alp, Fatma Cevahir, Selma Gokahmetoglu, et al: Prevaccination screening of health-care workers for immunity to measles, rubella, mumps, and varicella in a developing country: What do we save? Journal of Infection and Public Health 2012;5:127-32.
9. Durdu B, Durdu Y, Güleç N, et al: Measles Seroprevalence among Health Care Workers in a Tartiary hospital, Istanbul Turkey. Bezmialem Science 2018;6:89-93.
10. Seishi Asari, Matsuo Deguchi, Kazuko Tahara, et al: Seroprevalence survey of measles, rubella, varicella, and mumps antibodies in health care workers and evaluation of a vaccination program in a tertiary care hospital in Japan. Am J Infect Control 2003;31:157-62.
11. Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK: Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. N Engl J Med 2007;357:1903-15.
12. Kremer JR, Schneider F, Muller CP: Waning antibodies in measles and rubella vaccinees--a longitudinal study. Vaccine 2006;24:2594-601.
13. 魏欣怡、林杜凌、吳佳夙等：2014 年南南投家庭麻疹群聚事件調查報告。疫情報導 2015;31:222-30。
14. 陳琬菁、吳修儀、蔡玉芳等：2015 年北部某免稅店麻疹群聚事件調查報告。疫情報導 2016;32:78-88
15. 林宜平、蔡玉芳、魏欣怡等：2016 年松山機場麻疹群聚事件調查報告。疫情報導 2017;33:140-4。
16. 李欣蓉、李靜嫻：麻疹之群突發調查和感染管制措施。感控雜誌 2014;24:239-49。
17. 王恩慈、陳如欣、陳婉青等：麻疹群聚流行事件防治作為與政策檢討。疫情報導 2009;25:221-8。

Evaluation of the Measles, Mumps, and Rubella Antibody in a Southern Hospital Employee

Hsueh Lan Chao[1], Chun Kai Huang[2], Chin Jung Tsou[3],
Ting Wei Chang[4], Hsing Chun Chung[1,5]

[1]Division of Infection control , [4]Occupational Safety and Health office, E-Da Cancer Hospital
[2]Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Infection Control Department,
[3]Occupational Safety and Health office, [5]Department of Internal Medicine, E-Da Cancer Hospital

Outbreak episodes of measles and mumps have occurred in Taiwan in recent years because of frequent international interactions, new immigrant groups, a decline of childhood vaccine efficacy in the 20- to 40-year age groups, and so on. Similar outbreaks also occurred in different countries. Health-care workers are at a higher risk of acquiring the diseases than the general population owing to occupational exposure to patients with measles, mumps, and rubella (MMR) infection. The Taiwan Centers for Disease Control recommended 2 doses of MMR vaccine to health-care workers who lacked other evidence of immunity and had higher risks. Health-care workers who underwent a MMR antibody examination during their health annual checkups in 2016 and 2017 in a southern hospital were enrolled. Those who were seronegative were given a vaccine dose for free. In this study, we analyzed the trend of seropositive prevalence within 2 years and in different occupations and age groups. This study provides a reference for developing a health policy in the future in this hospital. MMR data from the annual health checkups of health-care workers in 2016 and 2017 were collected. Seropositive cases were defined as those who tested positive for immunoglobulin G (IgG) in the MMR examination. Seronegative cases were defined as those with IgG negative in any one of MMR or low titer. We divided the workers by occupation into physicians, nurses, medical laboratory technicians, and administrative assistant groups. Descriptive statistics and the chi-square test were used. In 2016, 2,106 subjects (78.1%) underwent MMR examination, and the seropositive rate was 42.3%. In 2017, 2,440

subjects (88.4%) underwent MMR examinations, and the seropositive rate was up to 63.9%, which contributed to 509 subjects (30%) receiving one booster vaccine in the prior year. The difference in 2-year seropositive prevalence was significant ($p < 0.001$). The seropositive rate of mumps and measles increased from 63.8% and 61.7% to 80.7% and 80.0%, respectively. The difference in 2-year prevalence was significant ($p < 0.001$). The seropositive rate of measles was 80.5%, which was highest in the nurse group, with ages ranging from 20 to 40 years. The enrolled health-care workers who underwent MMR examinations during health checkups comprehended employee immunity status and set up a hospital basic database. A policy for providing vaccines would help construct a healthy and safe occupational environment, and prevent outbreaks.

Key words: Measles, Mumps, Rubella, MMR vaccine, outbreak

南部某區域教學醫院新生兒病房沙門氏菌群突發感染事件調查

楊淑玲[1] 陳必智[1] 蔡筱琪[1] 施秀紅[1] 許國忠[1,3] 王壯銘[1,2] 林嘉玲[1,2]

戴德森醫療財團法人嘉義基督教醫院 [1]感染管制室 [2]兒童感染科 [3]感染科

2017 年於南部某區域教學醫院新生兒病房與兒科病房發生沙門氏菌的群突發感染，期間共有 9 位病人糞便檢體培養出 B 群沙門氏菌，9 位患者皆有腹瀉症狀。臨床醫師於新生兒病房出現第 3 及第 4 例個案時，通報感染管制室介入調查，並加強病房落實手部衛生與清潔消毒。惟仍陸續出現第 6，7 例個案，故感管室增加以下改善措施：1. 落實隔離政策；2. 病人區及照護區清楚區分；3. 流行期間照護工作人員固定區域不輪替；4. 每日監測工作人員手部衛生；5. 加強教育訓練。並進行 65 處病房環境監測，檢測結果皆為陰性。之後再無個案發生。全部個案對抗生素治療反應良好並康復出院。經疾病管制署協助做菌株鑑定及基因分型，以確認感染相關性。九個個案有八名證實感染鼠傷寒沙門氏菌 (*Salmonella* enterica serotype Typhimurium) ，7 株有相同的 DNA 指紋圖譜。而這 7 株細菌 6 株有做抗生素敏感試驗，其中 5 株對第三代頭孢菌素有抗藥性，比例為 83% (5/6)。

經感染管制室調查後，發現本次群突發是因為第一位指標個案入住新生兒病房時，因症狀經治療緩解後未採隔離措施，以及工作人員照護時，手部衛生與環境清消未落實而發生了交叉感染，造成群突發。總結我們建議感染沙門氏菌後症狀緩解之帶菌患者，特別是易感宿主，住院期間採取隔離措施應當成為醫院的照護政策。期望本案可供相關醫療院所感染管制措施參考。（**感控雜誌 2019:29:290-300**）

關鍵詞： 沙門氏菌、新生兒病房、群突發

民國 107 年 12 月 31 日受理
民國 108 年 4 月 29 日修正
民國 108 年 10 月 23 日接受刊載

通訊作者：林嘉玲
通訊地址：嘉義市忠孝路539號
連絡電話：(05) 2765041轉2730

DOI: 10.6526/ICJ.201912_29(6).0002

前　言

沙門氏菌 (*Salmonella* spp.) 為革蘭氏陰性桿菌，大多數具有鞭毛，為人畜共同病原體，也是常見的食媒性病原 (Food-borne pathogens)。沙門氏菌依據不同抗原可分為至少 2,600 種血清型。根據疾病管制署統計 2004 年至 2013 年間，非傷寒性沙門氏桿菌 (Non-typhoid salmonella) 十年分離菌株之血清型分布，以 B 群沙門氏菌中的腸炎沙門氏菌 (*Salmonella* serotype Enteritidis, 28.1%) 與鼠沙門氏菌 (*Salmonella* serotype Typhimurium, 23.8%) 為最多，而鼠沙門氏菌經常好發於幼兒與兒童[1-3]。根據疾管署近年來數例沙門氏菌群突發的疫情報導，大部分是受汙染且未充分烹煮的蛋或肉類製品造成的[4-6]。根據台灣疾病管制署近十年 (2008~2017) 院內感染監視系統 (TNIS) 分析報告顯示，沙門氏菌在醫療相關照護感染的案例較為少見，從未排入前十名內[7]，國內也少有相關報導，僅有一例民國 73 年台北市某醫院嬰兒室沙門氏菌 *Salmonella enterica* serotype Cerro 群突發的案例[8]。在國外也有不少關於新生兒或兒科病房的群突發報導[9,10]。本研究為 2017 年於某區域教學醫院新生兒病房，陸續發生 7 例感染沙門氏菌造成腹瀉案例，因為疑似群突發感染，院內感染管制室介入調查，在確認為群突發及加強相關處置後，有效阻止感染進一步擴散。

材料與方法

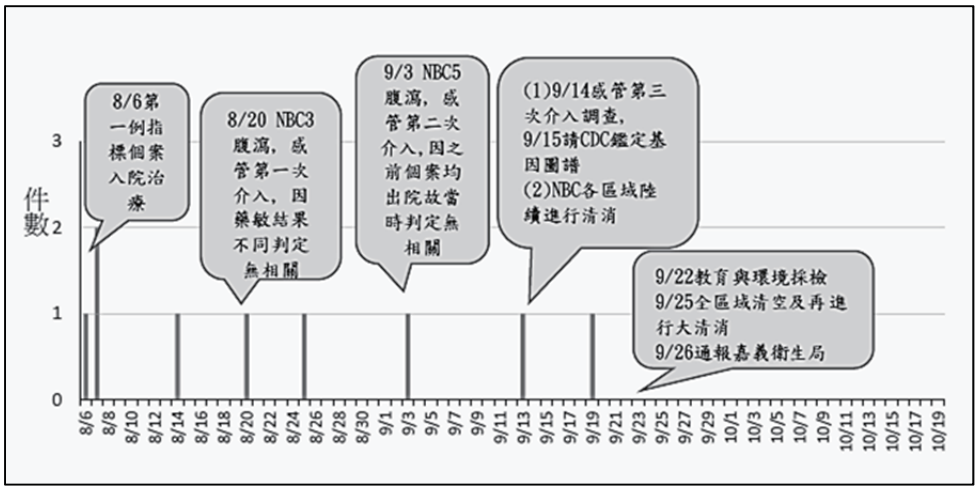
一、研究對象

本研究進行的醫院為南部某家有 1,077 床規模的區域教學醫院，研究地點為新生兒病房 (簡稱 NBC)。新生兒病房含隔離區總共分為 4 區 (A, B, C, D) 共 36 床，主要以照護早產兒、新生兒及三個月以下的嬰兒。本次群突發發生在 2017 年 8 月 16 日至 2017 年 9 月 22 日。

二、群突發的發現與調查

2017 年 8 月 6 日新生兒病房收治一名因為腹瀉、黃疸及活力不佳，從某診所轉診的新生兒 (指標個案，簡稱 NBC1)，入院當天因為呼吸中止與敗血性休克轉入兒童加護病房，糞便培養出 B 群沙門氏菌，經抗生素治療後病情穩定，於 8/16 轉入新生兒病房。從 8/16 起至 9/22 新生兒病房陸續有 6 例新生兒腹瀉。感染時間序列請參見圖一。

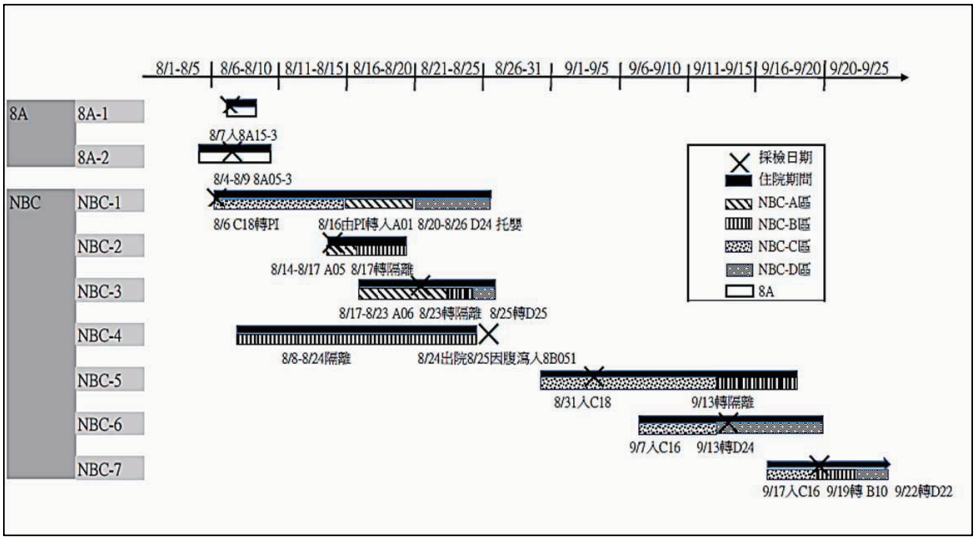
NBC-1 轉回新生兒病房 (A 區)，痊癒後於 8/20 轉 D 區托嬰 7 天 (8/20~8/26)。其間陸續有新生兒病房個案發生腹瀉，檢驗結果皆為 B 群沙門氏菌。第二位新生兒病房個案 (簡稱 NBC2)，因腹瀉入院，四天後 (8/17) 轉 B 區隔離房。第三位新生兒病房個案 (簡稱 NBC3) 於院內出生，與 NBC1 有四天 (8/17~8/20) 同在 A



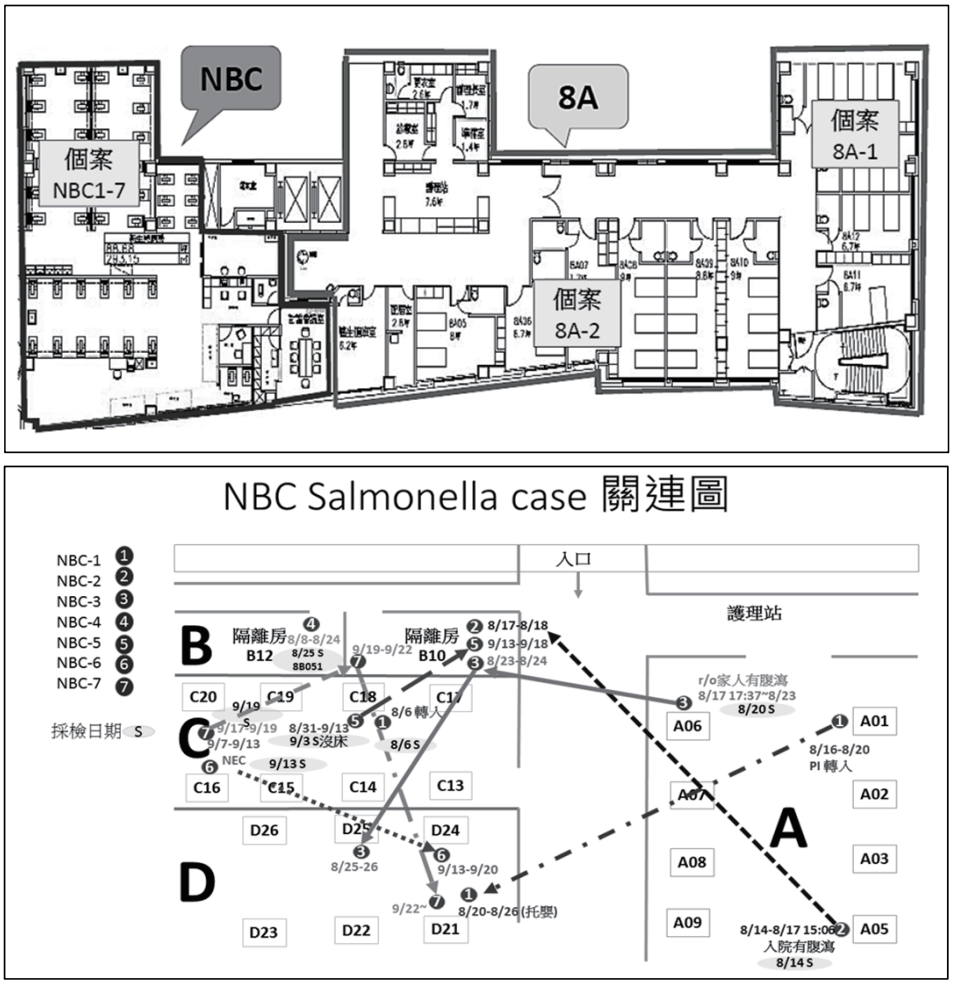
圖一　感染病人數與其培養發現日期分佈圖

區域接受照護。第四位個案 (簡稱 NBC4)，8/8~8/24 入院即因疥瘡住在隔離房，8/24 出院。出院隔天 (8/25) 即因發燒、腹瀉再度住院 (入住兒科病房)。第五位個案 (簡稱 NBC5)，8/31 入住 C 區，9/3 開始腹瀉，但因當時已無隔離房床位，故採就地隔離，直到 9/13 轉入 B 區隔離房。第六位個案 (簡稱 NBC6)，9/7 入住 C 區，9/13 開始腹瀉，因無隔離房床位，改轉入 D 區照護。第七位個案 (簡稱 NBC7)，9/17 入住 C 區，9/19 開始腹瀉，轉 B 區隔離房，9/22 病情穩定後再轉入 D 區 (圖二、三，表一)。

自從 8/20 NBC3 出現腹瀉症狀，臨床醫師懷疑 NBC3 疑似被 NBC1 感染，故通報感管室介入調查。因兩株沙門氏菌抗生素藥敏試驗結果並不一致，故未視為群聚相關。惟因陸續出現新腹瀉個案，並藉由醫院參加當年度疾管署「食媒性疾病之監測溯源與預警研究計畫」所回饋的資料，感管室發現兒科病房亦有三例同源菌株 (8A-1, 8A-2, NBC4)。8A-1 患者分離出的 B 群沙門氏菌株與 NBC-1 有相同的 DNA 指紋圖譜，進而發現為一家庭群聚 (姐弟關係)。8A-2 為一蜂窩性組織炎患兒，入院後三天開始腹瀉，但與 8A-1 無時間相關。NBC-4 於 NBC 出院後，隔天 (8/25) 因發燒腹瀉重新入兒科病房住院，應於 NBC 感染此菌。感管室立即請病房加強手部衛生與清潔消毒。9/3 NBC5 腹瀉，但因當時新生兒病房已無其他沙門氏菌個案 (均康復出院)，未列入醫療照護相關感染。9/13 又有 NBC6 傳出腹瀉，感染管制室自 9/14 起加強教育訓練、落實接觸隔離等措施 (參閱結果及表二)，並請新



圖二　個案群突發時間序列圖



圖三　病房感染推移圖與個案群突發地點

表一　個案住院發病、採檢與隔離時間

病人編號	年紀	性別	住院區間	發病時間	採檢時間	隔離時間
8A-1	2 歲 7 個月	女	8/7~8/8	8/7	8/7	無
8A-2	4 歲 6 個月	男	8/4~8/9	8/7	8/7	無
NBC 1	1 週	男	8/6~8/26	8/6	8/6	8/6~8/16
NBC 2	1 個月又 7 天	男	8/14~8/18	8/14	8/14	8/17~8/17
NBC 3	1 週	女	8/17~8/26	8/20	8/20	8/23~8/24
NBC 4	4 個月	男	8/8~24 NBC 8/25~29 8B	8/25	8/25	8/8~8/24
NBC 5	1 週	男	8/31~9/13	9/3	9/3	9/13~9/18
NBC 6	2 個月	女	9/7~9/20	9/13	9/13	無
NBC 7	3 天	女	9/17~9/30	9/19	9/19	9/19~9/22

表二 (a)　感管室針對兒科同仁採取教育訓練措施

時間	訓練對象	訓練時間點	訓練內容
9/15	兒科醫師及專師	兒科會議	手部衛生與隔離措施
9/14~22	兒科護理及環管人員	NBC 交班時間	宣導兒科單位加強手部衛生、環境清消、落實隔離措施等感染管制措施
9/25	兒科醫師及專師	兒科會議	手部衛生與隔離措施
9/28	兒科全體人員	兒科會議	感染管制缺失研討

表二 (b)　感管室針對環管人員加強清潔教育訓練

時間	訓練對象	訓練時間點	訓練內容
9/14~22	環管人員	每日交班時間	宣導環境清消原則及步驟： (1) 地板、病床、護理站等病房環境每日皆以 500 ppm 漂白水確實擦洗，並增加環境清消的頻率。 (2) 環境若遭血液、體液等污染時須立即以 500 ppm 漂白水清消。並保持清消後表面乾燥。 (3) 監督環管人員確實遵守漂白水泡製比例，避免因濃度不足失去清消效果。 (4) 衣物及布單有髒污即隨時更換，污染之衣物及布單應置於感染性污衣車內。 (5) 污物桶須確實分類及加蓋。 (6) 加強床欄、床緣與按鈕等高風險區域清消。

生兒病房與兒科病房分區進行清消，9/22 進行環境採檢驗收清消成果。經感染管制室疫調發現新生兒病房 7 例個案可能需要確認是否為醫療照護相關感染，於是利用醫院平面圖製作感染推移圖以釐清感染原因及途徑 (圖三)。

感管將一個月內在兒科相關病房患者分離出的 9 株 B 群沙門氏菌株送驗疾管署，以脈衝式凝膠電泳 PFGE (pulsed-field gel electrophoresis) 進行菌株 DNA 指紋圖譜鑑定，以及使用最低抑菌濃度法 (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) 再一次檢測菌株抗藥性，以確立群突發。同時進行區域清空與清潔消毒，並通報嘉義市衛生局。

三、環境採檢

在新生兒病房與兒科病房分區進行清消後，感管室於 9/22 進行病房環境監測採檢共 65 件，檢測結果請參閱表三。

結　果

一、感染管制措施

本案依據過去文獻報導採取下列措施[8]：1. 沙門氏菌個案住院期間皆安置在隔離房，採取接觸隔離直到出院；2. 新生兒病房環境用物需將病人區及照護區清楚規範區分；3. 流行期間照護工作人員固定區域，勿交替；實習生不照護隔離區個案；4. 持續監測臨床工作人員手部衛生及隔離措施，並每天回饋手部衛生報告；5. 安排兒科同仁教育課程，尤其加強病人區及照護區的觀念 (表二)。6. 對環管人員加強環境清潔教育訓練，並監督新生兒病房與兒科病房進行分區

表三　新生兒病房環境採檢結果

採檢項目		採檢數量
病人區	保溫箱門出入口及推床手握把	7
	床旁置物櫃及檯面	14
	中央系統氧氣鈕/接頭/抽吸瓶開關	12
	監視器控制面板/按鈕/電線	12
	病歷櫃檯面	5
工作車	護理/工作車	5
公共區	冰箱 (含冰箱櫃面)	2
	空奶瓶置放區洗手台	1
	病房燈光開關	2
	隔離室外病歷桌	1
	護理站對講機	2
	溫奶器出水口	1
	活動血壓計	1

檢測結果：全部為 Salmonella 陰性

清消。此 9 位病人對治療反應良好並康復出院。經感管室介入後追蹤至最後一例個案發生一個月後 (10/19，圖一)，再無個案產生。

二、疾管署菌株分析結果

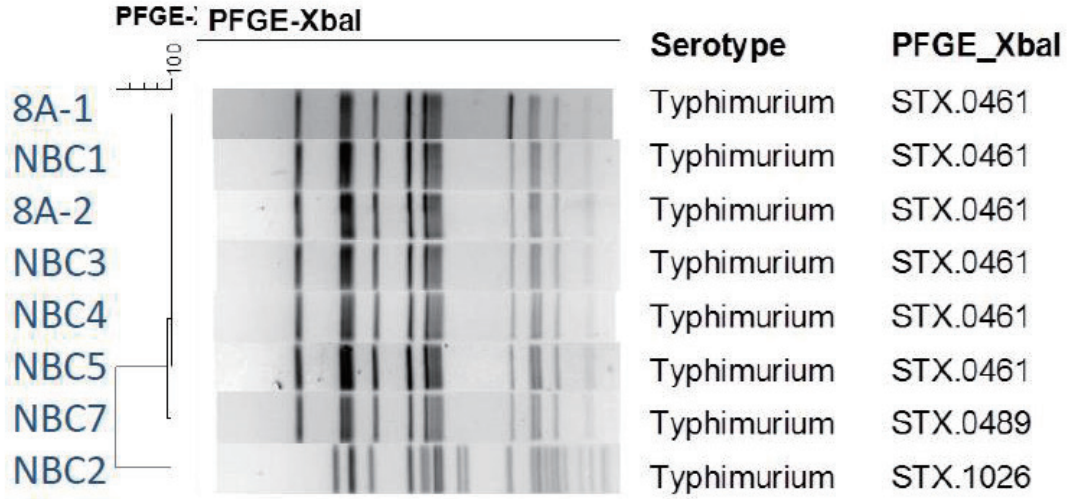
九菌株送疾管署鑑定，結果顯示 NBC6 並非沙門氏菌，故排除之。其餘 8 株沙門氏菌血清型皆為鼠沙門氏菌 (Salmonella enterica serotype Typhimurium)，進一步做 PFGE 分析結果顯示，有 6 株皆為 STX.0461，為同型別 (8A-1、8A-2、NBC1、NBC 3、NBC 4、NBC 5)，NBC7 型別為相近的 STX.0489，NBC2 為差異較大的 STX.1026，故排除 NBC2 為群突發案例 (圖四)。

三、個案抗藥性分析結果

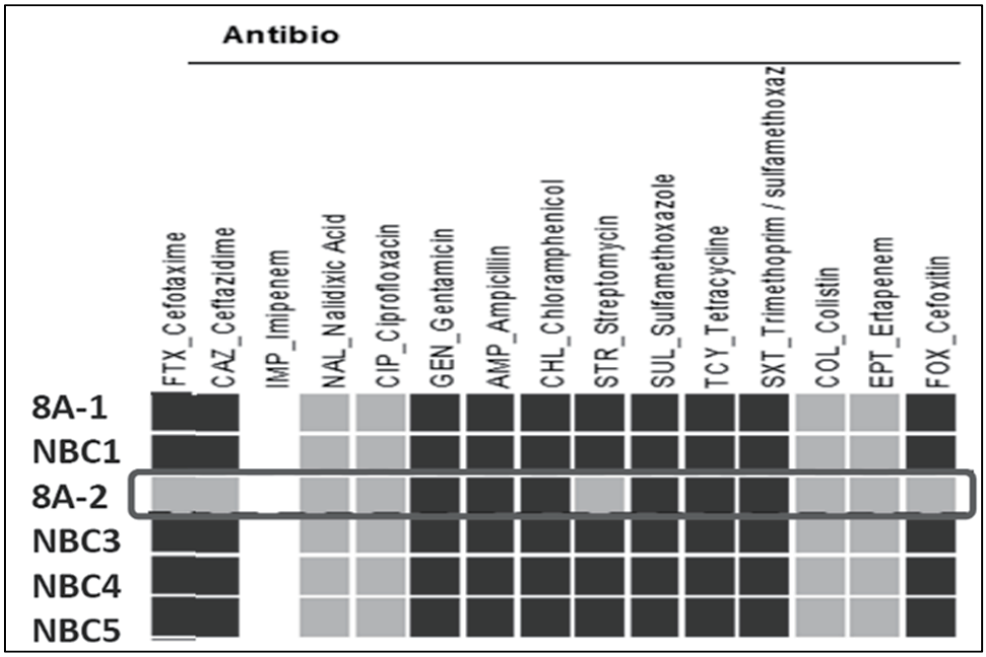
STX.0461 同型別 (8A-1、8A-2、NBC1、NBC 3、NBC 4、NBC 5) 的 6 株再進一步做藥敏試驗分析 (NBC7 因發病時其他個案皆已康復出院或準備出院，疾管署僅做 PFGE)。發現個案 8A-2 的抗藥性表現明顯與其他 5 株 STX.0461 同源菌株不同。臨床資料亦顯示 8A-2 的症狀表現早於 8A-1，故將 8A-2 排除 (圖五)。所以本次群突發經過疫調、DNA 指紋圖譜分析與抗藥性檢測，確認共 5 位證實為 S. serotype Typhimurium 同源菌株 (8A-1, NBC1.3. 4.5) ，其中因 8A-1 與 NBC-1 是姐弟關係，應非醫療照護相關感染。總結本次群突發案例為 4 位 (NBC1, 3, 4, 5)。而 STX.0461 同源菌株有 5 株的抗生素敏感試驗對第三代頭孢菌素有抗藥性，比例為 83% (5/6)。

四、環境採檢結果

為監測分區清消結果，感管室



圖四　疾管署PFGE菌株分析結果



圖五　疾管署分析個案菌株藥物敏感性試驗結果 (綠色代表感受性，紅色代表有抗藥性)

於 9/22 進行病房環境監測採檢共 65 件，檢測結果全部為 Salmonella 陰性(表三)。但考量整體環境可能仍有潛藏的污染源，9/25 新生兒病房仍再進行病房清空與大清消，後已無新增個案產生。

討　論

經感管室調查，發現本次群突發原因如下：1. 嬰兒感染沙門氏菌有一個重要特性，就是無症狀帶菌的時間會比一般成人感染沙門氏菌較長。依據過去的報導，約有半數以上感染無症狀嬰兒帶菌可長達半年之久[11]。NBC1 因病情轉至 PICU 治療後因症狀緩解再轉回新生兒病房時，因安置在一般區造成了後續的群突發。醫院有鑑於此修改了照護政策，明定沙門氏菌個案住院期間均需接觸隔離。2. NBC1 與 NBC3 在 8/17~20 這 4 天是同住在 A 區床位；另外 NBC3 與 NBC4 在 8/23~24 這 2 天是入住 B 區鄰近的隔離房，因同一區嬰幼兒皆為同一批工作人員照護，可能是工作人員照護時發生了交叉感染。3. 沙門氏菌在環境的存留能力極強，有報導指出可於水、冰、甚至灰塵等較極端環境存活很長時間[12]。NBC1 入新生兒病房時，可能因環境清消未落實，環境殘留沙門氏菌而造成後續入住 C 區同床的 NBC5 感染。對此感管也對環管人員加強環境清潔教育訓練，並監督病房進行分區清消。感管室於

9/22 進行病房採檢 65 處驗收環境清消成果，結果皆為陰性，顯示環境清消已達落實。環管人員的教育在感染管制是較容易被忽略的一環，以本案為例，加強環管人員的教育訓練確實對環境清消有相當大的幫助。

因 8A-1 與 NBC1 經疾管署鑑定為同源菌株，因為後續疫調發現地址是同一戶才知道是姐弟關係，並非醫療照護相關感染。本案顯示診間詳細的 TOCC 問診有其必要性，可有效在群聚感染的初期即釐清案情，也可讓醫護人員及早應對，進而阻止疫情擴散。

本案使用脈衝式凝膠電泳 (PFGE) 做菌株 DNA 指紋圖譜鑑定，配合疫調可幫助鑑定醫療照護相關感染[13]。以本案為例，個案 8A-1 是藉疾管署的菌株 DNA 指紋圖譜鑑定，加上疫調讓醫院找出本案指標個案 8A-1 與 NBC1 (圖四)，後也找出其他同源菌株。但菌株 DNA 指紋圖譜鑑定僅能推測是同源，建議還要加上疫調結果才能確認。

最後建議調查沙門氏菌群突發之藥敏試驗勿使用紙錠法 (Disk Diffusion Method)，應使用較精確的最低抑菌濃度法 (Minimum Inhibitory Concentration, MIC)。以本案為例，自從 8/20 NBC3 開始腹瀉，感管室即介入調查，但因 NBC1 與 NBC3 的院內紙錠法藥敏結果皆不相同，因紙錠法不精確，使感管室收案時一度認為 NBC1、3 可能是散發個案。但因臨床表現符合判定準則感管室仍收案並進行處置，疾管署的 MIC 結果也顯示 NBC1 與 NBC3 藥物感受性是一致的 (圖五)，沒有延誤後續介入措施。

結　語

依據食品藥物管理署歷年來統計，因沙門氏菌而食物中毒的案例常居前 3 名[14]，因沙門氏菌感染而入院的患者也不在少數。因此如何落實因沙門氏菌感染入院的隔離措施、手部衛生、人員教育訓練及環境清潔消毒為當今重要的課題。本案特別感謝疾管署中區實驗室藉 107 年度「食媒性疾病之監測溯源與預警研究計畫」的相關研究資源提供鑑定協助，對釐清案情有相當大的助益。期望藉本案感染管制室及疾病管制署合作介入調查的經驗，可供相關醫療院所制定感染管制措施參考。

誌　謝

本研究感謝疾病管制署研究檢驗中心提供菌株鑑定協助，以及疾病管制署 107 年度「食媒性疾病之監測溯源與預警研究計畫」提供相關經費支援，在此一併致上感謝。

參考文獻

1. Guibourdenche M, Roggentin P, Mikoleit M, et al: Supplement 2003-2007 (No. 47) to the White-Kauffmann-Le Minor scheme. Res microbiol

2010;161:26-9.

2. Su LH, Chiu CH: Salmonella: Clinical Importance and Evolution of Nomenclature. Chang Gung Med J 2007;30:210-9。
3. 邱乾順、廖盈淑、廖春杏等：國內沙門氏菌感染症監測與流行現況。疫情報導 2015;31:235-43。
4. 江大雄、黃士澤、鄔豪欣等：宜蘭縣某農場餐廳食品中毒事件的流行病學調查。疫情報導 2014;30:13-6。
5. 蔡宜臻、陳婉青、廖盈淑等：2014 年新北市淡水區沙門氏菌群聚感染溯源調查。疫情報導 2018;34:153-8。
6. 李彥儀、林孜懿、許珊瑋等：2016 年 11 月金門縣某麵包店腹瀉群聚事件調查報告。疫情報導 2018;34:147-52。
7. 衛生福利部疾病管制署 (2018，9 月 11 日)：院內感染監視通報系統統計分析。衛生福利部疾病管制署全球資訊網。摘自 http://www.cdc.gov.tw。
8. 衛生署預防醫學研究所：台北市某醫院嬰兒室沙門氏菌感染流行調查報告。疫情報導 1985;1:9-11。
9. Murat A, Mehmet H, Nisel O, et al: Salmonella typhimurium Outbreak in a Neonatal Unit in Turkey. Indian J Pediatr 2009;76:629-33.
10. Mahajan R, Mathur M, Kumar A, et al: Nosocomial outbreak of Salmonella typhimurium infection in a nursery intensive care unit (NICU) and pediatric ward. J Commun Dis 1995;27:10-4.
11. Abroms IF, Cochran WD, Holmes LB, et al: A Salmonella new port outbreak in a premature nursery with a l-year followup. Pediatrics 1966;37:616-23.
12. Mastroeni P, Maskell D: Salmonella Infections: Clinical, Immunological and Molecular Aspects. 1st ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press 2006:117-145.
13. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al: Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol 1995;33:2233-9.
14. 衛生福利部食品藥物管理署：歷年食品中毒資料。衛生福利部食品藥物管理署全球資訊網。摘自 https://www.fda.gov.tw/TC/siteContent.aspx?sid=323。

Investigating the outbreak of Salmonella group B infection in a newborn baby center

Shu-Ling Yang[1], Pi-Chih Chen[1], Hsiao-Chi Tasi[1], Hsiu-Hung Shih[1], Gwo-Jong Hsu[1,3], Chuang-Ming Wang[1,2], Chia-Ling Lin[1,2]

1Division of Pediatric Infectious Diseases, Center for Infection Control,
2Division of Infectious Diseases,
3Ditmanson Medical Foundation, Chia-yi Christian Hospital, Chiayi City, Taiwan

In 2017, in the neonatal ward of a regional teaching hospital in Southern Taiwan, a Salmonella infection outbreak occurred. All the patients had diarrhea symptoms, and the cultures stool samples were positive for Salmonella. The infection control department immediately intervened in the third and fourth cases, and asked the ward to strengthen hand hygiene and clean disinfection. When the sixth and seventh cases emerged, the infection control department strengthened the following improvement measures: (1) isolation monitoring; (2) distinction between patient and care areas; (3) restricting the rotation of staffs in the designated area; (4) daily monitoring of staff hand hygiene, and (5) education for physicians and specialist nurses. The hospital obtained 65 ward environmental samples on September 22, and the results were all negative. All the patients recovered and were discharged. The strain was sent to the Center for Research, Diagnostics and Vaccine Development of Taiwan CDC for further pulsed field gel electrophoresis identification. Five cases in the neonatal ward and 2 in the 8A ward were confirmed to be Salmonella enterica serotype typhimurium homologous strain. The results of the antibiotic susceptibility test in the 5 patients showed resistance to third-generation cephalosporins, and the ratio of drug resistance was 83% (5/6).

After the investigation of the infection control department, the reasons for the outbreak were identified as follows: (1) lack of attention to isolation monitoring, and (2) lack of attention to environmental cleaning and disinfection, and failure of medical staffs to comply with hand hygiene. We suggest that a health-care policy be established in the hospital to isolate asymptomatic patients with Salmonella infection during hospitalization. This case can be used as a reference for relevant medical institutions.

Key words: Salmonella, neonatal ward, outbreak

潛伏的人畜共通傳染病：艾利希氏體症

陳冠宇[1]　詹明錦[2]　張峰義[1]

三軍總醫院　[1]內科部感染科　[2]感染管制室

艾利希氏體症 (Ehrlichiosis) 是蜱蟲媒介的人畜共通傳染疾病，台灣過去有關艾利希氏體症的研究較多著重在動物，但近年來人類感染病例逐漸浮現，患者常出現不明原因發燒，白血球及血小板低下，肝功能異常等症狀。本文將統整敘述目前已知的流行病學、臨床表徵、診斷方式、治療及預防措施。（**感控雜誌 2019:29:301-306**）

關鍵詞： 艾利希氏體症、無形體症、人畜共通傳染病

前　言

艾利希氏體症 (Ehrlichiosis) 是遭受無形體科 (Anaplasmataceae) 絕對細胞內寄生菌感染的統稱。多由蜱蟲媒介傳染動物 (牛、馬、羊、狗、鼠等)，也會傳染人類，是種人畜共通傳染疾病。根據文獻回溯，最早人類感染的案例報導是出現自 1986 年[1]，病人出現發燒、凝血功能障礙、低血壓等症狀，致病原為艾利希氏體 (Ehrlichia)。在 1994 年美國發現人感染無形體 (Anaplasma) 的案例[2]，然而無形體科的生物分類學在近二十年有著巨大的改變[3]，目前當中主要感染人類的為 *Ehrlichia chaffeensis*，引起人單核球艾利希氏體症 (human monocytic ehrlichiosis, HME)，以及 *Anaplasma phagocytophilum* 引起人顆粒球無形體症 (human granulocytic anaplasmosis, HGA)，還有常造成犬類感染艾利希氏體症的 *E. ewingii*，於 1999 年被發現也會感染人類[4]；較少見的 *Neorickettsia sennetsu* 則會造成單核球增多症[5]。近年來

民國 108 年 9 月 2 日受理
民國 108 年 9 月 9 日修正
民國 108 年 10 月 23 日接受刊載

通訊作者：張峰義
通訊地址：台北市內湖區成功路二段325號
連絡電話：(02) 8792-7257

DOI: 10.6526/ICJ.201912_29(6).0003

還有許多新的艾利希氏體陸續被發現，如 *E. muris*、*E. ruminantium*、*E. mineirensis*、*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*，大多可能會感染人類[6-10]。

流行病學

人類艾利希氏體症大多透過蜱蟲媒介傳染，在美國盛行於五至八月[12]。*E. chaffeensis* 大多出現在美國中南部、東南部及中大西洋州等地，與其病媒-孤星蜱 (*Amblyomma americanum*) 及宿主-白尾鹿 (*Odocoileus virginianus*) 棲息地吻合[13]，在其他國家也有少數的案例報告[14,15]。*A. phagocytophilum* 則於世界各處多有感染病例，包含歐洲、亞洲、美國等[16]，這些地方是蜱蟲媒介-*Ixodes persulcatus* group ticks 的棲地，宿主為一些小型哺乳動物如白足鼠 (*Peromyscus leucopus*)、暗足林鼠 (*Neotoma fuscipes*) 等鼠類，一些鹿科動物也可能為其宿主[16]。依據 2008 至 2012 的美國統計，HME 的平均年發生率為每百萬人口 3.2 例，HGA 為每百萬人口 6.3 例[17]，然而這些數據可能低估實際的感染數量，因為很多案例沒有經過確實的實驗室診斷及疫情回報。*E. ewingii* 的病媒也是孤星蜱為媒介，所以其盛行區以美國中南部、東南部為主，因盛行區、臨床症狀和實驗室檢查與 *E. chaffeensis* 相似，容易與之混淆[4]，而且大部分人類感染族群為免疫不全患者[18]。

台灣相關疫情

根據疾病管制署對台灣環境中艾利希氏體及無形體的調查，從鼠蜱、狗蜱及野生動物外寄生蜱中檢出 18 種 *Anaplasma* spp. 及 *Ehrlichia* spp.，其中已知有 8 種可能為人畜致病性 (*A. phahocytophilum, E. chaffeensis, E. canis, Candidatus Neoehrlichia mikurensi* 等)；離島三縣鼠類脾臟及血液檢體亦出現超過五成的 PCR 陽性率，檢驗出 *A. phagocytophilum* 及 *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*；在人類檢體中，金門縣恙蟲病通報病例的 *A. phagocytophilum* 血清抗體效價與對照組相比有四倍上升，顯示金門地區可能存在 HGA [19]。疾病管制署從全台通報疑似病例血液中，於 2017 年首度發現 6 例 anaplasmosis，分別居住於台灣不同地區，包括台北市、新北市、屏東縣、苗栗縣、澎湖縣及連江縣，PCR 產物定序結果為 *A. phagocytophilum* [20]；2018 年發現 21 例 *A. phagocytophilum* 陽性病例，分布於全台不同縣市，1 例 *Ehrlichia* spp. 陽性病例，居住於台東縣[21]。

臨床表徵

大部分艾利希氏體症的臨床表

徵沒有特異性，HME 及 HGA 的症狀大多相像且類似感冒症狀，最常見的症狀是發燒 (97%)，接著是頭痛 (80%)，肌肉酸痛 (57%) 和關節疼痛 (41%) [22]。噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛、咳嗽則有 25~50%。約有 36% 的 HME 病人會出現皮膚紅疹，通常不會出現在臉、手掌及腳掌[23]，HGA 則較少有皮疹。約有 20% 的 HME 病人會出現神經學症狀如意識改變、頸部僵硬、抽蓄，HGA 則較少有中樞神經侵犯[18,24]。但有些病人甚至會進展到昏厥、敗血性休克、呼吸衰竭、心衰竭等多重器官衰竭症狀。HME 的疾病嚴重度及致死率較高，62% 的病人需要住院且死亡率為 3.7% [25]，其中免疫不全患者的症狀較為嚴重[22]。HGA 的死亡率則為 0.7% [2]。

診　斷

相較於缺乏特異性的臨床症狀，實驗室檢查可以提供一些診斷線索，最常見的是白血球低下、血小板低下及肝指數、乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 上升，有時也會出現貧血和肌酐酸上升[22]。分析有神經學症狀病人的 CSF 檢體，有文獻報告指出 HME 的 CSF 淋巴球和蛋白會上升，HGA 的 CSF 檢體分析則相對正常[26]。在病程早期，可以透過血液抹片檢查周邊血液、骨髓或是 CSF，可以發現單核球 (HME) 或嗜中性球 (HGA) 細胞質內的包含體 (morulae)；抹片檢查雖然快速，但敏感度較低，約只有 3% 的 HME 病人才可以在單核球中找到 morulae，HGA 則有 25% 至 75% 可在嗜中性球中發現[27]。在血清抗體檢驗部分，採用 indirect immunofluorescence assay (IFA)，感染者恢復期的 IgG 抗體效價會四倍上升；要注意在感染急性期可能會呈現陰性，需要二到三週後，才能驗出抗體，以及抗體效價會受到早期投藥影響；有些案例在感染後，抗體效價仍不會降低，所以若只有單次的抗體效價上升報告，判讀時要多加留意是否為過去的感染。PCR 因高度敏感性 (60%~85%)、專一性 (*E. chaffeensis* 60%~85%; *A. phagocytophilum* 67%~90%) 和快速檢驗時間，可以在投藥之前抽取檢體，常常被用來確認感染[27]。艾利希氏體培養是確診的方式，但較費時且敏感性低，早期投藥會大幅度降低培養陽性率，所以目前診斷還是依靠 PCR、血液抹片等檢驗為主。

治療及預防措施

艾利希氏體症的治療首選是 Doxycycline，同時也是其他蜱媒疾病的共通用藥，成人劑量為 100 mg 一天口服兩次，療程七至十天[26]，若有 CNS 感染，可延長治療時間 (十

至十四天) [24]，疾病對藥物反應迅速，若投藥後在三天內沒有退燒，可能要考慮其他鑑別診斷。其他替代藥物如 Rifampin，可以用在孕婦的治療。

避免蜱蟲咬傷及盡速移除附著蜱蟲是最有效的預防方法，常在蜱蟲盛行區域活動者，建議使用含 DEET (N, N-diethyl-3-methylbenzamide) 成分之驅蟲劑，減少蜱蟲接觸皮膚的機會，以及穿著淺色系衣物，易於發現附著蜱蟲，並盡速移除。

結　語

由於全球環境及氣候變遷，國際間交通往來頻繁，這類新興人畜共通傳染疾病已逐漸在台灣出現，可能進而造成本土流行，醫療人員要增強警覺性，若病人有近期的蜱蟲叮咬史或有蜱蟲盛行區的活動紀錄，需留意相關症狀及檢驗結果，以達早期診斷，早期治療目的。

參考文獻

1. Maeda K, Markowitz N, Hawley RC, et al: Human infection with Ehrlichia canis, a leukocytic rickettsia. N Engl J Med 1987;316:853.
2. Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, et al: Identification of a granulocytotropic Ehrlichia species as the etiologic agent of human disease. J Clin Microbiol 1994;32:589.
3. Dumler JS, Rikihisa Y, Dasch GA, et al: Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 2, Garrity GM, Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT (Eds), Springer, East Lansing 2005;2:117.
4. Buller RS, Arens M, Hmiel SP, et al: Ehrlichia ewingii, a newly recognized agent of human ehrlichiosis. N Engl J Med 1999;341:148.
5. Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP, et al: Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and 'HGE agent' as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila. Int J Syst Evol Microbiol 2001;51:2145.
6. Pritt BS, Sloan LM, Johnson DK, et al: Emergence of a new pathogenic Ehrlichia species, Wisconsin and Minnesota, 2009. N Engl J Med 2011;365:422.
7. Aguiar DM, Ziliani TF, Zhang X, et al: A novel Ehrlichia genotype strain distinguished by the TRP36 gene naturally infects cattle in Brazil and causes clinical manifestations associated with ehrlichiosis. Ticks Tick Borne Dis 2014;5:537.
8. Cabezas-Cruz A, Zweygarth E, Vancova M, et al: Ehrlichia minasensis sp. nov., a new species within the genus Ehrlichia isolated from the tick Rhipicephalus microplus. Int J Syst Evol Microbiol 2016. [Epub ahead of print].
9. Jahfari S, Hofhuis A, Fonville M, et al: Molecular detection of tick-borne pathogens in humans with tick bites and erythema migrans, in The Netherlands. PLoS Negl Trop Dis 2016;e0005042.
10. Liebenberg J, Pretorius A, Faber FE, et al: Identification of Ehrlichia ruminantium proteins that activate cellular immune responses using a reverse vaccinology strategy. Vet Immunol Immunopathol 2012;145:340.
11. Welinder Olsson C, Kjellin E, Vaht K, et al: First ca se of human "Candidatus Neoehrlichia mikurensis" infection in a febrile patient with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Microbiol 2010;48:1956.
12. Dumler JS, Madigan JE, Pusterla N, et al: Ehrlichioses in humans: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treat ment. Clin Infect Dis 2007;45:S45.
13. Paddock CD, Childs JE: Ehrlichia chaffeensis: a prototypical emerging pathogen. Clin Microbiol Rev 2003;16:37.
14. Gongóra-Biachi RA, Zavala-Velázquez J, Castro-

Sansores CJ, et al: First case of human ehrlichiosis in Mexico. Emerg Infect Dis 1999;5:481.

15. Yabsley MJ: Natural history of Ehrlichia chaffeensis: vertebrate hosts and tick vectors from the United States and evidence for endemic transmission in other countries. Vet Parasitol 2010;167:136.
16. Dumler JS, Choi KS, Garcia-Garcia JC, et al: Human granulocytic anaplasmosis and Anaplasma phagocytophilum. Emerg Infect Dis 2005;11:1828.
17. Dahlgren FS, Heitman KN, Drexler NA, et al: Human granulocytic anaplasmosis in the United States from 2008 to 2012: a summary of national surveillance data. Am J Trop Med Hyg 2015;93:66.
18. Paddock CD, Folk SM, Shore GM, et al: Infections with Ehrlichia chaffeensis and Ehrlichia ewingii in persons coinfected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 2001;33:1586.
19. 衛生福利部疾病管制署 105 年署內科技研究計畫-台灣無形體症與斑點熱流行病學調查。摘自 https://www.grb.gov.tw/search/planDetail?id=11774945。
20. 衛生福利部疾病管制署 106 年署內科技研究計畫-監測五種新興人畜共通傳染病原體 (Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, Spotted fever group rickettsiae, Anaplasma spp., Ehrlichia spp., O. tsutsugamushi) 基因序列及抗原特異性變化之分析研究。摘自 https://www.grb.gov.tw/search/planDetail?id=12105095。
21. 衛生福利部疾病管制署 107 年署內科技研究計畫-監測五種新興人畜共通傳染病原體 (Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, Spotted fever group rickettsiae, Anaplasma spp., Ehrlichia spp., O. tsutsugamushi) 基因序列及抗原特異性變化之分析研究。摘自 https://www.grb.gov.tw/search/planDetail?id=12500825。
22. Choi KS, Scorpio DG, Barat NC: Msp2 variation in Anaplasma phagocytophilum in vivo does not stimulate T cell immune responses or interferon-gamma production. FEMS Immunol Med Microbiol 2007;49:374.
23. Fishbein DB, Dawson JE, Robinson LE: Human ehrlichiosis in the United States, 1985 to 1990. Ann Intern Med 1994;120:736.
24. Hongo I, Bloch KC: Ehrlichia infection of the central nervous system. Curr Treat Options Neurol 2006;8:179.
25. Demma LJ, Holman RC, McQuiston JH, et al: Epidemiology of human ehrlichiosis and anaplasmosis in the United States, 2001-2002. Am J Trop Med Hyg 2005;73:400.
26. Bakken JS, Dumler S: Human granulocytic anaplasmosis. Infect Dis Clin North Am 2008;22:433.
27. Ismail N, McBride JW: Tick-Borne Emerging Infections: Ehrlichiosis and Anaplasmosis. Clin Lab Med 2017;37:317.

The Hidden Zoonoses: Ehrlichiosis

Kuan-Yu Chen[1], Ming-Chin Chan[2], Feng-Yi Chang[1]

[1]Department of Internal Medicine, [2]Infection Control Office, Tri-Service General Hospital

Ehrlichiosis are tick-borne zoonoses. In Taiwan, studies of ehrlichiosis mostly involve animal cases. However, human ehrlichiosis started emerging in recent years. The disease generally presents as undifferentiated fever, leukopenia, thrombocytopenia, and impaired liver function. The purpose of this review is to highlight the epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention of these distinctive infections.

Key words: ehrlichiosis, anaplasmosis, zoonoses

未曾接觸過抗病毒藥物之愛滋病毒感染者病毒抗藥性趨勢

林德宇　王甯祺

三軍總醫院　內科部感染科

自從愛滋病抗病毒藥物開始廣泛使用後，愛滋病成為可控制的慢性病。然而抗藥性病毒株隨即於愛滋病抗病毒藥物上市不久後出現，隨著廣泛使用愛滋病抗病毒藥物合併療法後，新發現具有抗藥性的愛滋病毒株的比例也愈來愈高，特別是在非核甘酸反轉錄酶抑制劑抗病毒藥物。本文將帶領讀者了解愛滋病抗病毒藥物治療的原則、愛滋病毒產生抗藥性的機轉、實驗室測定抗藥性的方法，以及在台灣地區未服用抗病毒藥物的愛滋病患者感染帶有抗藥性的愛滋病毒的流行病學現況，希望能讓從事傳染病通報與感染管制的醫療同仁能深入了解愛滋病毒與抗藥性現況及未來趨勢。（**感控雜誌 2019:29:307-316**）

關鍵詞： 人類免疫缺乏病毒、愛滋病毒抗藥性機轉、抗藥性趨勢

前　言

愛滋病是人類安全中健康安全最重要議題，且其嚴重性已威脅到國家安全，聯合國安全理事會通過第1308 號決議案表示：愛滋病可能對國家穩定與安全產生威脅。這是聯合國首次將一個疾病列為安全威脅，其嚴重性也成為全球安全的新焦點。依地區別而言，以非洲撒哈拉沙漠以南的地區疫情最為嚴重，而亞洲存活愛滋病毒成染人數約 487 萬人，其疫情嚴峻程度，僅次於非洲撒哈拉沙漠以南地區，台灣第一例愛滋病毒感染是在 1984 年間診斷，自此以後，被診斷通報到疾病管制署的案例數逐年增加。根據台灣疾病管制署通報資料，本國愛滋病毒感染者截至 108 年 2 月已累積通報 38,132 例本國籍個案，其中已發展為愛滋病累積個案共有

民國 108 年 9 月 2 日受理
民國 108 年 9 月 9 日修正
民國 108 年 10 月 23 日接受刊載

通訊作者：林德宇
通訊地址：台北市內湖區成功路二段325號
連絡電話：(02) 8792-7257

DOI: 10.6526/ICJ.201912_29(6).0004

18,002 例；目前存活人數共計 31,629 例。男與男之間的性行為已經成為感染愛滋病毒最主要的途徑。愛滋病毒 (HIV-1) 感染者在台灣有逐年增加且年輕的趨式。

HIV 在分類上屬於反錄病毒科 (Retroviridae) 中的緩慢病毒 (lentivirus) 之一，HIV-1 病毒為 110 nm 具有糖化蛋白外套膜的的球型顆粒。其內含有雙股 RNA 及病毒複製時所需要的酵素，如反轉錄酶 (reverse transcriptase, RT)，嵌合酶 (integrase)，蛋白酶 (viral protease) 及一些調節蛋白。HIV 病毒分為第一型 (HIV-1) 及第二型 (HIV-2)，分別源自於非洲東部及非洲西部，兩者在血清學反應上差異極大。

現有用於治療 HIV type 1 (HIV-1) 感染的藥物分為下列五大類[1]：

一、核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs)，他們作用在 DNA 鏈的 terminators，抑制病毒的 RNA genome 反轉錄成為 DNA，而這過程在病毒生活週期 (life cycle) 的早期是個極重要的步驟。

二、非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NNRTIs)，與反轉錄酶結合並抑制反轉錄酶功能；反轉錄酶會促成反轉錄 (reverse transcription) 將愛滋病毒的 RNA 轉變為 DNA，接著才能產生蛋白質與下一代的病毒 RNA。

三、蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors, PIs)，主要作用在病毒的蛋白酶 (protease)，蛋白酶功能在在切割先驅蛋白質 (precursor protein) (gag 與 gag-pol)，蛋白酶抑制劑使病毒顆粒內核 (inner core) 組裝的時候無法完成。

四、嵌入酶抑制劑 (integrase inhibitor)，主要作用機轉為阻斷愛滋病毒核酸嵌入酶活性，進而抑制愛滋病毒的 cDNA 嵌合至人類細胞的 DNA。

五、融合抑制劑 (fusion inhibitors)，主要作用在阻止愛滋病毒穿入目標細胞 CD4 淋巴球。

自 1996 何大一博士提出高效能抗反轉錄病毒療法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 之後，由於三合一雞尾酒療法比使用單一病毒抑制劑更能有效地抑制宿主內病毒複製，新的抗病毒藥物不僅副作用較過去的藥物低，對於提高愛滋病病患的存活率與生活品質療效更好。由於組合式抗愛滋病毒藥物治療比使用單一病毒抑制劑更能有效而長期地抑制病毒的複製，使用兩種或者三種不同類別的抗愛滋病毒藥物治療病人已經是臨床的常規。但是，在服用藥物過程中，可能因為病毒快速產生變異、病人沒有定時定量服藥或者因為藥物交互作用等因素，病毒會在患者體內衍生出抗藥性病毒株。這些抗藥性病毒株的產生，已知與病人體內的病毒量快速增加，有極高的相關性，它會

使得患者體內的病毒無法被完全地抑制，進而嚴重地影響到治療的效果與治療所需的時間。更嚴重的是這些抗藥性病毒株的產生後，會因為繼續傳播造成原生抗藥性病毒株的流行。根據最近歐美的研究指出，在北美及歐洲分別有 1~11% 及 9~21% 的患者，是被原生抗藥性病毒株所感染[2]。而這些被原生抗藥性病毒株所感染的病人，其接受藥物療法的成效，比被一般無抗藥性病毒株所感染的病人為差。這些抗藥性病毒株的產生，會使得患者體內的病毒無法被完全地抑制，進而嚴重地影響到治療的效果與治療所需的時間。更嚴重的是這些抗藥性病毒株的產生，會因為病患不採取安全性行為，造成抗藥性病毒株的傳播與流行。

抗藥性的發生

病毒的快速複製以及複製的低準確性 (每個複製週期大約一個核酶酸突變) 皆會造成抗藥性的產生[3-4]。高突變率造就每個受感染個體中可蒐集到許多種的病毒株種類 (quasispecies) 混合，這些病毒株提供 HIV 快速適應藥物壓力的能力。病毒抗藥性分成下列二種：

一、誘發的抗藥性

經過數個週期的病毒與抗病毒藥物競爭過程後，帶有某一基因缺陷的病毒逐漸成為優勢病毒族群，形成對某一類抗病毒藥物產生抗藥性的病毒株。所以產生高抗藥性的缺陷基因能夠在幾個星期內發生。對於其他類的藥物，一個基因缺陷只有導致愛滋病毒較低程度的抗藥性，需要逐漸累積其他基因缺陷，才能有較高程度的抗藥性或是完全的抗藥性。

二、原發的抗藥性

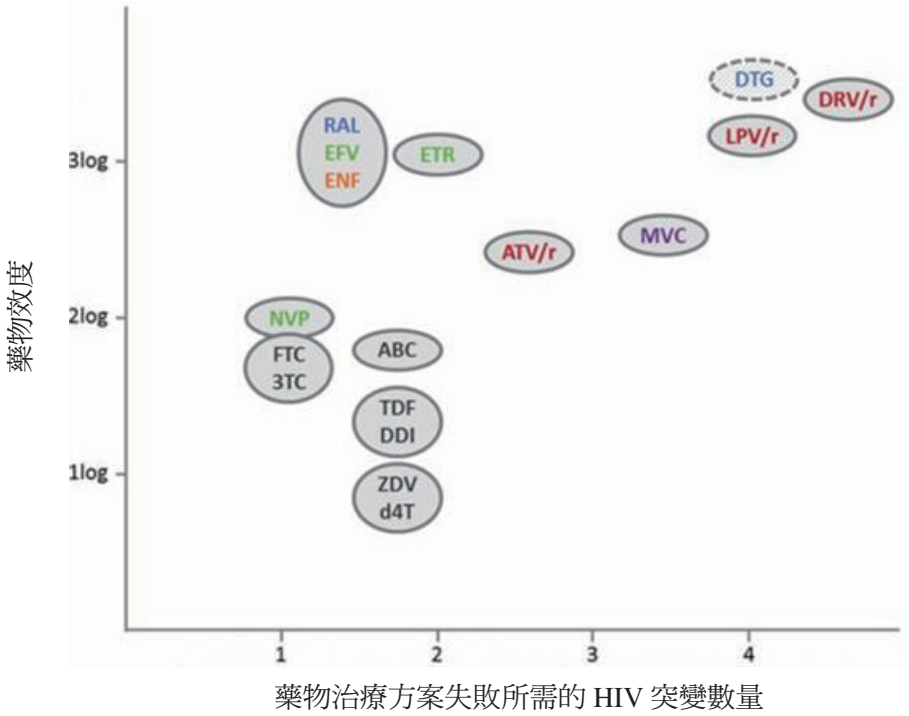
指愛滋病毒先天對某些類抗病毒藥物具有先天的抗藥性。例如第二型愛滋病病毒 (HIV-2) 對許多非核酶酸反轉錄酶抑制劑具有先天抗藥性；第一型愛滋病病毒 (HIV-1) 非 B 亞型病毒比起 B 亞型對非核酶酸反轉錄酶抑制劑及蛋白酶抑制劑有較高的抗藥性。

遺傳屏障在抗藥性領域中，可定義為該藥物治療方案失敗所需的 HIV 突變數量 (圖一)，低遺傳屏障藥物是導致愛滋病治療失敗的關鍵因素，只要一、二個位點改變就能影響此類藥物抑制病毒能力。抗藥性機制可能是非常複雜的，其中涉及突變與其相關路徑之間的交互作用，這些交互關係對抗愛滋病病毒藥物類別交叉抗藥性的影響，在選擇治療方案時是重要的參考因素。

抗病毒藥物抗藥性的作用機轉

一、對於核苷酸反轉錄酶抑制劑 (NRTIs) 的抗藥性

Nucleoside analogues 與



圖一　各種抗病毒藥物 HIV 病毒的基因屏障

nucleotide analogues 經由反轉錄酶而阻止病毒 DNA 的合成。在 cellular kinases 磷酸化 (phosphorylation) 之後，這些複合物經由反轉錄酶混入病毒 DNA 的初期鏈結中。因為這些藥物缺乏 3’ hydroxyl group，沒有額外的 nucleotides 能夠連結上它們，就會終止病毒 DNA 的合成。HIV 對這些藥物具抗藥性有兩個不同機轉：破壞此類似物 analogue 加入 DNA 過程和從早終止的 DNA 鏈結移除此 analogue [5]。

1. 破壞此類似物 analogue 加入 DNA 過程：

在反轉錄酶的幾個基因缺陷或是基因缺陷群，藉由選擇性破壞反轉錄酶將 analogue 帶入 DNA 的能力，能夠促成抗藥性的產生。它們基本上包括 M184V，Q151M complex、以及 K65R 的突變。M184V 突變包括在反轉錄酶的位置 184 處用 valine 取代原本的 methionine，這是對 lamivudine 具抗藥性的主要 mutation。而 Q151M complex 的突變群常會發生於含有 stavudine (d4T) 與 didanosine (ddI) 的藥物組合治療失敗後的病人。K65R 的基因突變，愈來愈常見於接受過 nucleoside 或是 nucleotide analogues

治療而失敗的病人身上，尤其當此處方中含有 tenofovir (TDF) 或 abacavir (ABC) 的時候；造成除了 zidovudine (AZT; ZDV) 以外大部分 analogues 的抗藥性。

2. 從 terminated DNA chain 上移除 analogue：

一群基因缺陷突變 (thymidine analogue mutations, TAMs) 藉由 ATP- 或 pyrophosphate 促成，將 nucleoside analogues 從終端 terminated DNA 鏈的 3’端移除而產生抗藥性。ATP 與磷酸 pyrophosphate，thymidine analogue 突變後的反轉錄酶促使它們進入到接近已結合 analogue 的地方。在這個位置，ATP 或是 pyrophosphate 能夠攻擊連結 analogue 與 DNA 的 phosphodiester 鍵結，造成 analogue 的移除。TAMs 僅發生於選擇壓力下，利用胸腺嘧啶類似物來度過選擇壓力，例如 zidovudine (ZDV)、stavudine，並且藉由此機制賦予交叉抗性以影響隨後使用的 tenofovir (TFV)、abacavir 和 didanosine [6]。

二、對非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nNRTIs) 的抗藥性

不同於保存反轉錄酶的活化位或是反轉錄酶的 dNTP 結合位，nNRTI 結合在反轉錄酶的疏水位，使反轉錄酶作用時，可以忍受低基因保存度而不破壞酵素活性，許多第一代的 nNRTI 藥物在結構忍受度上較低，所以只要 nNRTI 的目標疏水結合位產生點突變，就會對藥物效果產生很大的影響，像是降低結合率而造成抗藥性。由於抗藥性的產生只需要點突變發生，所以極易在體內發展，例如使用單劑量的 nevirapine (NVP)。在第一代 nNRTI (NVP 和 efavirenz) 的選擇壓力，最常見的突變位為 K103N (位於疏水結合位邊緣) 和 Y181C (疏水結合位內)，這些突變通過改變疏水結合位、芳香環的堆積與增加空間位阻來影響分子間的交互作用[7]。

第二代的 nNRTIs 展現出更高的遺傳屏障，可保留活性來抵抗常見的 NNTRIs 抗藥性，常見的有：rilpivirine (RPV)、etravirine，以 RPV 為例，它能在 K103N 突變點存在的情況下保留活性。增加下一代的 nNRTIs 與反轉錄酶的結合效率以及結合的靈活性，可以有效增強這個藥物類別的適應性。

三、對蛋白酶抑制劑 (PIs) 的抗藥性

Protease inhibitors (PIs) 的抗病毒能力主要是抑制 HIV 病毒的天冬胺醯蛋白酶，但這會同是抑制病毒生命週期中的多個步驟[8]。抑制 HIV 蛋白酶成熟會導致病毒釋放未成熟的病毒顆粒，這些病毒顆粒新感染的宿主細胞會因為其他複製週期同樣被抑制而無法進行複製。此類藥物對於病毒進入步驟的抑制有最大的潛力。

上述的機制或許對於沒有蛋白酶突變的情況下，有時會發生 PI 的治療失敗案例，提供一種可能的解答。

PI 類藥物的抗藥性是多重步驟所造成的，一開始突變會發生在藥物的活化結合位，進而去修飾整個蛋白酶結構，來達成預防 PI 結合的目的。結構改變對於 HIV-Gag 的鍵結帶來不利的影響，從而通過降低病毒複製來降低病毒適應性。蛋白酶與 Gag 的突變可能會進一步增強抗藥性，並可能會產生補償性突變，來克服喪失複製能力的屏障[9]。

由 ritonavir-boosted PIs (PI/r) 促進的高強度抗藥性通常需要不止一種抗藥性突變，其中還至少需要發生一次蛋白酶的代償性突變以及 Gag 切割位突變的互相組合，這也造就 PI/r 擁有較高的遺傳屏障。在常用的 PIs 中，ritonavir-boosted lopinavir (LPV/r) 以及 ritonavir-boosted darunavir (DRV/r) 展現出在此類藥物中最高的遺傳屏障，大約需要至少三到四個突變才能導致治療失敗。

四、對嵌入酶抑制劑 (integrase inhibitor) 的抗藥性

嵌入酶抑制劑 (integrase inhibitor) 的出現為感染抗藥性病毒患者提供了額外的治療選項，然而，此類藥物在第一線治療上，正逐步取代 PIs 與 nNRTIs。第一代 INSTIs 產生抗藥性的起始途徑不同，大多數突變發生在整合酶的活化位，使其抑制與 INSTI 結合。其抗藥性的產生主要在三個不同的位置，分別是 Q148, N155, and Y143。在此藥物長期失效時，可觀察到這三種突變會和其他的突變結合[10]，而這些突變影響病毒的適應性，且常被發現是補償性調控被抑制的整合酶活性的二次突變。

目前已被批准使用的三種 INSTI 藥物中，屬於第一代的 raltegravir (RAL) 與 elvitegravir (EVG) 展現出對抗藥性有較低的遺傳屏障，且在排除抗藥性產生後會在 RAL 及 EVG 之間切換的可能性的情況下，當突變產生時，可能會產生交互抗藥性的情形[11]。INSTI 的第二代藥物—Dolutegravir (DTG)，其具有多種模式對抗抗藥性以及更高的遺傳屏障，只要在少數的代謝路徑中有被鑑定出抗藥性。而 DTG 優於其他 INSTI 藥物的原因，可能是基於其有較高的效價強度，能夠延長和整合酶的結合時間及降低具有 DTG 抗藥性之病毒的複製能力[12]。

五、對 fusion inhibitors 的抗藥性

HIV-1 藉由複雜的 HIV 包膜的醣類複合物與特殊細胞表面之間的作用進入目標細胞。在這個步驟中，gp41 的遠端恐水區 (distal hydrophobic region)，HR2，褶疊到更近端恐水區 (proximal hydrophobic region)，HR1 的上方，有效地縮短此分子的距離。Enfuvirtide 藉由與 HR1 結合使這個過程變得不穩定並阻止 HIV-1 的感染。病毒對 Enfuvirtide 的抗藥性通常來自於位在 HR1 之內的 10 個胺基酸基因的突變。

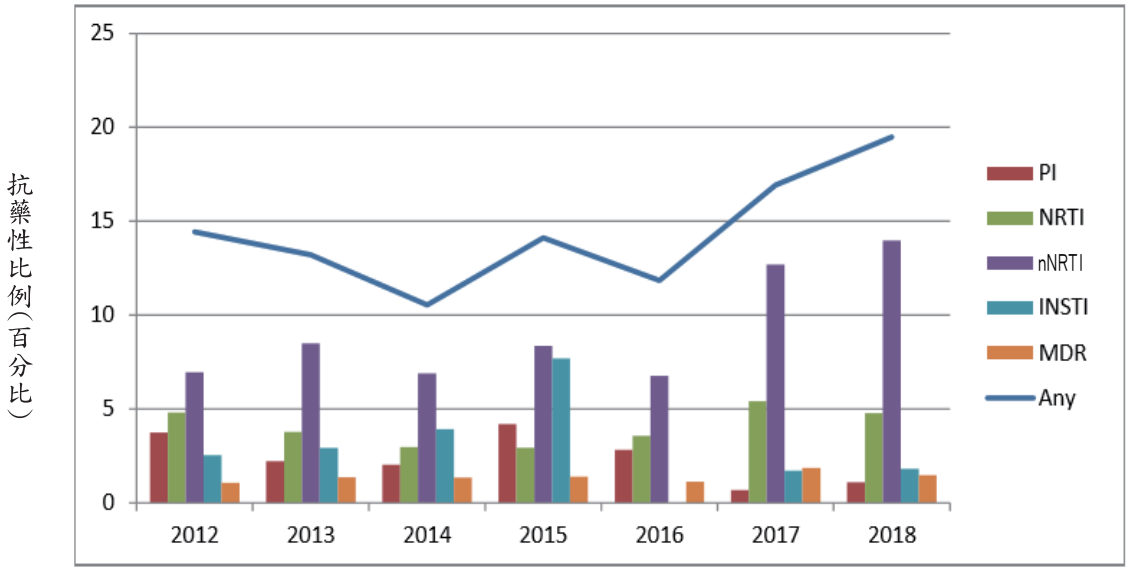
愛滋病藥物抗藥性的檢驗方法

一般鑑定抗藥性病毒株的方法，可分為表現型的分析 (phenotypic assay) 及基因序列的分析 (genotypic assay)。表現型的分析，是經由細胞培養的方法分離病毒，再以類似細菌檢測藥物感受性實驗 (drug susceptibility test) 的方式來鑑定藥物的抗藥性。但是目前抗藥性表現型之測試，在不同實驗室間仍無一套標準與共識，此外表現型分析實驗之再現性也一直為人所垢病，需在生物安全第三級實驗室操作，且操作實驗需要用活病毒，故既耗費成本又耗時。此外，病患體內原生病毒群體中若僅存在少量的抗藥性病毒，表現型分析因靈敏度不足，也難以顯示正確抗藥性的結果。目前全球最常使用檢測 HIV-1 抗藥性病毒株的方法為基因序列分析。基因序列的分析是利用病毒基因定序方法，直接與病毒抗藥性相關之病毒基因上的變化，藉由分析經治療無效的病人檢體及細胞培養產生的抗藥性病毒株，已經陸續發現許多與抗藥性相關的基因變異。目前常用的資料庫有國際愛滋病學會與美國之抗藥突變小組委員會 (International AIDS Society-USA Mutations Panel) 所訂定，與人類免疫不全病毒抗藥性相關的基因變異 (http://www.iasusa.org/)、the Stanford University HIV Drug Resistance Database (http://hivdb.stanford.edu) 和 Geno2pheno (http://www.genafor.org/index.php) 的抗藥性基因型分析。基因序列分析的優點是成本較低，並且操作時間較短，也有較充分的資料庫可以進行比對。缺點是靈敏度較差，只能針對已知的抗藥性突變進行檢測，無法解釋在資料庫以外之突變位點造成的影響。

次世代定序 (Next-generation sequencing, NGS) 是一種通過物理性質分離對多個個別模板分子，使其能同時進行定序的強大方法，為檢測低頻率突變和預測趨向提供了更高的靈敏度。隨著 NGS 技術的可用性和成本效益的提高，全基因體分析 (Whole genome sequencing, WGS) 將成為更容易獲得的可行性選擇，有可能改變抗藥性測試的領域[13]，而隨著技術的發展使 WGS 成為可行性的選項之一，了解如何最佳地利用 WGS 將是非常重要的，雖然 WGS 的相關性和臨床應用仍有待確定，但有多種途徑初步支持使用 WGS。WGS 能夠更準確的確定細胞趨向，這使得它成為表現型分析和常規定序的一個有吸引力的替代方法[14-15]。WGS 也具有科學價值，例如：該技術已經能辨識出影響早期免疫反應的低頻率變異，這些變異是常規定序方法無法檢測到的。這種研究提供了更具潛力的途徑來了解人體對早期病毒血症的反應[16]。

台灣抗藥性現況

根據臺大醫院張淑媛老師針對2018 年新診斷的愛滋病病患且未接受過愛滋病治療藥物的族群，收到272 件血液檢體進行基因型抗藥性檢測，並已完成 HIV-1 病毒基因型抗藥性分析。這些患者對於任一類藥物具有抗藥性的比例為 19.5%；其中針對蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors, PIs)、核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside or nucleotide reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs)、非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, nNRTIs) 藥物的抗藥性基因型盛行率分別為 1.1%、4.8%、及 14.0%；對於嵌合酶抑制劑 (Integrase inhibitors, INSTIs) 的抗藥性基因型盛行率為 1.8%。對於兩類以上藥物具抗藥性的抗藥性基因型盛行率是 1.5%。相較於 2017 的抗藥性盛行率調查，任一類藥物具有抗藥性的比例、PI、nNRTI、及 INSTI 抗藥性盛行率上升；NRTI 及對於兩類以上藥物具抗藥性的抗藥性基因型盛行率則是下降 (圖二)。從張淑媛老師的研究發現台灣地區未接受藥物的愛滋病病患對非核酶酸反轉錄酶抑制劑 (nNRTIs) 的抗藥性最高，因為台灣衛生福利部疾病管制署於 2016 年六月一日起推動一天一顆的處方藥物為第一線的治療選擇；其中兩種藥物是以兩個 NRTI 藥物搭配一個 nNRTI 藥物 (TDF/FTC/EFV 及 TDF/FTC/RPV)，建議目前如果要接受包含 nNRTI 藥物的抗反轉錄病毒藥物治療前，應進行抗藥性檢測以確定病人沒有帶有 nNRTI 藥物的基因突變，以免影響藥物治療效果。



圖二　2012~2018 年原生性抗藥性盛行率的趨勢圖

結　語

HIV 病毒與人類是永無止盡的戰爭，當愛滋病病毒用藥出現不能完全地抑制 HIV 病毒複製，抗藥性對於在接受抗反轉錄病毒治療的病人是個永遠的惡夢，了解複合式療法的抗藥性遺傳屏障和病毒抗藥性機轉，運用對抗藥性突變的準確鑑定和適當運用，選擇最佳的愛滋病用藥以提升病患服藥順從性與治療效果，增進愛滋病照護的品質。

參考文獻

1. Kilby JM, Eron JJ: Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. N Engl J Med 2003;348:2228-38.
2. Grant RM, Hecht FM, Warmerdam M, et al: Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. JAMA 2002;288:181-8.
3. Abram ME, Ferris AL, Shao W, et al: Nature, position, and frequency of mutations made in a single cycle of HIV-1 replication. J Virol 2010;84:9864-78.
4. Tang MW, Shafer RW: HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. Drugs 2012;72:e1-25.
5. Clavel F, Hance AJ: HIV drug resistance. N Engl J Med 2004:350;10.
6. Marcelin AG, Delaugerre C, Wirden M, et al: Thymidine analogue re-verse transcriptase inhibitors resistance mutations profiles and association to other nucleoside reverse transcriptase inhibitors resistance mutations observed in the context of virological failure. J Med Virol 2004;72:162-5.
7. Das K, Arnold E: HIV-1 reverse transcriptase and antiviral drug resistance. Part 2. Curr Opin Virol. 2013;3:119-28.
8. Rabi SA, Laird GM, Durand CM, et al: Multi-step inhibition explains HIV-1 protease inhibitor pharmacodynamics and resistance. J Clin Invest 2013;123:3848-60.
9. Dam E, Quercia R, Glass B, et al: Gag mutations strongly contribute to HIV-1 resistance to protease inhibitors in highly drug-experienced patients besides compensating for fitness loss. PLoS Pathog 2009;5:e1000345.
10. Mbisa JL, Martin SA, Cane PA: Patterns of resistance development with integrase inhibitors in HIV. Infect Drug Resist 2011;4:65-76.
11. Malet I, Fourati S, Morand-Joubert L, et al: Risk factors for raltegravir resistance development in clinical practice. J Antimicrob Chemother 2012;67:2494-500.
12. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al: Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. Lancet 2013;382:700-8.
13. Van Laethem K, Theys K, Vandamme AM: HIV-1 genotypic drug resistance testing: digging deep, reaching wide? Curr Opin Virol 2015;14:16-23.
14. Saliou A, Delobel P, Dubois M, et al: Concordance between two phenotypic assays and ultradeep pyrosequencing for determining HIV-1 tropism. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:2831-6.
15. Daumer M, Kaiser R, Klein R, et al: Genotypic tropism testing by massively parallel sequencing: qualitative and quantitative analysis. BMC Med Inform Decis Mak 2011;11:30.
16. Henn MR, Boutwell CL, Charlebois P, et al: Whole genome deep sequencing of HIV-1 reveals the impact of early minor variants upon immune recognition during acute infection. PLoS Pathog 2012;8:e1002529.

Drug Resistant HIV-1 virus in Treatment naive HIV-1 infected Patients

Te-Yu Lin, Ning-Chi Wang

Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Internal Medicine,
Tri-Service General Hospital,Taipei, Taiwan

Human immunodeficiency virus infection could be controlled after combination antiretroviral therapy. Drug-resistant strains of HIV-1 emerged soon after antiretroviral therapy was introduced. With the widespread use of combination antiretroviral therapy, the rate of resistance has increased rapidly, especially to and non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (nNRTIs). The antiretroviral therapy principle, antiretoviral drug resistance mechanism, laboratory techinique and trends of drug resistance in Taiwan were reviewed in this report.

Key words: HIV; drug resistance mechanism, trends of drug resistance

經食道心臟超音波相關群突發事件探討

何玉娟　詹明錦　張靜美　杜素萍　卓紫媃　陳立穎　林永崇

三軍總醫院　感染管制室

現行醫療環境下，經食道心臟超音波是一種實用又廣泛的臨床檢查，通常用於心臟和非心臟疾病的調查和診斷，依 Dr. EH Spaulding 分類屬於 semi-critical items 設備檢查，雖其危險性極低，感染病例很少見。但檢查後患者仍存有感染傳播的可能性，也有文獻描述相關群突發事件，病例發生原因多為超音波之探頭消毒不全、探頭損壞及水源汙染等相關因素。本文搜尋 6 篇經食道心臟超音波群突發事件，主要針對水源及探頭破損的汙染，文獻內單位處理方向多為依據英國心臟超音波學 (BSE) 會在 2011 年出版的消毒指引。本國目前尚無針對此檢查有關群突發事件案例發生，但相關清潔消毒多為參考消化系統內視鏡再處理之感染管制措施建議，如功能性工作動線、內視鏡再處理、酵素清潔劑選擇、內視鏡附件再處理、特殊內視鏡 (如十二指腸鏡及超音波探頭式內視鏡)、超音波清洗機清洗等。並無完整的經食道心臟超音波臨床消毒指引。建議建立一套有關經食道心臟超音波器械、設備之清洗消毒、儲存擺放的標準作業流程，並由專人負責且確實執行，以降低檢查相關的感染風險，會是當今更重要的任務及解決要事。（**感控雜誌 2019:29:317-323**）

關鍵詞： 經食道心臟超音波、群突發事件

前　言

現行醫療環境下，經食道心臟超音波 (Trans-esophageal echocardiography, TEE) 是一種實用又廣泛的臨床檢查，通常用於心臟和非心臟疾病的調查和診斷。屬於 semi-critical items 設備檢查，其危險性極低。

在門診，執行 TEE 相關主要併發症發生率為 0.2% 至 0.5%。死亡率估計 < 0.01%，這些不良反應的發生

民國 108 年 9 月 2 日受理
民國 108 年 9 月 9 日修正
民國 108 年 10 月 23 日接受刊載

通訊作者：林永崇
通訊地址：台北市內湖區成功路二段325號
連絡電話：(02) 8792-3311

DOI: 10.6526/ICJ.201912_29(6).0005

率與胃鏡檢查或食道胃十二指腸鏡檢查相當，其中非致命性併發症的總體風險在 0.08% 至 0.13%，死亡率約為 0.004% [1]；有關 TEE 患者存在傳播感染的可能性，雖然感染病例很少見，但仍有文獻描述相關群突發事件，經後續探討發現多為超音波之探頭消毒不全為關鍵原因[2-4]。對於胃腸道內視鏡 (Gastrointestinal endoscope, GIE) 檢查的用物消毒，在台灣消化系內視鏡醫學會、歐盟內視鏡醫學會、世界衛生組織等皆提出軟式內視鏡消毒指南且實施多年。然而，關於 TEE 探頭的消毒，在文獻搜尋期間僅發現有英國心臟超音波學會 (British Society of Echocardiography, BSE) 在 2011 年出版的消毒指引，文獻中詳細記載了清潔和消毒的過程，本篇文章將針對 TEE 群突發事件相關感染因素與後續處理及消毒的說明。

經食道心臟超音波介紹

經食道心臟超音波是將超音波之探頭藉由類似胃鏡般之軟管，在局部麻醉下將超音波探頭放置在食道內，食道在心臟正後方，因此可以清晰看到心臟的結構與功能，TEE 是半侵入性診斷方式，操作者為醫師，需完成胸前超音波檢查基礎訓練並熟悉內視鏡檢查方式。傳統胸前心臟超音波若受限於患者體型、胸型、肥胖及肺臟之干擾，將使超音波無法穿透，不能得到清楚之影像。而對於胸前心臟超音波局限以上因素，導致診斷困難之病人，為獲得更清楚之影像，進一步施行 TEE 檢查是必要的。

經食道心臟超音波檢查合併症包含：噁心、嘔吐不適感 (病患無法配合吞服超音波探頭、置入時有異物感而無法容忍)、肺部併發症 (支氣管痙攣、血氧降低)、心臟併發症 (心室頻脈、陣發性心房顫動、心絞痛)、出血 (口、咽粘膜出血、上消化道出血、嚴重出血)、食道破裂、牙齒受損、痙攣、死亡等，但大多數合併症為輕微且可治療的[1]。因此，臨床醫師會確認檢查之必要性來安排此項檢查。TEE 探頭類似於消化道內視鏡檢查，但不具有內部通道，故而降低污染的風險並使得清潔過程更容易，但 TEE 管路不能完全浸於液體中進行清潔和消毒，這使得對不能浸入消毒劑溶液中的部分不容易進行消毒[2]。且在使用過程中，它有可能與有些潛在損傷不完整的粘膜患者接觸，所以 TEE 探頭被認為是一種 semi-critical items 設備檢查，在患者之間可傳播病原體，必須進行高層次消毒，才能降低患者及工作人員感染的風險。

食道心臟超音波的清潔消毒再處理

經食道心臟超音波屬於 semi-critical items 設備檢查，胃腸道內視鏡檢查 (GIE) 消毒指引已經實施多

年。但對於 TEE 消毒缺乏類似的規範。2011 年英國 BSE 對 TEE 探頭清潔消毒[5]提供的建議如表一。

國內對於食道心臟超音波的清潔消毒再處理，並無制定相關規範，2019 年 6 月國內依據台灣消化系內視鏡醫學會、衛生福利部疾病管制署、歐盟內視鏡醫學會、世界衛生組織及相關文獻資料，提出針對軟式內視鏡再處理之功能性工作動線、再處理的前置清洗、酵素清潔劑選擇、清潔工具、乾燥儲存區、輔助送水管路等也有相當明確的文獻整理報告[6]。

2014 年文獻提出超音波探頭的消毒與滅菌，探頭如接觸到重要性 (critical) 如無菌部位，並進行侵入性醫療行為時，TEE 優先採滅菌法如環氧乙烷法 (Ethylene Oxide, EO) 或過氧化氫低溫電將滅菌法 (H2O2 plasma sterilization)，或採高層次消毒探頭包覆無菌套膜，每位患者使用後，探頭需再次進行高層次消毒[7]。

經食道心臟超音波群突發相關事件

此次，使用 Pubmed、medline 等文獻資料庫搜索 TEE 及群突發等關鍵字，針對評論文章搜尋，有關 TEE 群突發事件，造成因素大致分為 2 類，針對水源及探頭汙染因素方面，其中在 Becker 文章中提出群突發事件探討；2003 年法國發表有 3 例 *Legionella* spp. 感染的病例對照研

表一　BSE 對 TEE 探頭清潔消毒建議

工作人員的健康和安全	1. 如果消毒劑溢出或工作人員對消毒劑敏感，應制定政策。 2. 處理消毒劑時，應著個人防護裝備，如戴手套、護目鏡和圍裙。
消毒劑	1. 根據製造商的建議使用消毒劑濃度和浸泡時間。 2. 不得僅使用酒精的產品對 TOE 探頭進行消毒。
探頭及保護套	1. 每次使用前後需檢視探頭完整性有無缺損裂紋。 2. 保護套可以降低探頭污染水平，必須繼續進行去污以覆蓋探頭手柄，電纜和插座的感染傳播。
工作場所	1. 清潔消毒水槽或洗手設備應將「髒」和「乾淨」區域分開。 2. 探頭應存放在帶鎖的櫥櫃或鋼性托盤中。 3. 探頭運輸時考慮使用托盤襯墊和加蓋。 4. 根據製造商指南更換濾水器。
清洗消毒流程	1. 在探頭取出後立即開始清潔，給予擦拭。 2. 然後沖洗並將整個 TEE 管路浸入消毒劑 (無法消毒的 Plug socket 除外)。 3. 消毒劑應由製造商推薦的濃縮物和接觸時間組成。
員工培訓，教育和質量保證	1. 給予員工教育訓練。 2. 制定異常事件處理流程。 3. 設備使用後登記和患者追蹤

究，確定 TEE 探頭上使用的清洗用水被 *Legionella* spp. 污染，這顯示使用經過消毒後的水來沖洗探頭的重要性。在超音波探頭遭受汙染事件上；2007 年在日本一家大型醫院心臟病房內，發現 17 名患者的常規痰液和口咽細菌培養物從中發現 *E. cloacae* 菌株感染顯著增加。調查顯示患者們在目前病房入住之前曾在加護中心治療且皆使用污染的 TEE 探頭，並且通過脈衝式凝膠電泳技術 (Pulsed Field Gel Electrophoresis, PFGE) 和抗菌譜圖案得到證實。醫院將探頭的消毒給予標準化並使用 0.55% ortho-phthalaldehyde (OPA) 消毒及探頭上使用保護套等感管措施，之後無發生 *E. cloacae* 感染情形[2]。

針對破損有瑕疵的 TEE 探頭造成了群突發事件中有 4 件案例，2006 年 5 月 30 日，Bancroft EA 發表一家擁有 350 張床位的區域醫院 A 向洛杉磯縣公共衛生部 (LACDPH) 報告了一群患者在心臟手術後 1~4 天，從血液或痰液樣本中培陽出 *E. coli*。針對心血管重症加護中心 (CVICU)、開刀房感染管制的政策和使用 TEE 清洗與消毒進行了回顧和觀察。共有 20 名患者進行了心臟手術，其中 8 名 (40%) 培養出 *E. coli*。分為別痰培養陽性 6 例，血液培養陽性 1 例，痰液和血液培養陽性 1 例。將 5 名心臟手術患者 (有 2 名患者有 2 套檢體)、5 名非心臟手術患者和來自 TEE 的 *E. coli* 菌株以 PFGE 進行分子分型分析。其中 3 名心臟手術患者的 *E. coli* 菌株不排除與 TEE 菌株相同；1 名心臟手術患者的 *E. coli* 菌株僅有 1 個片段差異，1 名心臟手術患者的 *E. coli* 菌株差異超過 7 個片段。5 名非心臟手術患者的菌株，與 TEE 菌株有 7 個以上的差異而不相關。在清潔過程中注意到的缺失包括在清潔前沒有目測檢視 TEE 探頭，清潔 TEE 水槽靠近存放廢棄物的地方，以及將 TEE 存放的儲存盒放在冰箱頂部，導致溫度會升高；且目測檢視發現在 TEE 懸掛環邊緣有裂紋。認為心臟手術後 *E. coli* 感染的群突發可能是由於心臟手術過程中使用到污染 TEE 探頭[3]。在 2004 年 5 月至 6 月，日本大阪的一所大學醫院發生了 8 名 ICU 患者在痰液和咽部培養出 *P. aeruginosa*。其中 1 名患有嚴重肺炎並演變為死亡，2 名肺炎較輕，5 名未感染肺炎。手術期間患者均使用相同的 TEE 探頭進行檢查，並且發現所使用的探頭具有 5 mm 直徑的裂縫。經 PFGE 分子分型檢測從患者和探頭分離的菌株乃相同菌株。探頭消毒過程中沒有缺失，但探頭保護套的使用未標準化。後續醫院改進作為就一旦發現探頭缺損則立即停止該次檢查，並且使用保護套，在隨後的八年中沒有觀察到相同事件發生[2]。2012 年瑞士一所教學醫院發生 *S. marcescens* 群突發。Vetter L 表示醫院針對心臟手術患者中進行流行病學調查和監測培養。PFGE 分子分

型發現有兩種不同組的 *S. marcescens* 菌株。第二組共 17 例在手術中有使用 TEE，且患者呼吸道培養檢驗出 *S. marcescens*，與 TEE 探頭中分離的菌株的分子分型菌譜相同。醫院針對探頭檢查發現有裂縫，並將此探頭移除使用。調查還發現消毒劑溶液被污染。隨著改善措施的實施後至 2016 年文章發表前，仍未發現類似群突發[2]。2013 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日，Vesteinsdottir 在針對 Landspitali 大學醫院的一項回顧性觀察性研究，期間共 973 名患者接受了心臟手術，198 名患者 (20.3%) 發生了術後感染。最常見的感染是：肺炎 (9.1%)，表淺手術部位 (5.7%)，血流 (2.8%) 和胸骨深部傷口 (1.7%)。術中使用表面受損的 TEE 探頭導致心臟手術後患者出現兩次嚴重的感染群突發。術後 22 名患者感染 *K. oxytoca* 菌株，10 名患者感染 *P. aeruginosa* 菌株和 2 名患者感染 *E. faecalis* 菌株的心內膜炎患者。患者 30 天死亡率為 3.2%。後結論為增強 TEE 探頭的清潔程序，如：紫外線去污、在去污過程中仔細目測，以確定是否有損壞跡象，並建議使用探頭保護套[4]。本文群突發事件整理如表二。

表二　群突發事件分布表

案例	年度	發生地點	群聚人數	感染菌株	感染因素	管制措施
1	2003 年	法國	3 例	*Legionella* spp	水源汙染	增加使用消毒後的水來沖洗 TEE
2	2007 年	日本	17 例	*E. cloacae*	探頭汙染	1. 探頭的消毒給予標準化-使用 OPA 消毒 2. 探頭上使用保護套
3	2006 年	美國	8 例	*E. coli*	1. 清潔 TEE 水槽靠近存放廢物的地方 2. TEE 存放的儲存盒放在冰箱頂部，導致溫度會升高 3. TEE 懸掛環邊緣有裂紋。	1. 目測檢察 TEE 是否有損壞跡象 2. 更換清潔 TEE 水槽區域 3. 更換 TEE 存放區
4	2004 年	日本	8 例	*P. aeruginosa*	探頭具有 5 mm 直徑的裂縫	1. 目測檢察 TEE 是否有損壞跡象 2. 探頭上使用保護套
5	2012 年	瑞士	17 例	*S. marcescens*	1. 探頭檢查發現有裂縫 2. 消毒劑溶液被污染	增加目測檢察 TEE 是否有損壞跡象
6	2013~2017 年	冰島 (回顧性觀察性研究)	34 例	*K. oxytoca* *P. aeruginosa* *E. faecalis*	TEE 探頭顯示微小損傷	增強 TEE 探頭的清潔程序： 1. 紫外線去污、 2. 去污過程目測檢察 TEE 是否有損壞跡象 3. 使用探頭保護套

結　語

存在經食道心臟超音波相關的感染風險，儘管文獻中描述的病例很少，但仍不時發生，且 TEE 屬於 semi-critical items 檢查設備，在處理檢查相關用物上，仍需給予相當的清潔與消毒。此次搜尋文獻發現 TEE 的群突發事件多為探頭破損及清潔消毒汙染為主要因素，所以建議建立一套有關 TEE 器械、設備之清洗消毒、儲存擺放的標準作業流程，由專人負責且確實執行，以及對探頭進行常規和仔細檢查有無缺損破裂，改進程序來降低與檢查相關的感染風險是重要的任務及解決要事。當然，提高團隊人員的意識並賦予感染控制團隊介入處理，對於經食道心臟超音波群突發發生的檢測和解決也至關重要。

參考文獻

1. Jan N. Hilberath, MD, Daryl A. Oakes, et al: Safety of Transesophageal Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography Volume 23 Number 11
2. Juliana Barros Becker, Fernanda Crosera Parreira, Cláudio Henrique Fischer, et al: Risk of Infection Associated with Transesophageal Echocardiography and Prevention Measures: Literature Review. Arq Bras Cardiol Imagem cardiovasc 2019;32:103-10.
3. Bancroft EA, English L, Terashita D, Yasuda L: Outbreak of *Escherichia coli* Infections Associated with a Contaminated Transesophageal Echocardiography Probe. INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY OCTOBER 2013;34:10.
4. Edda Vesteinsdottir, Kristjan Orri Helgason, Kristinn Orn Sverrisson, et al: Infections and outcomes after cardiac surgery-The impact of outbreaks traced to transesophageal echocardiography probes. Acta Anaesthesiol Scand 2019;63:871-8.
5. P. Kanagala, C. Bradley, P. Hoffman, et al: Guidelines for transoesophageal echocardiographic probe cleaning and disinfection from the British Society of Echocardiography. European Journal of Echocardiography 2011;12:i17-i23. doi:10.1093/ejechocard/jer095
6. 姜秀子、陳瀅淳、王秀伯等：軟式內視鏡再處理之感染管制措施建議。感控雜誌 2019;29:186-99。
7. 陳安祺、黃雅惠、陳美伶等：超音波儀器使用之感染管制。感控雜誌 2013;24:18-25。

Investigation an outbreak related to trans-esophageal echocardiography

Yu-Chuan Ho, Ming-Chin Chan, Ching-Mei Chang, Su-Ping Tu,
Tzu-Jon Cho, Li-Ying Chen, Jung-Chung Lin

Infection Control Office, Tri-Service General Hospital

Under the current medical environment, transesophageal echocardiography is an examination widely used for the investigation and diagnosis of cardiac and non-cardiac diseases in clinical practice. According to the classification by Dr. EH Spaulding, transesophageal echocardiography is a semi-critical item, although its risk is low and infection cases are rare. After examination, the patient still has the risk of infection transmission. Studies have described infection emerging in the related group. Most of the infection cases were caused by the inadequate disinfection and damage of the ultrasonic probe, and polluted water source. Six infection episodes related to transesophageal echocardiography were mainly due to polluted water source and probe damage. The processing direction is mostly based on the disinfection guidelines published by the British Heart Ultrasonic in 2011. At present, no emerging cases related to this inspection are reported in Taiwan, including relevant cleaning and disinfection, which are recommended as infection control measures for reprocessing of digestive system endoscopes, the functional working line, endoscope reprocessing, enzyme cleaning, agent selection, endoscope attachment reprocessing, special endoscopes (e.g., duodenoscope and ultrasonic probe endoscopes), ultrasonic cleaning, machine cleaning, and so on. No guidelines have been established for clinical disinfection in transesophageal cardiac ultrasonography. We recommend that a set of standard operating procedures for the cleaning, disinfection, and storage of transesophageal cardiac ultrasonography instruments and equipment be established. The operator is responsible for implementing infection risk reduction measures related to the examination. Currently, this is the more important task and solution.

Key words: transesophageal echocardiography, group emergency

專　欄

DOI: 10.6526/ICJ.201912_29(6).0006

利用重組蛋白技術開發流感 H7N9 HA 疫苗

林挺輝　李敏西

國家衛生研究院　感疫所

前　言

禽流感是一個在禽類之間互相傳染的疾病，過去數十年在禽流感病毒的傳播當中很少演化成功並且在人類族群當中造成互相傳染[1]。過去曾經成功在人類族群間互相傳染且爆發大流行的流感病毒分別有 1918 年的 H1N1、1957 年的 H2N2、1968 年的 H3N2 及 2009 年的 H1N1 [2-4]。根據世界衛生組的統計，在 2013 年爆發第一起人類感染禽流感 H7N9 的案例以來，至今已經造成超過 1,600 人的感染 (http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/HAI_Risk_Assessment/en/)，台灣分別在 2013 年到 2014 年的第一波及第二波大流行當中造成了四個人被感染[5]。由於台灣地理位置鄰近中國，這使得我們必須開發有效且能夠快速生產的疫苗來因應流感病毒的大流行。

流感病毒表面的結構蛋白血液凝集素 (Hemagglutinin, HA)，是病毒主要結合到宿主表面受器的蛋白，也是用來生產疫苗對抗流感病毒最主要的抗原[6]。HA 蛋白以三聚體的結構透過穿膜序列分佈在病毒的表面，此序列對於 HA 蛋白的穩定性及分佈扮演著非常重要的腳色[7]。過去的研究指出在穿膜序列上進行點突變會造成 HA 蛋白的結構的不穩定進而影響到病毒的生長和感染[8]。在過去的結晶學研究也指出將此段穿膜序列拿掉的 HA 蛋白也可以透過基因工程的方式來表現出三聚體的型態[9]。

目前生產流感疫苗的方式分別為雞蛋培養及利用細胞生產。傳統雞蛋培養目前較廣泛應用在季節流感疫苗的生產，此技術需要篩選高表現量的病毒株且需要耗費較多的雞胚蛋，在時間上也需要約六個月的時間來完成整個生產的程序，目前雞胚蛋生

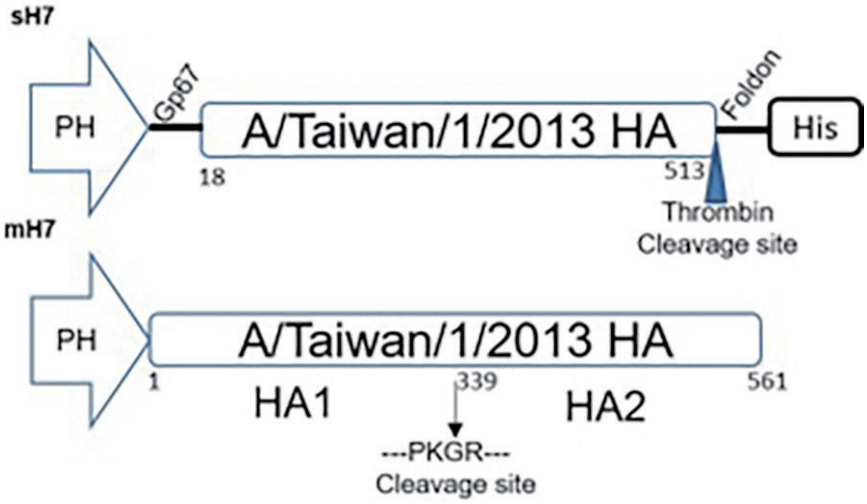
產的疫苗無法用於對於雞蛋過敏的人[10]。在細胞培養的技術也需要篩選高表現量的病毒株，但相對於雞胚蛋的生產時間，細胞生產疫苗所需耗費的時間相對較少。

由於流感病毒具有抗原飄移 (antigenic drift) 的特性，疫苗病毒株必須每年重新遴選，非常的耗時[11]。基因重組蛋白是一個非常安全且快速的生產平台，只要有基因序列資訊就可以啟動生產流程。過去許多研究當中指出，利用昆蟲表現系統生產的重組蛋白或是重組病毒顆粒 (virus-like particle) 在動物身上可以誘發有效的抗體保護力來對抗流感病毒[12]。然而在重組蛋白 H7 的動物研究當中卻發現無法有效的誘導產生較高的抗體保護力[13]。因此有許多的研究都在嘗試利用不同的方法來提升 H7 疫苗的保護力[14] 。在我們的研究當中，我們利用了桿狀病毒表現系統，將 A/Taiwan/1/2013 H7N9 的 HA 基因利用基因重組的技術表現出分泌型 (sH7) 及膜蛋白型 (mH7) 兩種不同形式的蛋白，來評估蛋白的結構穩定性、血球凝集效價 (hemagglutinin titer) 及致免疫力，用於 H7N9 大流行的疫苗生產[15]。

利用昆蟲細胞表現 HA 蛋白

在此研究當中我們構築了兩種不同的表現方式的載體 (圖一)。首先我們利用昆蟲細胞表現 sH7 蛋白，為了讓 sH7 在經由細胞分泌到胞外也可以維持三聚體的型態，我們在基因的 C 端加入的一段凝血酶 (Thrombin) 及維持三聚體的序列。

將重組的病毒感染昆蟲細胞並在 60 小時候收取上清液，利用金屬離子層析方法且透過蛋白質分子量的大小不同將此上清液中的 HA 蛋白



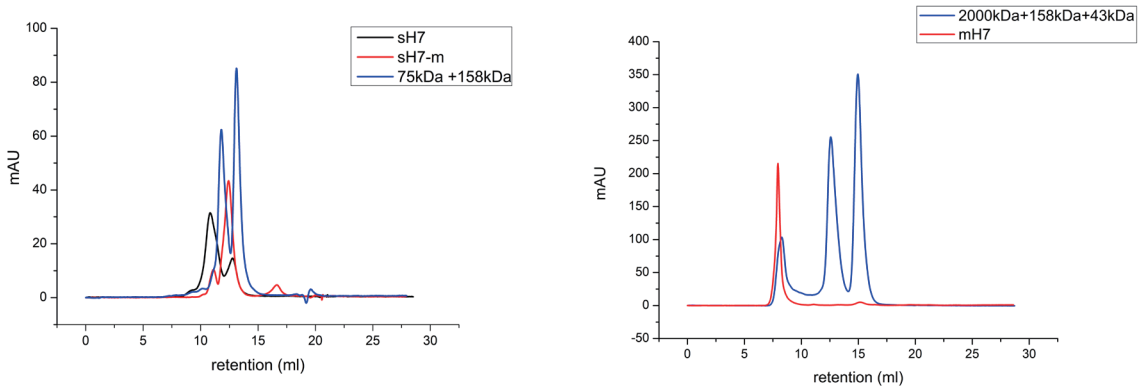
圖一　兩種不同的構築方式的 A/Taiwan/1/2013 H7N9 HA [15]

做進一步的純化。經過純化後，在分子量層析分析方法中 HA 分別有約 200 kDa 為主的三聚體 (sH7) 及分子量約65kDa的少量單體 (sH7-m) 存在 (圖二)，進一步的利用胰蛋白酶 (trypsin) 切割並且在 Western Blot 及 SDS-PAGE 的分析也顯示 HA 在昆蟲細胞表現後結構穩定。然而在利用凝血酶將三聚體片段移除後，sH7 卻無法維持三聚體的型態而形成單體的型態。雖然在先前的文獻當中指出分泌型的 HA 可以在昆蟲細胞表現系統穩定表現，且在移除三聚體片段後還維持著原本的三聚體的型態並且廣泛利用運用在結晶學來研究 HA 的特性，此方法似乎無法適用於重組流感病毒 H7N9 HA。

接著我們利用了 H7N9 HA 的全長序列將 HA 表現在昆蟲細胞的表面 (mH7)。利用 hemadsoration 的方式確認表現在細胞膜表面的 HA 也具有血液凝集的效價後，將此細胞收集起來後萃取純化。經過一連串的純化，mH7 蛋白在分子量層析法當中顯示約 2,000 kDa 的分子量大小 (圖二)，形成多聚合體的型式且具有非常高的血液凝集力價 (表一)。

利用胰蛋白酶及不同溫度分析 HA 的結構穩定性

HA 蛋白生成後以 HA0 的形態存在，在經過宿主內胰蛋白酶的作用後形成 HA1 及 HA2，使病毒順利在宿主感染及釋放[16]。在桿狀病毒表現系統中，因缺乏胰蛋白酶而表



圖二　利用液相層析儀 (Fast protein liquid chromatography) 分析 H7 重組蛋白[15]

表一　不同的 H7N9 抗原在血球凝集實驗的力價[15]

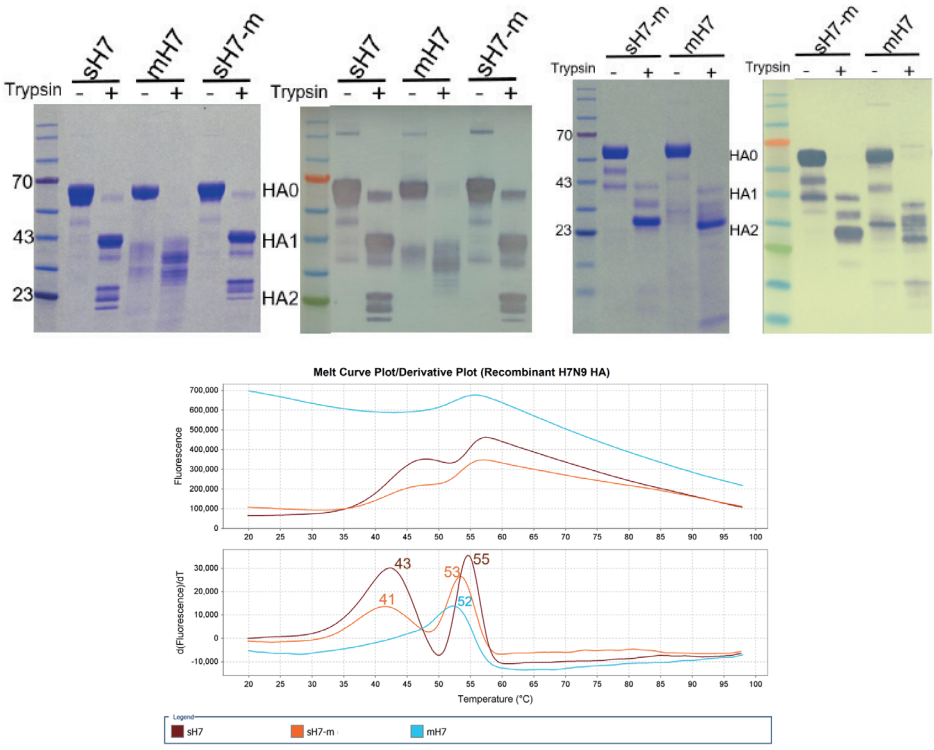
	inactivated virus	*negative control	sH7	sH7-anti-His	mH7
HA titer	128	< 8	< 8	16	8,192

*negative control: PBS+Anti-His

現為 HA0 的型態。為了分析 HA 表現後的穩定性，我們利用了 HA 被胰蛋白酶切割後會形成 HA1 及 HA2 的特性來分析在我們的系統中表現出來的 sH7、sH7-m 及 mH7 的結構穩定性[17]。我們發現 sH7-m 經過一個月的存放後，經由胰蛋白酶作用後在 SDS-PAGE 及 Western Blot 呈現許多大小不一致的片段。相反的，mH7 及 sH7 經過胰蛋白酶作用後仍然維持著與存放前一樣的結果 (圖三)。儘管 mH7 比 sH7 易受胰蛋白酶的切割，但在二級結構的分析下顯示三者的結構並沒有太大的差別。在熱穩定實驗當中，sH7 及 sH7-m 的結構分別在 43 度級 41 度瓦解，但具有穿膜序列的 mH7 結構卻到 52 度才瓦解。此外在 sH7 及 sH7-m 也偵測到在 53 度及 55 度有再一次瓦解的現象，顯示 sH7 及 sH7-m 結構的不穩定 (圖三)。熱穩定分析的結果也與胰蛋白酶作用的結果一致證實了 sH7 及 sH7-m 結構的不穩定。

抗體保護力測試

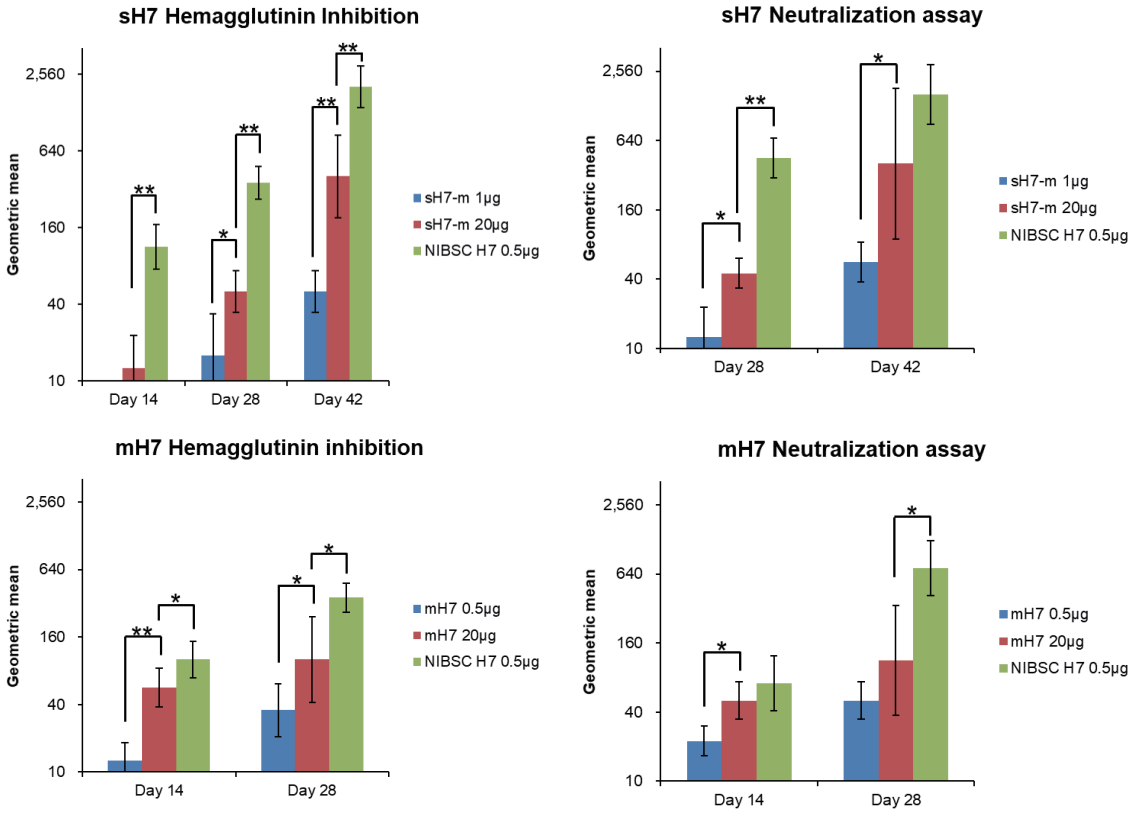
為了能夠比較 sH7、sH7-m 及 mH7 在小鼠所誘發的免疫反應，



圖三 sH7、sH7-m 及 mH7 的結構經過胰蛋白酶的作用及不同溫度下的穩定性。酵素作用結果經由 SDS-PAGE 及 Western-Blot 分析 (upper panel)。熱穩定檢測 (thermal shift assays) 是利用 Real-Time PCR 儀器來分析 (lower panel) [15]

實驗組為 0.5 微克及 20 微克兩種不同濃度的 sH7-m 加上 300 微克的佐劑，對照組為以 0.5 微克的去活化 H7N9 病毒加上 300 微克的佐劑，肌肉注射 3 劑，每劑間隔 2 週，分別在注射後 2、4、6 個禮拜採集老鼠血清，採集到的血清與去活化病毒混合反應後利用血球凝集抑制的分析來評估血清抗體的效價。此外我們也利用 MDCK 細胞與 A/Anhui/1/2013 H7N9 疫苗株病毒來評估中和抗體的效價。結果顯示接種去活化病毒的老鼠可以有效的在注射第二劑後誘發顯著的免疫反應 (HI GMT = 359, NT GMT = 452)。然而在 20 微克的 sH7-m 必須在注射第三劑後才能誘發顯著的免疫反應 (HI GMT = 403)。相反的，注射 1 微克的 sH7-m 在三劑後還是無法有效地誘發免疫反應 (HI GMT = 40) (圖四)。

接著我們也將 mH7 分為兩種不同的濃度 0.5 微克及 20 微克並搭配 300 微克的佐劑注射到老鼠體內。結果顯示注射 0.5 微克 mH7 的老鼠與注射 1 微克的 sH7-m 在接種第二劑後誘發的 HI 抗體效價約為 40 及 15，注射 20 微克 mH7 的老鼠卻可以比注射 20 微克的 sH7-m (HI GMT =



圖四　比較老鼠接種不同濃度的sH7、mH7及雞蛋生產的去活化病毒 (NIBSC) 在血球凝集抑制實驗與中和抗體力價分析的差異[15]

25) 在接種第二劑後誘發顯著的免疫反應 (HI GMT = 101, NT GNT = 114) (圖四)，整體而言，mH7 比 sH7-m 可引發較高的抗體效價。

結　語

自從 2013 年以來，禽流感 H7N9 已經在禽類造成大流行且導致超過 1,600 人類感染的案例。因此有必要開發 H7N9 的疫苗來預防大流行的爆發。桿狀病毒昆蟲細胞表現系統生產生物製劑有以下的優點：1. 桿狀病毒不會感染哺乳類動物，生物安全等級需求較低 (BSL-1)；2. 懸浮細胞大量生產的技術門檻較低；3. 有著類似哺乳類動物的後轉譯修飾[18]。因此我們利用此昆蟲細胞表現平台來開發 H7N9 疫苗，在之前的文獻中，並沒有同時針對兩種不同重組蛋白 sH7 及 mH7 的免疫反應比較。為了讓重組蛋白 sH7 在分泌到細胞外的同時也能夠保留其原來的三聚體型態，在構築載體的同時加入三聚體的序列及純化用的 His-tag，這些外加的胜肽並不適用在人類疫苗的開發，因此在疫苗的製備過程必須被移除，移除後 sH7 分裂成單體 sH7-m，導致 sH7-m 在儲存的過程因結構的不穩定而無法在老鼠身上誘導引發有效的免疫反應。這個現象也被發現在基因重組 A/Shanghai/1/2013 (H7N9) 及 A/Shanghai/2/2013 的 HA 蛋白研究[19]。有趣的是重組蛋白 H5 在移除額外的序列後依然維持著三聚體的型態，也能夠在老鼠體內誘發顯著的免疫反應[20]。

為了改善 sH7 的免疫反應，我們構築了另一個 mH7 的載體，此 mH7 序列包含了原生的穿膜序列讓 HA 可以穩定的表現在細胞膜上。許多研究指出突變某些在穿膜序列上的氨基酸導致 HA 的結構不穩定而影響 HA 在膜上的分佈及排列。在 H3 的研究當中指出減少在穿膜序列上多餘的 cystine 可以改善 HA 的結構穩定和免疫原性。在我們的研究中，mH7 的穿膜序列僅帶有一個 cystine 能使結構穩定且能夠在老鼠體內誘發較好的免疫反應。不同於過去的研究利用 Cryo-EM 解析 mHA 為一個 rosette 的構型，我們利用小角度 X 光散射解析 mH7 在水相當中呈現一個高度排列聚合體。在二級解構上 sH7、sH7-m 及 mH7 並無顯著不同，此結果顯示可能為分子間作用力影響 HA 的結構穩定。

總結上述，在我們的研究當中發現 A/Taiwan/1/2013 H7N9 HA 的重組蛋白結構並不穩定，然而利用昆蟲表現系統產生的 mH7 蛋白形成高度排列的多聚合體使其每一個三聚體之間互相穩定可以引起較好的免疫反應，因此證實昆蟲細胞表現平台可以當作流感病毒大流行的疫苗製備平台。

參考文獻

1. Watanabe T, Watanabe S, Maher EA, et al: Pandemic potential of avian influenza A (H7N9) viruses. Trends in microbiology. 2014;22:623-31.
2. Lin CY, Chia MY, Chen PL, et al: Assessment of pathogenicity and antigenicity of American lineage influenza H5N2 viruses in Taiwan. Virology. 2017;508:159-63.
3. Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, et al: Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1999;96:1651-6.
4. Scholtissek C, Rohde W, Von Hoyningen V, et al: On the origin of the human influenza virus subtypes H2N2 and H3N2. Virology. 1978;87:13-20.
5. Yang JR, Kuo CY, Huang HY, et al: Characterization of influenza A (H7N9) viruses isolated from human cases imported into Taiwan. PloS one. 2015;10:e0119792.
6. Stevens J, Corper AL, Basler CF, et al: Structure of the uncleaved human H1 hemagglutinin from the extinct 1918 influenza virus. Science (New York, NY). 2004;303:1866-70.
7. Takeda M, Leser GP, Russell CJ, et al: Influenza virus hemagglutinin concentrates in lipid raft microdomains for efficient viral fusion. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2003;100:14610-7.
8. Zhang J, Pekosz A, Lamb RA. Influenza virus assembly and lipid raft microdomains: a role for the cytoplasmic tails of the spike glycoproteins. Journal of virology. 2000;74:4634-44.
9. Yang H, Carney PJ, Donis RO, et al: Structure and receptor complexes of the hemagglutinin from a highly pathogenic H7N7 influenza virus. Journal of virology. 2012;86:8645-52.
10. Wood JM, Weir JP. Standardisation of inactivated influenza vaccines-Learning from history. Influenza and other respiratory viruses. 2018;12:195-201.
11. Wood JM. Selection of influenza vaccine strains and developing pandemic vaccines. Vaccine. 2002;20 Suppl 5:B40-4.
12. Liu YV, Massare MJ, Pearce MB, et al: Recombinant virus-like particles elicit protective immunity against avian influenza A(H7N9) virus infection in ferrets. Vaccine. 2015;33:2152-8.
13. Blanchfield K, Kamal RP, Tzeng WP, et al: Recombinant influenza H7 hemagglutinins induce lower neutralizing antibody titers in mice than do seasonal hemagglutinins. Influenza and other respiratory viruses. 2014;8:628-35.
14. Kamal RP, Blanchfield K, Belser JA, et al: Inactivated H7 Influenza Virus Vaccines Protect Mice despite Inducing Only Low Levels of Neutralizing Antibodies. Journal of virology. 2017;91.
15. Ting Hui L, Chia MY, Lin CY, et al: Improving immunogenicity of influenza virus H7N9 recombinant hemagglutinin for vaccine development. Vaccine. 2019;37:1897-903.
16. Bottcher C, Ludwig K, Herrmann A, et al: Structure of influenza haemagglutinin at neutral and at fusogenic pH by electron cryo-microscopy. FEBS letters. 1999;463:255-9.
17. Crawford J, Wilkinson B, Vosnesensky A, et al: Baculovirus-derived hemagglutinin vaccines protect against lethal influenza infections by avian H5 and H7 subtypes. Vaccine. 1999;17:2265-74.
18. van Oers MM, Pijlman GP, Vlak JM. Thirty years of baculovirus-insect cell protein expression: from dark horse to mainstream technology. The Journal of general virology. 2015;96:6-23.
19. Yang H, Carney PJ, Chang JC, et al: Structural analysis of the hemagglutinin from the recent 2013 H7N9 influenza virus. Journal of virology. 2013;87:12433-46.
20. Wei CJ, Xu L, Kong WP, et al: Comparative efficacy of neutralizing antibodies elicited by recombinant hemagglutinin proteins from avian H5N1 influenza virus. Journal of virology. 2008;82:6200-8.

專　欄

DOI: 10.6526/ICJ.201912_29(6).0007

2017 年台灣院內感染監視系統分析報告—地區級以上醫院實驗室通報常見致病菌臨床菌株之抗生素感受性統計資料分析

張上淳[1]　胡孟凱[2]　王立信[1]　王振泰[1]　王復德[1]　吳肖琪[1]　呂學重[1]
李聰明[1]　周明淵[1]　莊銀清[1]　陳垚生[1]　黃高彬[1]　楊采菱[1]　吳俊賢[2]　曾淑慧[2]

衛生福利部疾病管制署　[1]院內感染資料分析小組　[2]感染管制及生物安全組

TNIS 系統實驗室臨床菌株通報統計功能簡介

為監測醫院常見重要細菌針對特定抗生素之感受性情形，台灣院內感染監視資訊系統 (Taiwan Nosocomial Infection Surveillance System, TNIS System) 於 2009 年 12 月新增實驗室菌株通報及統計功能，由醫院通報微生物實驗室每季分離之菌株總數及對特定抗生素藥敏測試具感受性之菌株數 (包含院感及非院感之菌株)，藉以瞭解全國醫院常見重要細菌之抗藥性情形。各通報醫院可於 TNIS 系統查詢及下載自家醫院所通報資料，進行各項分析及院內比較；另可利用本署回饋之全國性統計結果，進行同儕比較。

該通報功能規劃之初，係參考美國院內感染監測系統 (National Healthcare Safety Network, NHSN) 之通報項目、TNIS 系統院感個案通報情形及專家學者認定重要需監測之菌種及抗生素種類，綜合評估選定 *Acinetobacter baumannii* (含 *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii complex*)、*Enterobacter cloacae*、*Enterococcus faecalis* 與 *E. faecium* (具 *Enterococcus* 分型能力之醫院)、*Enterococcus* spp. (不具 *Enterococcus* 分型能力之醫院)、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Proteus mirabilis*、*Pseudomonas aeruginosa*、

Staphylococcus aureus 等細菌，以及對這些菌種屬重要或檢測比率較高之抗生素作為通報項目，請醫院按季通報實驗室分離之菌株總數及其對各項指定抗生素藥敏試驗結果 (susceptible 和 non-susceptible) 之菌株數，不需通報個案明細資料。

TNIS 系統採志願性通報，因此通報醫院可以由前述列舉的菌種中，自行選擇細菌及抗生素項目進行監測通報；系統另設計全院、加護病房、非加護病房、急門診、體檢等不同監測單位選項，以及未分類、血液、尿液等不同檢體種類，提供醫院可依該院資料現況，擇定監測通報的範圍。本報告分析之數據係醫院通報之全院所有臨床檢體 (即檢體種類選擇「未分類」) 分離菌株數及藥敏試驗結果分布；考量在臨床實務上，抗藥性病人經常多次採檢，若將實驗室所有的分離菌株皆納入統計，恐會高估整體抗藥性比率，因此請醫院通報經歸人統計後之數值。此處所指的歸人統計原則為：同一季期間內，由同一名病人分離到的同一種細菌僅視為 1 筆，不論其檢體種類、感受性檢驗結果為何，以當季第 1 筆檢驗結果為準。此外，因進行研究或特殊原因而進行主動監測所分離出之菌株，不納入通報統計。

為鼓勵各級醫院參與 TNIS 系統實驗室菌株通報，提升資料完整性，疾病管制署將全院之 *A. baumannii*、Enterococci、*S. aureus* 菌株總數，和分別對抗生素 imipenem、vancomycin、oxacillin 感受性菌株數之通報，列入 2010~2011 年醫院手部衛生認證獎補助計畫之指標項目；目前除前述項目外，另增加 *A. baumannii* 對 meropenem 以及 *K. pneumoniae* 菌株總數與其對 carbapenem 類 (ertapenem、imipenem 和 meropenem) 抗生素藥敏試驗結果菌株數之通報，納入醫院感染管制查核基準之評量依據。為使全國感染管制相關人員瞭解全國重要致病菌抗生素抗藥性情形，遂按醫院層級彙整分析完成本報告，惟因資料來源係由各醫院依判讀結果進行通報，雖然判斷標準多數係參採美國 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 之標準，但 CLSI 之判讀標準依年代有不同的修正，各醫院所使用的藥敏測試判定標準未必完全依據最新標準，因此各醫院之判讀標準可能不盡相同，故在引用本報告數據時，請將該項因素列入考量。

2017 年地區級以上醫院實驗室臨床菌株監測結果 (不包含精神科醫院及慢性醫院)

一、通報情形

本報告係針對 TNIS 系統中，精神科醫院及慢性醫院以外之地區級以上醫院通報資料進行分析。依據 2019 年 8 月 16 日 TNIS 系統下載資料，2017 年有 103 家 (96.2%)

區域級以上醫院至少通報 1 種細菌對 1 種抗生素的藥敏測試結果 (表一)。若分醫院層級來看，醫學中心在 2017 年維持 100% 醫院參與 *A. baumannii*、*K. pneumoniae*、*E. faecium*、*E. faecalis*、*S. aureus* 之通報，區域醫院對這 5 種菌的通報情形由高到低分別為 95.4% (*A. baumannii*)、95.4% (*K. pneumoniae*)、95.4% (*S. aureus*)、93.1% (*E. faecium*) 及 93.1% (*E. faecalis*)；而在未納入查核基準評量依據的 4 種細菌 (*E. coli*、*P. mirabilis*、*E. cloacae*、*P. aeruginosa*)，醫學中心至少有 16 家醫院 (72.7%) 參與通報，區域醫院則達 74 家 (85.1%) 以上。2014 年起將地區醫院納入本報告分析對象，2017 年全國 323 家地區醫院中有 222 家至少通報 1 種細菌對 1 種抗生素的藥敏測試結果 (68.7%)，各菌種通報率在 63.8% 以上 (表一)，其中 *A. baumannii*、*K. pneumoniae*、*E. faecium*、*E. faecalis*、*S. aureus* 之通報率介於 63.8~68.7% 之間，未納入查核基準評量依據的 4 種細菌通報率介於 63.8~65.6% 之間。

二、報表判讀說明

表二至四分別為 2017 年醫學中心、區域醫院及地區醫院的實驗室臨床菌株監測結果列表：第一欄標示出監測的菌種名稱與醫院通報的菌株總數 (括弧內數字)，第一列至第三列標示出監測的抗生素類別及名稱，其他交叉欄列儲存格內，上方列的數字代表指定菌種對應抗生素具感受性的百分比，下方列括弧內的數字則代表通報該菌種有該項抗生素藥敏測試結果的菌株數佔總分離菌株數的百分比。以表二的大腸桿菌 (*E. coli*) 為例，2017 年醫學中心總計通報分離 65,426 株 *E. coli*；有通報 ampicillin

表一　2017 年參與 TNIS 系統通報實驗室臨床菌株抗生素感受性資料醫院家數

菌種名稱	通報家數			
	醫學中心	區域醫院	地區醫院	合計
Acinetobacter baumannii	22 (100%)	83 (95.4%)	220 (68.1%)	325 (75.2%)
Enterobacter cloacae	16 (72.7%)	74 (85.1%)	206 (63.8%)	296 (68.5%)
Enterococcus faecalis	22 (100%)	81 (93.1%)	212 (65.6%)	315 (72.9%)
Enterococcus faecium	22 (100%)	81 (93.1%)	211 (65.3%)	314 (72.7%)
Staphylococcus aureus	22 (100%)	83 (95.4%)	222 (68.7%)	327 (75.7%)
Escherichia coli	16 (72.7%)	76 (87.4%)	212 (65.6%)	304 (70.4%)
Klebsiella pneumoniae	22 (100%)	83 (95.4%)	220 (68.1%)	325 (75.2%)
Proteus mirabilis	16 (72.7%)	74 (85.1%)	207 (64.1%)	297 (68.8%)
Pseudomonas aeruginosa	17 (77.3%)	77 (88.5%)	207 (64.1%)	301 (69.7%)
至少通報一項菌種	22 (100%)	83 (95.4%)	222 (68.7%)	327 (75.7%)
全國醫院家數	22 (100%)	87 (100%)	323 (100%)	432 (100%)

藥敏測試結果的菌株數為通報分離菌株數的 39%，其中 24% 對 ampicillin 具感受性，亦即同樣有 76% 對 ampicillin 的不具感受性 (藥敏測試結果為 intermediate 或 resistant)。其餘細菌的藥敏測試結果判讀方式請參考上述說明，依此類推。

三、藥敏測試結果

以感染管制查核有列入評量的 4 個項目來看 (表二、表三、表四)，醫學中心分離之 *A. baumannii* 對 carbapenem 類抗生素的感受性較前一年度 (2016 年) 持平或略為上升，區域醫院則略為下降 2%~4%，地區醫院則略降 1~2%。*K. pneumoniae* 對 carbapenem 類抗生素的感受性於醫學中心較前一年度略升 2%，區域醫院及地區醫院則略降 3%。醫學中心、區域醫院和地區醫院分離之 *S. aureus* 對 oxacillin 和 *E. faecalis* 對 vancomycin 的感受性大致持平，但 *E. faecium* 對 vancomycin 之感受性於醫學中心及地區醫院分別上升 2% 及 1%，於區域醫院則下降 3%。

2017 年腸桿菌屬 (Enterobacteriaceae) 中，地區醫院及區域醫院 *E. cloacae* 對 cephalosporin 類抗生素和 carbapenem 類抗生素 (ertapenem 和 imipenem) 的感受性約略相同，醫學中心與區域醫院較前一年度降低約 2%~4%，地區醫院則降低約 1~3%；而 *E. coli*、*K. pneumoniae* 和 *P. mirabilis* 對表列抗生素的感受性則大多為地區醫院低於醫學中心和區域醫院。若由菌種來看，以 *P. mirabilis* 的差異最大，感受性由低至高依序為地區醫院、區域醫院及醫學中心；其中，地區醫院和醫學中心在 Ampicillin、cephalosporin 類抗生素、Ampicillin/Sulbactam、aminoglycoside 類和 fluoroquinolone 類抗生素的感受性差異達 21%~31%。另外，比較各層級醫院進行 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* 對於 carbapenem 類抗生素藥敏試驗時所使用的抗生素品項，醫學中心及區域醫院以使用 ertapenem 檢測的比率最高 (73%~81%)；地區醫院則以使用 imipenem 檢測的比率最高 (65%~73%)。

2017 年醫學中心與區域醫院分離之綠膿桿菌 (*P. aeruginosa*) 對 carbapenem 類抗生素的感受性相近，介於 83%~87% 之間，地區醫院則較低，介於 76%~77%。*P. aeruginosa* 對 β-lactam 類抗生素的感受性落在 66%~87% 之間，對 Non-β-lactam 類抗生素的感受性，除了對 amikacin 的感受性較高，醫學中心、區域醫院及地區醫院分別為 97%、96% 及 91% 外，對於 fluoroquinolone 類和 gentamicin 的感受性則依醫院層級遞減，醫學中心和區域醫院的感受性介於 73%~90% 之間，地區醫院的感受性明顯較低，感受性介於 49%~66%。

2017 年醫學中心分離之鮑氏不

表二　2017 年醫學中心重要臨床分離菌株抗生素敏感性監測結果

Antimicrobial susceptiblity testing of selected pathogens in medical centers, 2017

Data shown as: % susceptible (% isolates tested)# / Pathogen (No.of isolates reported)*	β-lactam														Non-β-lactam								
	Penicillin			Cephalosporin						β-lactam/β-lactamase inhibitor		Carbapenem			Aminoglycoside			Fluoro-quinolone		Others			
	Ampicillin	Oxacillin	Piperacillin	Cefazolin	Cefuroxime sodium	Cefotaxime	Ceftriaxone	Ceftazidime	Cefepime	Ampicillin/Sulbactam	Piperacillin/Tazobactam	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Gentamicin	Gentamicin-High	Amikacin	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Vancomycin	colistin	tigecycline
Escherichia coli (65,426)	24 (39)			53 (72)	60 (20)	69 (41)	67 (66)	71 (57)		46 (70)		98 (78)	99 (72)	99 (27)	76 (86)		99 (94)	62 (94)	63 (80)				
Klebsiella pneumoniae (45795)	0 (28)			54 (53)	57 (15)	68 (30)	72 (34)	63 (49)		57 (51)		87 (78)	88 (73)	92 (23)	71 (67)		94 (69)	72 (69)	75 (46)				
Proteus mirabilis (8893)	46 (43)			52 (91)	88 (17)	88 (42)	90 (49)			71 (78)				97 (34)	68 (90)		96 (78)	72 (77)	76 (61)				
Enterobacter cloacae (7261)						56 (39)	55 (65)	55 (72)	83 (73)			82 (81)	90 (75)	95 (30)	84 (79)		98 (75)	78 (76)	78 (62)				
Pseudomonas aeruginosa (32778)			82 (8)					85 (82)	87 (66)		83 (84)		83 (84)	86 (73)	90 (72)		97 (69)	82 (88)	77 (71)				
Acinetobacter baumannii (18299)			32 (5)					42 (69)	43 (65)	52 (55)	38 (71)		45 (87)	43 (65)	41 (57)		49 (49)	39 (74)	42 (47)			98 (42)	77 (33)
Staphylococcus aureus (44332)		52 (100)																72 (33)		85 (69)	100 (77)		
Enterococcus faecalis (22367)	99 (53)															55 (63)					100 (100)		
Enterococcus faecium (14912)	9 (52)															49 (65)					45 (100)		

#具感受性%（通報藥敏測試結果的菌株佔總分離菌株數的百分比）
*菌種名稱(通報菌株總數)

表三　2017 年區域級醫院重要臨床分離菌株抗生素敏感性監測結果

Antimicrobial susceptiblity testing of selected pathogens in regional hospitals, 2017

Data shown as: % susceptible (% isolates tested)# / Pathogen (No.of isolates reported)*	β-lactam														Non-β-lactam								
	Penicillin			Cephalosporin						β-lactam/β-lactamase inhibitor		Carbapenem			Aminoglycoside			Fluoro-quinolone		Others			
	Ampicillin	Oxacillin	Piperacillin	Cefazolin	Cefuroxime sodium	Cefotaxime	Ceftriaxone	Ceftazidime	Cefepime	Ampicillin/Sulbactam	Piperacillin/Tazobactam	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Gentamicin	Gentamicin-High	Amikacin	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Vancomycin	colistin	tigecycline
Escherichia coli (149,824)	22 (40)			53 (74)	65 (25)	69 (41)	68 (62)	75 (70)		45 (76)		97 (78)	98 (60)	96 (39)	74 (92)		99 (89)	61 (70)	63 (72)				
Klebsiella pneumoniae (66804)	2 (32)			54 (68)	59 (19)	64 (38)	72 (47)	67 (68)		56 (68)		87 (73)	88 (64)	91 (39)	72 (85)		93 (83)	68 (63)	74 (56)				
Proteus mirabilis (23876)	33 (38)			44 (87)	76 (23)	78 (48)	83 (46)			62 (85)				98 (48)	59 (95)		91 (85)	62 (68)	69 (65)				
Enterobacter cloacae (9954)						63 (45)	66 (57)	69 (76)	89 (77)			90 (73)	92 (65)	98 (44)	89 (87)		98 (84)	80 (61)	84 (65)				
Pseudomonas aeruginosa (51721)			74 (22)					86 (93)	87 (77)		83 (89)		84 (80)	87 (62)	84 (91)		96 (78)	76 (76)	73 (79)				
Acinetobacter baumannii (24428)			14 (18)					31 (83)	35 (77)	45 (83)	30 (76)		39 (86)	42 (47)	35 (80)		48 (56)	32 (59)	33 (56)			96 (29)	81 (37)
Staphylococcus aureus (57419)		45 (96)																60 (36)		85 (89)	100 (85)		
Enterococcus faecalis (21878)	97 (69)															52 (78)					99 (100)		
Enterococcus faecium (11787)	10 (73)															45 (68)					47 (99)		

#具感受性%（通報藥敏測試結果的菌株佔總分離菌株數的百分比）

*菌種名稱(通報菌株總數)

表四　2017 年地區級醫院重要臨床分離菌株抗生素敏感性監測結果

Antimicrobial susceptiblity testing of selected pathogens in district hospitals, 2017

Data shown as: % susceptible (% isolates tested)# / Pathogen (No.of isolates reported)*	β-lactam														Non-β-lactam								
	Penicillin			Cephalosporin						β-lactam/β-lactamase inhibitor		Carbapenem			Aminoglycoside			Fluoro-quinolone		Others			
	Ampicillin	Oxacillin	Piperacillin	Cefazolin	Cefuroxime sodium	Cefotaxime	Ceftriaxone	Ceftazidime	Cefepime	Ampicillin/Sulbactam	Piperacillin/Tazobactam	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Gentamicin	Gentamicin-High	Amikacin	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Vancomycin	colistin	tigecycline
Escherichia coli (64,444)	20 (49)			44 (80)	58 (28)	62 (28)	61 (68)	66 (76)		42 (60)		94 (58)	96 (65)	92 (49)	70 (94)		96 (83)	51 (74)	53 (60)				
Klebsiella pneumoniae (31387)	3 (48)			45 (72)	53 (25)	62 (26)	62 (58)	60 (72)		45 (52)		83 (60)	87 (73)	86 (41)	68 (84)		88 (74)	59 (67)	61 (50)				
Proteus mirabilis (15706)	19 (54)			27 (77)	65 (23)	65 (28)	69 (66)			43 (66)				89 (49)	37 (95)		74 (82)	45 (73)	49 (60)				
Enterobacter cloacae (3532)						67 (29)	68 (70)	73 (79)	83 (60)			91 (54)	94 (72)	93 (40)	78 (90)		94 (82)	72 (62)	71 (64)				
Pseudomonas aeruginosa (30174)			66 (25)					80 (90)	78 (71)		74 (84)		77 (74)	76 (60)	66 (89)		91 (83)	53 (76)	49 (70)				
Acinetobacter baumannii (14667)			10 (15)					18 (79)	15 (68)	35 (68)	14 (72)		23 (82)	22 (50)	21 (76)		30 (62)	14 (64)	14 (58)			97 (32)	74 (33)
Staphylococcus aureus (25924)		40 (97)																57 (39)		85 (76)	99 (90)		
Enterococcus faecalis (5737)	96 (75)															43 (72)					97 (99)		
Enterococcus faecium (2789)	7 (77)															40 (74)					53 (98)		

#具感受性%（通報藥敏測試結果的菌株佔總分離菌株數的百分比）

*菌種名稱(通報菌株總數)

動桿菌 (*A. baumannii*) 對各類抗生素的感受性較前一年度高，在地區級醫院大致持平，在區域醫院之感受性則呈持平或降低。不過，若以特定抗生素觀之，*A. baumannii* 對 imipenem 和 meropenem 的感受性範圍落在 22% 至 45% 間，且對各類抗生素的感受性皆低於 TNIS 系統實驗室菌株統計功能所監測的其他革蘭氏陰性細菌，而地區醫院的感受性又較醫學中心及區域醫院為低。此外；地區醫院分離之 *A. baumannii* 對 tigecycline 的感受性較去年度減少 2%，降至 74%，而醫學中心及區域醫院對 tigecycline 的感受性分別為 77% (較去年度提升 12%) 及區域醫院的 81% (較去年度增加 4%)；而對 colistin 感受性則是在所有層級醫院皆維持在 96% 以上，其中，區域醫院及地區醫院對 colistin 的感受性分別較去年度降低 2% 與 1%。

2017 年金黃色葡萄球菌 (*S. aureus*) 對 vancomycin 的感受性在醫學中心及區域醫院皆為 100%，地區醫院為 99%，而對 oxacillin 的感受性則分別為 52%、45% 及 40%。有鑑於國際間對 VISA (vancomycin-intermediate *S. aureus*) 和 VRSA (vancomycin-resistant *S. aureus*) 的檢驗方法訂有明確規範，因此本報告中地區醫院在 2017 年分離的 *S. aureus* 雖有 1% 被歸為對 vancomycin 不具感受性，但仍待進一步了解各醫院藥敏試驗方法及結果分布情形。

2017 年醫學中心、區域醫院和地區醫院所分離之腸球菌 (*Enterococcus*) 中，*E. faecalis* 對 vancomycin 感受性分別為 100%、99%、97%，與前一年度相比醫學中心及區域醫院持平，於地區醫院則約略下降 1%；*E. faecium* 對 vancomycin 的感受性分別為 45%、47% 及 53%，與前一年度相比醫學中心及地區醫院約略上升 1%~2%，於區域醫院則下降 3%。此外，*E. faecium* 對 ampicillin 的感受性在三個層級的醫院普遍偏低，介於 7%~10%。

本系統為避免通報醫院增加過多的工作，因而儘量減少通報抗生素的品項，但或許有一些也是該加以注意的菌種及其某些抗生素感受性未能於本次報告中呈現，以後年度若有必要，將再加以補強。

致　謝

感謝各級醫院辛勤地參與實驗室臨床菌株通報作業，以及院內感染資料分析小組給予寶貴的意見與指導，方能完成本次的分析報告，在此獻上誠摯的謝意。

參考文獻

1. Watanabe T, Watanabe S, Maher EA, et al: Pandemic potential of avian influenza A (H7N9) viruses. Trends in microbiology 2014;22:623-31.
2. Lin CY, Chia MY, Chen PL, et al: Assessment of pathogenicity and antigenicity of American lineage

influenza H5N2 viruses in Taiwan. Virology 2017;508:159-63.

3. Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, et al: Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1999;96:1651-6.
4. Scholtissek C, Rohde W, Von Hoyningen V, et al: On the origin of the human influenza virus subtypes H2N2 and H3N2. Virology 1978;87:13-20.
5. Yang JR, Kuo CY, Huang HY, et al: Characterization of influenza A (H7N9) viruses isolated from human cases imported into Taiwan. PloS one 2015;10:e0119792.
6. Stevens J, Corper AL, Basler CF, et al: Structure of the uncleaved human H1 hemagglutinin from the extinct 1918 influenza virus. Science (New York, NY) 2004;303:1866-70.
7. Takeda M, Leser GP, Russell CJ, et al: Influenza virus hemagglutinin concentrates in lipid raft microdomains for efficient viral fusion. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2003;100:14610-7.
8. Zhang J, Pekosz A, Lamb RA: Influenza virus assembly and lipid raft microdomains: a role for the cytoplasmic tails of the spike glycoproteins. Journal of virology 2000;74:4634-44.
9. Yang H, Carney PJ, Donis RO, et al: Structure and receptor complexes of the hemagglutinin from a highly pathogenic H7N7 influenza virus. Journal of virology 2012;86:8645-52.
10. Wood JM, Weir JP: Standardisation of inactivated influenza vaccines-Learning from history. Influenza and other respiratory viruses 2018;12:195-201.
11. Wood JM: Selection of influenza vaccine strains and developing pandemic vaccines. Vaccine 2002;20 Suppl 5:B40-4.
12. Liu YV, Massare MJ, Pearce MB, et al: Recombinant virus-like particles elicit protective immunity against avian influenza A (H7N9) virus infection in ferrets. Vaccine 2015;33:2152-8.
13. Blanchfield K, Kamal RP, Tzeng WP, et al: Recombinant influenza H7 hemagglutinins induce lower neutralizing antibody titers in mice than do seasonal hemagglutinins. Influenza and other respiratory viruses 2014;8:628-35.
14. Kamal RP, Blanchfield K, Belser JA, et al: Inactivated H7 Influenza Virus Vaccines Protect Mice despite Inducing Only Low Levels of Neutralizing Antibodies. Journal of virology 2017:91.
15. Ting Hui L, Chia MY, Lin CY, et al: Improving immunogenicity of influenza virus H7N9 recombinant hemagglutinin for vaccine development. Vaccine 2019;37:1897-903.
16. Bottcher C, Ludwig K, Herrmann A, et al: Structure of influenza haemagglutinin at neutral and at fusogenic pH by electron cryo-microscopy. FEBS letters 1999;463:255-9.
17. Crawford J, Wilkinson B, Vosnesensky A, et al: Baculovirus-derived hemagglutinin vaccines protect against lethal influenza infections by avian H5 and H7 subtypes. Vaccine 1999;17:2265-74.
18. van Oers MM, Pijlman GP, Vlak JM: Thirty years of baculovirus-insect cell protein expression: from dark horse to mainstream technology. The Journal of general virology 2015;96:6-23.
19. Yang H, Carney PJ, Chang JC, et al: Structural analysis of the hemagglutinin from the recent 2013 H7N9 influenza virus. Journal of virology 2013;87:12433-46.
20. Wei CJ, Xu L, Kong WP, et al: Comparative efficacy of neutralizing antibodies elicited by recombinant hemagglutinin proteins from avian H5N1 influenza virus. Journal of virology 2008;82:6200-8.

國內外新知

金黃色葡萄球菌在骨科病人中術前移生之危險因子

【三軍總醫院 張靜美/詹明錦/林永崇 摘評】

黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*, SA) 是一種常見的細菌，可以在健康人體的鼻腔中分離出來，一般人群的平均帶菌率 (carriage rate) 估計為 37.2%。鼻腔是身體部位中 SA 主要移生 (colonization) 的部位，因此，鼻腔 SA 的移生狀況可推測身體其他部位的是否帶菌，並可評估感染風險。一些研究指出篩檢 SA 的移生並去除移生，可減少手術後醫療照護相關感染，特別是骨科手術從而減少了術後 SA 及 MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 的感染。而更進一步了解 SA 移生的風險因素，可針對風險篩檢或去除移生，卻也有研究顯示結果卻是迥然不同。一項觀察術前骨科人群的研究發現，肥胖和年齡較輕是 SA 鼻腔帶菌的重要危險因素。Herwaldt 等人也得出結論，肥胖和男性是術前鼻腔 SA 移生的重要危險因素。

此篇研究在同一家醫院的先前研究中發現了 SA 移生的病例，從 2014 年 6 月至 2014 年 8 月，共有 115 名患者在骨科手術前 0~3 週進行鼻腔術前篩查 SA 移生陽性。所有受試者均填寫了一份調查問卷，以評估 SA 移生的因素。為了確定 SA 移生的風險因素，在 2015 年 11 月至 2016 年 10 月期間招募了接受骨科手術的其他對照組。病例和對照組均為隨機選擇，包括 18 至 89 歲之間接受任何骨科手術的人，對照組無論其術前 SA 移生狀態如何，調查問卷在醫院術前完成，實驗組與對照組案例為 1:4。

兩份調查問卷的格式相似，並包括潛在風險因素的問題。這些問題包括種族，生活狀況 (家庭或機構)，寵物 (類型和種類)，參觀的公共場所，受試者沐浴的頻率，家庭害蟲的存在，合併症 (糖尿病，肥胖，皮膚狀況)，使用可能免疫抑制的藥物 (例如 prednisone, biologics)，篩檢期間使用的抗生素，面部毛髮的存在，以及受試者是否經常感覺鼻腔有異物感。

公共場所包括健身房或健身俱樂部，醫院或醫療保健設施，監獄，或其他幼兒園或動物之家。家庭害蟲包括臭蟲，疥瘡，蝨子或其他昆蟲或囓齒動物的害蟲。

本篇研究以多變項邏輯回歸模式來分析 SA 移生的風險因素，包含了作者感興趣的因素或者認為可能是重要的預測因子，而不是以 P 值為選擇方式。分析了 115 例和 476 例對照的數據，結果對照組人口年齡較大，男女之間大致相等，平均年齡為 65.9 (標準差 8.4) 歲，個案組的平均年齡為 60.4 (標準差 12.0) 歲。對照組共 63% 為女性，個案組 46.1% 為女性。醫院患者多數為白人 (96%)，對照組 (30.1 SD 6.10) 和移生組 (31.4 SD 6.8) 組的體重指數 (body mass index, BMI) 沒有差異；有寵物，洗澡的頻率，服用免疫抑製藥物以及感染 (例如蝨子或疥瘡) 的存在在各組之間沒有差異。在調整所有其他變量後，使用多變量邏輯回歸統計出的勝算比 (Odds ratio) 來比較兩組 SA 移生的差異。發現男性被移生的可能性是女性的 2.3 倍 (95% 信賴區間 [confidence interval, CI] [1.4, 3.8])；糖尿病患者的移生率為 3.8 (1.8, 7.8) 倍。年齡的增加降低了的風險；到過公共場所，如健身房，或其他幼兒園或動物之家，可以減少 SA 的移生 (OR 0.2 [0.1~0.3])；面部有毛髮及服用抗生素的患者被移生的可能性皆顯著降低 (OR 0.3 [0.1~0.6])，(OR 0.2 [0.1~0.6])。

總結 SA 移生風險會隨著時間的推移和不同的地理位置而變化。此研究有助於更了解骨科手術的患者 SA 移生的風險因素，通過更進一步了解容易發生 SA 移生的危險因素，可以降低手術部位感染的風險並改善患者預後。

【譯者評】金黃色葡萄球菌 (SA) 常被認為是骨科手術後手術部位感染 (SSI) 的主要原因，雖然外源性感染因素一直被認為是重要的，但最近的研究更關注源自患者的細菌引起的內源性感染，而鼻腔 SA 帶菌更被證明造成 SSI 的主要危險因素[2-4]。本研究發現男性及年紀輕為 SA 移生的風險因素，正如 Halablab 等人在進行 SA 鼻腔帶菌與否的研究發現是一樣的[5]，然而 Herwaldt 發現肥胖同樣增加鼻腔帶菌的風險，則與本研究之結果相異[6]；糖尿病則如同其他研究顯示的合併症影響相同，存在著風險因素[7]；面部有毛髮的病人被 SA 移生的風險低，則值得探討是否因為毛髮阻礙細菌移生，或者因為毛髮存在，增加清洗頻率，而降低被移生的可能性；剃除毛髮進而造成細菌直接移生皮膚亦可能是原因之一；另外，手部衛生習慣的報告也發現，女性在醫療保健和社區環境中的依從性更高，個人衛生問題的性別差異也可能影響 MRSA 的移生和感染率[8]，因此就不難解釋為何幾篇

研究顯示男性為 SA 移生的風險因素了。鼻腔容易與各種細菌物種接觸，當 SA 存在於環境中時，即使在根除後，患者也可以容易再次帶菌，即使在術前根除成功後也無法完全預防 SSI 的發生[9]，所以減少環境 SA 存在的課題，也是另一個重要的挑戰。

參考文獻

1. Kent SE, Schneider GB, Hollenbeck BL, et al: Risk factors for *Staphylococcus aureus* colonization in a presurgical orthopedic population. Am J Infect Control 2019;47:902-5.
2. Masaru Nakamura, Tateaki Shimakawa, Shunji Nakano, et al: Screening for nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among patients scheduled to undergo orthopedic surgery: Incidence of surgical site infection by nasal carriage. Journal of Orthopaedic Science 2017;22:778-82.
3. P. Berthelot, F. Grattard, C. Cazorla, et al: Is nasal carriage of *Staphylococcus aureus* the main acquisition pathway for surgical site infection in orthopaedic surgery? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:373-82.
4. L.G. Bode, J.A. Kluytmans, H.F. Wertheim, et al: Preventing surgical site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus* N Engl J Med 2010;362:9-17.
5. Halablab MA, Hijazi SM, Fawzi MA, et al: *Staphylococcus aureus* nasal carriage rate and associated risk factors in individuals in the community. Epidemiol Infect 2010;138:702-6.
6. Herwaldt LA, Cullen JJ, French P, et al: Preoperative risk factors for nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:481-4.
7. Slow S, Priest PC, Chambers ST, et al: Effect of vitamin D3 supplementation on *Staphylococcus aureus* nasal carriage: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy adults. Clin MicrobiolInfect 2014;20:453-8.
8. Hilary H, Fidelma F, Brian J H, et al: Gender Differences in Rates of Carriage and Bloodstream Infection Caused by MethicillinResistant *Staphylococcus aureus*: Are They Real, Do They Matter and Why?. Clinical Infectious Diseases 2015;61:1708-14.
9. Murphy E., Spencer S.J., Young D., et al: MRSA colonisation and subsequent risk of infection despite effective eradication in orthopaedic elective surgery. J Bone Jt Surg Br 2011;93:548-55.

國內外新知

探討以使用「含有酒精消毒的管路接口注射帽」措施用於降低中心靜脈導管相關血流感染之成效

【三軍總醫院 陳立穎/詹明錦/林永崇 摘評】

在國內，根據院內感染監視通報系統資料顯示，血流相關感染 (BSI) 目前仍佔醫療照護相關感染部位的第一位，且多與中心導管相關，除了常規照護及推廣已久的組合式照護流程，可藉由新的醫材或措施來降低感染。然而實際臨床工作流程繁瑣，以及醫院實施照護的政策方向，以致於推行新的醫材或措施時總是無法持續長久推行。目前含有酒精消毒的管路接口注射帽 (Alcohol Impregnated Disinfecting Port Protectors, AIDPP) 是降低中心導管相關血流感染組合式照護措施之一。

本篇研究地點為美國一家三級教學醫院使用 AIDPP 以幫助降低 CLABSI，並且描述該醫院如何成功地宣導和持續推行 AIDPP，而研究方法為利用 IOWA 的循證實踐模型促進照護品質之實證應用模式，以階段式將 AIDPP 加入至護理照護流程中。第一階段，臨床端成立 AIDPP 推行小組以高 CLABSI 為由說服醫院領導階層同意使用 AIDPP；第二階段由專業人員透過許多方法，包括印刷或電子教育材料、實地教學等等，向臨床醫生、醫院領導者和主要醫療相關人員來說明 AIDPP 的優點。並且除了推行小組外，另外舉辦專案會議，針對推行 AIDPP 的策略，定期討論使用上的障礙，並且分享成功使用的案例，第三階段將成果回饋到醫院領導階層，而這個過程可增加臨床與高層間有效溝通，最後一階段與臨床照護的護理人員共享討論結果，有助於改進和流程標準化，促進可持續的遵從性。

研究結果發現，在實施後第一階段的遵從率僅 67%，因此改善對策為在專案會議中，針對不同使用單位制定了不同的教育方式，以提高遵從率；第二階段將 AIDPP 列入降低中

心導管相關血流感染組合式照護審核表單後，遵從率增加到 94%，整體推行 AIDPP 之中心導管相關組合式照護遵從率為 81.9%，而 CLABSI 從每 1,000 導管人日數 1.36 人次感染降至每 1,000 導管人日數 0.87 人次。雖然 AIDPP 實施前後感染率並無統計學差異 (P value = .13)，但 AIDPP 在該醫院平均每月花費 34,000 美元。以每次 CLBSI 事件的平均費用約為 70,696 美元，假設患者數量和中心導管利用率保持一致，該醫院在推行 8 個月後 CLABSI 減少了 27 個感染人次，可節省約 1,636,792 美元。

本研究的結論為，AIDPP 的持續實施需要醫院領導階層高度重視臨床使用者的建議，使用系統性的宣導和教育計劃，並且與臨床端的雙向溝通聯繫，創造較高的使用率。不過由於在實施期間也同時進行其他品質改善的項目，無法確切證實 AIDPP 是 CLABSI 減少的唯一因素，但無論如何，目前已有發表多篇支持使用這項醫材的研究論文報告。另外鑑於本研究是在單一醫院內實施的，但無法確認此處使用的策略是否適用於其他醫院系統，儘管如此，研究者認為可配合當地醫療文化及過去可行卻未持續的系統機制，AIDPP 可有效執行。

【譯者評】置放中心導管為血流感染的主要因素[2]，文獻指出有高達 54% 的中心導管相關血流感染 (CLABSI) 是由一般導管接口蓋的移生微生物所造成的，即使存在此風險，仍有 56% 的醫療人員認為在使用導管前不需要消毒接口處，且消毒時間的不足也可能導致消毒不完全而造成感染，因此，中心導管相關血流感染組合式照護當中建議使用 AIDPP 以降低手動消毒不完整的風險。而不論任何導管，注射帽是最常使用的醫材，但多數醫療人員常會忽略接口的消毒措施是否落實，查閱目前疾管署措施指引當中也有提到使用管路前，注射帽需以消毒液正面及側面旋轉擦拭徹底消毒。然而，若是在照護過程中汙染或消毒不全，可能造成移生的微生物藉由導管通道導致病人感染，造成住院時間延長、傳染病傳播、及病人死亡等狀況。目前已有許多研究及文獻指出，有關使用含有酒精消毒的管路接口注射帽可有效降低病人感染的成效報告[3]，成功持續推行的醫材或措施不多，但若能透過促進照護品質之實證應用模式，納入平常護理或是加入降低中心導管相關感染組合式照護流程中，可以有效降低血流感染。目前因應國人對感染的重視以及對品質的要求，許多研究人員開發新產品或制訂新的政策不只針對中心靜脈血流感染進行改善，也可運用在其他部位的感染上，或是日常的照護，但於各大醫院推廣時，常會面臨大醫院所需的成本及成效的考量，此篇文章針對大型教學醫院所施行計畫結果，在後續的新措施推廣，仍值得我們參考借鏡。

參考文獻

1. Beeler C, Kerley D, Davis C, et al: Strategies for the successful implementation of disinfecting port protectors to reduce CLABSI in a large tertiary care teaching hospital. American journal of infection control 2019.
2. Eggimann P, Pittet D: Overview of catheter-related infections with special emphasis on prevention based on educational programs. Clinical Microbiology and Infection 2002;8:295-309.
3. Jimenez A, Barrera A, Madhivanan P: Systematic Review on Impact of Use of Disinfectant Caps Protectors for Intravenous Access Ports on Central Line-Associated Bloodstream Infections (CLABSI). In Open Forum Infectious Diseases (Vol. 2, No. suppl_1). Oxford University Press 2015.

國內外新知

使用可見光連續環境消毒系統對骨科手術室中微生物污染和手術部位感染的影響

【三軍總醫院 卓紫媃/詹明錦/林永崇 摘評】

手術室的環境被認為是潛在儲存病原體的地方，有多項研究證實手術部位感染與手術室內空氣與環境表面存在的微生物有關，空氣中存在的微生物，會經由空氣動力學等複雜的作用，可能附著在手術室環境表面、無菌設備或手術部位的傷口上。儘管手術後對手術室環境進行傳統清潔與消毒，但達到真正「乾淨」的狀態並不理想。因此本研究目的為評估可見光連續環境消毒 (CED) 系統 (visible-light continuous environmental disinfection (CED) system) 對手術室 (operating room, OR) 中微生物表面污染和手術部位感染的影響。

本篇研究於 2015 年 10 月至 2017 年 10 月期間在田納西州哥倫比亞市一家擁有 255 張床位的區域醫院進行。該醫院有 12 間手術室，本次研究使用的手術室 OR1、OR2、OR3 為骨科手術專用，最常執行的術式是關節成形術，其中 OR2 與 OR1 相鄰共用通風和空調系統，OR3 為單獨的通風和空調系統。在 3 間手術室中，都有使用高效能空氣過濾系統，每小時換氣 30 次，每間都有濕度控制，溫度保持在 19℃到 20℃之間。

該醫院在施行研究前已有執行 SSI 組合式照護，包括病患去移生及使用 chlorhexidine gluconate (CHG) 沐浴，術前、術中、術後等相關措施，手術室的環境清潔也依照標準程序於每次手術後及當天結束時進行清潔與消毒，並在每次執行時填寫環境清潔查核表 (checklists)。開始施行研究後在 OR2 中新安裝了可見光 CED 系統 (Indigo-Clean, Kenall, Kenosha, WI)，該系統採用具有抗微生物作用光譜 405 nm~410 nm 的靛藍光和白光，並有兩種組合，會發出窄光譜殺死細菌，同時為空間提供環境照明。當啟用手術室時，開啟「white mode」，

結合了靛藍光和白光，提供手術室最佳照明；當房間未使用時，切換到「Indigo mode」，僅提供靛藍光，大約是「white mode」4 倍劑量，消毒程度更高。

本研究在安裝前及安裝後，探討在 OR2 中安裝可見光 CED 系統前後對 OR1 和 OR2 環境中菌落數 (CFU) 的影響。共在 5 個地點採樣 50 個相同地點的物體表面，環境採樣的範圍包括手術室門的頂部和底部、門把手到包布儲存櫃、電腦滑鼠和鍵盤、手術無影燈把手等表面。本研究探討可見光 CED 系統對 SSI 的影響，依據 National Healthcare Safety Network (NHSN) SSI 定義收案，收案時間為 2015 年 10 月至 2017 年 10 月在 OR2 安裝可見光 CED 系統安裝前後各 1 年的數據，並收集了三個變項：總手術時間 (劃刀和縫合之間的總分鐘數)，手術佔用時間 (佔用手術室的總分鐘數) 以及手術嚴重程度 (輕微與主要手術，包括所需的工作人員數量)。

本篇研究結果可見光 CED 系統對 OR 中細菌菌落數的影響，結果顯示可見光 CED 系統可有效降低 OR1 和 OR2 中細菌菌落數。在 OR2 中，在安裝前和安裝後之間菌落數平均減少 81% (P = .017) 和 85% (P = .002)。平均總菌落數減少為 185.2 CFU。另外，相鄰 OR1 中沒有可見光 CED 系統的細菌菌落數平均值和中位數減少 49% (P = .015; P = .006)，OR1 中平均總菌落數減少為 124.8 CFU，可能歸因於兩者共用空調系統有關。可見光 CED 系統對 OR 中 SSI 的影響分析，安裝前共進行了 2,201 例手術病例，在安裝後進行了 2,317 例。在安裝可見光 CED 系統後，OR2 中的 SSI 率從安裝前的 1.4% 下降到安裝後的 0.4%。本研究結果顯示，使用可見光 CED 系統不僅有效地減少了 OR2 中環境表面殘留的細菌菌落數，並延伸到鄰近的 OR1 中，且降低 SSI 率。

本篇研究結論可見光 CED 系統是一種新穎的消毒技術，解決了手術室環境間歇性清潔消毒的限制，而可見光 CED 系統屬於連續性的環境消毒，OR 中執行手術時，仍可持續環境消毒，降低微生物表面污染及降低手術部位感染率。

【譯者評】依據衛生福利部疾病管制署台灣院內感染監視資訊系統 2007 至 2016 年監視報告結果則顯示手術部位感染在佔醫療照護相關感染的 5~6% 及 4~5% [2]。也是醫療照護相關感染中常見的感染，造成住院時間延長和醫療保健支出的增加。手術部位感染相關費用探討文獻中提到在手術部位感染的相對成本是無手術部位感染患者的 1.43 倍 (增加 11,876 美元)，如果減少手術部位感染率 50% 的醫院，行政管理費用每年可節省約 670 萬美元[3]。手術室的環境清潔度是造成手術部位感染的原因之一，為了減少環境汙染，目前已有文獻證

明各種間歇性消毒系統如無接觸紫外線系統、過氧化氫系統，可增強傳統清潔有效性減少環境污染，降低手術部位感染[4]，在紫外線系統光譜200~320 nm 範圍具有殺菌性質[5]，但對人體會造成電光性眼炎和皮膚等損傷，所以一定要在無人狀態下使用。最近，有研究評估了安裝於天花板的可見光 CED 系統在環境中提供連續環境消毒，該 405 nm~410 nm 光譜中的可見光對多種細菌和真菌病原體具有顯著的抗微生物特性[6]，由於所使用的光是無害的，因此即使工作人員和患者在場的情況下，也可用於臨床領域連續照射[7,8]，Sarah E. Bache 等人在燒傷病房及燒傷門診開診時使用 405 nm 可見光研究中提到，其具有殺菌作用，但對人是安全的[9]。因此除提供照明所需，可以全天提供環境消毒。本篇研究也顯示常規的手術室環境清潔消毒政策輔助可見光 CED 系統，可降低微生物表面污染及降低手術部位感染率，以提供病人安全的就醫環境。

參考文獻

1. Lynnelle J, Murrell BSN, RN, et al: Influence of a visible-light continuous environmental disinfection system on microbial contamination and surgical site infections in an orthopedic operating room: American Journal of Infection Control.2019;47:804-10.
2. 衛生福利部疾病管制署 (2018，1 月)。醫療照護相關感染監測定義。摘自 https://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=52E2FAAB2576D7B1&tid=63DC78B180156753
3. Schweizer ML, Cullen JJ, Perencevich EN, et al: Costs associated with surgical site infections in Veterans Affairs hospitals. JAMA Surgery 2014;149:575-81.
4. El Haddad L, Ghantoji SS, Stibich M, et al: Evaluation of a pulsed xenon ultraviolet disinfection system to decrease bacterial contamination in operating rooms. BMC Infect Dis 2017;17:672.
5. William A. Rutala PhD, MPH, David J. Weber MD, MPH. et al: Best practices for disinfection of noncritical environmental surfaces and equipment in health care facilities: A bundle approach. Am J Infect Control 2019;47:96-105.
6. Maclean M, McKenzie K, Anderson JG, et al: 405 nm light technology for the inactivation of pathogens and its potential role for environmental disinfection and infection control. J Hosp Infect 2014;88:1-11.
7. Maclean M, Macgregor SJ, Anderson JG, et al: Environmental decontamination of a hospital isolation room using high-intensity narrow-spectrum light. J Hosp Infect 2010;76:247-51..
8. João Cabral, Rodrigues AG: Blue Light Disinfection in Hospital Infection Control: Advantages, Drawbacks, and Pitfalls. Antibiotics 2019;8:58.
9. Sarah E. Bache, Maclean M, Scott J, et al: Clinical studies of the High-Intensity Narrow-Spectrum light Environmental Decontamination System (HINS-light EDS), for continuous disinfection in the burn unit inpatient and outpatient settings. Burns 2012;38:69-76.

國內外新知

組合式措施應用於醫院一般醫療設備物品與環境表面最佳的消毒方式

【三軍總醫院 杜素萍/詹明錦/林永崇 摘評】

如何避免醫療照護相關感染的發生，是病人安全及醫療品質的重要課題，加上近年來多重抗藥性菌種 (Multi-drug resistant organisms, MDROs) 造成醫療照護相關感染的治療困難引起全球高度關注，所以落實醫療院所環境及醫療物品表面清潔與消毒管理和適當監測是預防醫療照護相關感染，和減少抗藥性菌傳播的重要關鍵。

國際間近年來開始廣泛推動的組合式照護 (care bundle)，是結合了 3 至 5 種具有實證基礎的介入措施，來改善照護過程和病人的預後，過去組合式照護皆運用在醫院侵入性治療方面，較少運用於其他部分比如環境及醫療物品表面，本文將探討環境及醫療物品表面清潔組合式照護共有 5 種具有實證基礎要素策略，本文擬定下列系統性策略：

1. 建立具有實證基礎的準則與程序

可依據醫療機構規定政策來修定清潔及消毒的準則與程序，以確保整個醫院環境所有表面能確實清潔及消毒與標準化，修訂時亦可參考文中提供具有實證依據的準則要素，如表一。

2. 選擇適當的清潔和消毒產品

選擇適當消毒產品及正確使用方法是有效環境表面消毒的兩個重要組成部分，醫院機構選擇清潔產品是清潔與消毒一次階段步驟作用產品，而不是二次分開階段步驟 (例如：先清潔再消毒)，而且使用醫院等級環境消毒劑仍優於非抗菌性清潔劑。

3. 教育訓練

教育訓練為環境清潔組合式照護要素之一，需要有新進培訓及常規教育訓練 (例如：每天工作前交班、每週及每月在職加強訓練)，研究證明加強環境清潔人員及其他人員教育訓練能改善環境表面汙染的清潔效度，應建立環境清潔業務管理策略，規劃

表一　醫療設備物品與環境表面清潔消毒的實證準則要素

1. 醫療機構應訂有全面性醫療物品與環境表面清潔及消毒的準則與程序
2. 使用環保署登記消毒劑產品
3. 當溢出物或明顯汙垢時，每天所有可觸摸表面或手部可接觸地方都要擦拭
4. 物品使用後應儘快清潔消毒，要有醫療儀器設備的清潔消毒作業準則，明確規範清潔頻率、人員配置及責任。(包括：輪椅、心電圖、移動式 X 光機、血糖機、壓脈帶等)
5. 清潔順序從清潔區到汙染區
6. 每個房間通常需使用 5~7 塊抹布來清潔擦拭，最低至少要 3 塊抹布
7. 拖地時需使用沾有消毒-清潔劑的拖把
8. 分裝的消毒劑應裝入清潔、乾燥且適當的瓶中，並標示清楚且註明日期及濃度
9. 注意消毒劑的產品與環境的有效接觸時間
10. 依建議穿戴適當的個人防護裝備

包含部門間的分工合作方式、相關評量工具之運用、執行與檢討、教育訓練內容與辦理技巧等相關機制，以建立有效管理措施。

4. 監測遵從性 (例如，清潔效度，清潔產品正確使用) 與及時回饋人員 (即當下及時指導)

目前清潔確效方法主要分為三種包括：目視觀察法、螢光標示檢測法、ATP 生物螢光反應檢測法，環境清潔確效方法及選用建議，透過客觀量化清潔成果及適時回饋清潔人員，並有足夠清潔消毒時間及使用環境清潔查核表，可望看到醫院環境清潔品質的提昇。研究提出一種提高清潔確效性的新方法，使用消毒劑的顏色添加劑 (例如，漂白劑)，可增加環境表面覆蓋和接觸的顏色變視度進而提高清潔的確效性，顏色添加劑漂白消毒濕巾可以減少不銹鋼的腐蝕損害，應該進行研究以證明使用彩色消毒劑除了可提高清潔/消毒的確效性，是否能減少微生物污染並降低醫療照護相關感染。

5. 實施「無接觸」自動的房間消毒技術，確保患者遵守接觸防護和腸道接觸隔離措施。

目前有數種替代性環境消毒法的研究及「無接觸」自動的房間消毒技術開發，例如：紫外線及過氧化氫 (hydrogen peroxide, HP) 的房間消毒法，強調這些方式不應用來取代傳統之消毒方法，可作為輔助傳統環境終期消毒，因為基本環境清潔消毒物理性去除灰塵及汙垢還是需要。

【譯者評】過去組合式照護措施皆運用在醫院侵入性治療方面，較

少運用於其他部分比如環境及醫療物品表面，藉由本篇文章中 Havill 所提出環境清潔組合式照護要素：建立具有實證基礎的準則與程序、環境清潔確效方法及選用建議、教育訓練、監測清潔效度遵從性與及時回饋人員、自動的房間消毒技術開發，可望看到醫院環境及醫療物品清潔消毒品質的提昇[2]，醫療機構是包含多樣性微生物菌叢的複雜環境，由於醫療機構內工作人員、病人及訪客的活動性質，所以醫療機構環境不容易達到全面性清潔消毒，甚至可能造成工作人員、病人及訪客感染及傳播疾病，可藉由替代性環境消毒法的研究例如自動的房間消毒技術開發，以維持乾淨且安全的醫療環境[3]，所以在醫療機構中應常規執行一致的環境清潔組合式照護措施，環境的清潔度應經適當監測及適時回饋，以提供醫療機構安全衛生的環境，保障工作人員、病人及訪客的健康。

參考文獻

1. William A. Rutala PhD, MPH, David J. Weber MD, MPH. et al: Best practices for disinfection of noncritical environmental surfaces and equipment in health care facilities: A bundle approach. Am J Infect Control 2019;47:96-105.
2. Havill NL. Best practices in disinfection of noncritical surfaces in the health care setting: creating a bundle for success. Am J Infect Control 2013;41:26-30.
3. William A. Rutala PhD, MPH, David J. Weber MD, MPH. et al: Disinfectants used for environmental disinfection and new room decontamination technology. Am J Infect Control 2013;41:36-41.

感染控制雜誌投稿須知

一、本雜誌接受有關感染控制之稿件或投書，但以未曾刊登於其他學術雜誌為限。
二、本雜誌刊登之內容，分為特稿、原著、綜論、專欄、國內外新知、讀者園地、問與答等，特稿及專欄係由本雜誌編輯委員會 (以下簡稱本會) 邀約撰寫，對於投稿之稿件，本會有修改及取捨之權。
三、刊登之著作，其版權屬於本會，除商得本會之同意外，不得轉載於其他書刊或雜誌。
四、投稿時以中文為主，中文原著需附英文摘要，英文原著需附中文摘要；投稿本雜誌之稿件，建議以五千字內之文字簡明扼要撰寫。
五、原著應按摘要、前言、材料與方法、結果、討論、參考文獻之順序撰寫，其他文稿不需按此格式撰寫，但必須列出參考文獻。
六、原著應按下列順序分頁書寫：
第一頁：包括題目、作者、研究單位、簡題 (running title)、負責聯絡之著者姓名、地址及電話號碼。
第二頁：摘要 (中文以 500 字為限) ，以一至五個加註中英對照之關鍵詞 (key words)。第三頁之後：本文、誌謝、文獻、圖表及英文摘要 (300 字)。
七、中文稿應採用方格稿紙正楷從左到右橫寫：英文部份，一律用 A4 大小之紙以打字機繕打 (或電腦打字)，行間距離為兩空格 (double space)。中文稿之英文名及括弧內之英文對照，除專有名詞之第一字母及每句第一字母應大寫外，其餘一律小寫。
八、英文名詞如細菌名及藥物名稱等，於文中第一次出現時應用全名，並用括弧附註縮寫簡稱或學名，後文中再出現同一名稱時，應用縮寫簡稱。
九、除標題及圖號碼外，凡數字皆應以阿拉拍數字書寫。度量衡單位應使用國際單位系統符號，如 cm、mm、μm、L、dL、mL、μL、kg、g、mg、μg、ng、kcal、℃、% 等。
十、小數點之標示，除統計數值 p 值以小數點下三位表示，其他數值均以小數點下一位來呈現。
十一、表格 (tables) 及插圖 (illustrations)：
(1) 如有資料源自其他作者，須列出參考文獻。
(2) 每一圖表均在文中以鉛筆註記適當排印位置。
(3) 插圖說明：每一插圖須有完整的標題及說明。
十二、 參考文獻按照引用之先後順序排列，在本文引用時，以阿拉伯數字括弧表示於引用處之後，如[5]。
原著之參考文獻以二十五篇以內為原則，其餘稿件之參考文獻則以十篇以內為原則。
十三、 參考文獻之書寫方式：作者為三名或三名以內全部列出，四名或四名以上時只列出前三名，其後加「等」或「et al」，英文姓名僅 last name 需全字母呈現，姓名其他部份用第一字母縮寫，且不加點不空格；起迄頁數重複部份不重寫；如 105 至 108 頁寫成「105-8」。
(1) 期刊——作者：篇名。期刊名稱出版年代；卷數：起迄頁數。(英文篇名僅首字第一個字母大寫)
(2) 書籍——作者：篇名。In：編者姓名，eds. 書名。版次 ed. 出版地：出版商。出版年代：起迄頁數。
(英文書名除介係詞外，每一字的第一個字母大寫)
(3) 網路——作者、(西元年、月、日)、主要題目、網站名稱、摘自網址。
範例：
1. 王登鶴，王震宇，陳淑近等：疥瘡。感控雜誌 2016;26:13-20。
〈註：院內感染控制通訊1~3 卷，請特別註明期數。例如 1993;3(3):1-5。
2. 行政院衛生署：臺灣地區流行性感冒病毒之簡介。疫情報導 1995;11:240-5。
3. 盧光舜：消毒學 (第二版)。台北：南山堂出版社。1985:76-82。
4. 行政院衛生署 (1999，9 月 29 日)。心理衛生問題的災後處置策略：急性階段．台灣衛生網路。
摘自 http://www.doh.gov.tw/focus/921/88092906 /html 。
5. Rhoades ER, Ringrose R, Mohr JA, et al: Contamination of ultrasonic nebulization equipment with Gram-negative bacteria. Arch Intern Med 1971;127:228-32.
6. Benenson AS: Control of Communicable Disease in Man. 5th ed. Washington, DC: American Public Health Association. 1990:235-8.
7. Barry AL, Thornsberry C: Susceptibility tests: diffusion test procedures. In: Lennette EH, Balows A, Hausler WJ Jr, Shadomy HJ, eds. Manual of Clinical Microbiology. 4th.ed. Washington, DC: American Society for Microbiology. 1985: 978-87.
8. Yang K P, Simms LM, & Yin J C (1999, August 3). Factors influencing nursingsensitive outcomes in Taiwanese nursing homes. Online Journal of Issues in Nursing. Available http://www.nursingworld.org/ojin/tpc7/tpc7_5.htm
十四、國內外新知內容包括國外論文概述及譯者評兩部份。論文概述主要以所引用之第一篇 (至多到第二篇) 文獻為主，內容無須標註參考文獻；譯者評則必須按順序列出參考文獻。
十五、投稿請寄：
1. 請先行備妥投稿文章之電子檔 (限 WORD 檔格式) 並投稿聲明書及著作權讓與書 (均必須含全部作者之簽名；限 PDF 格式)。
2. 進入學會首頁，以會員身份登入後，點選頁面左側「感控雜誌投稿」進行線上投稿。
3. 若投稿之共同作者中有非會員，須先加入會員或感控之友後方能參與投稿。
十六、社團法人台灣感染管制學會網址：www.nics.org.tw。

編者的話

本期雜誌內容收錄原著二篇、綜論三篇、專欄二篇及國內外新知四篇，篇篇內容精彩，相信在讀者仔細研讀後能有不錯的收穫，原著第一篇爲義大醫院探討醫院員工兩年 MMR 抗體及族群分布趨勢，可以了解該醫院對於時下 MMR 疫苗施打政策的推動成效及參考作法、原著第二篇爲戴德森醫療財團法人嘉義基督教醫院敘述該院新生兒病房沙門氏菌群突發感染事件調查，細細品嘗後可以了解該事件有八名證實感染鼠傷寒沙門氏菌之後續菌株比對與介入之感染管制措施，非常值得做爲實務參考，綜論第一篇篇名爲潛伏的人畜共通傳染病：艾利希氏體症，作者用心整理過往大家較爲不熟悉的一種人畜共通傳染病，值得大家對於該疾病進一步窺探、綜論第二篇敘述未曾接觸過抗病毒藥物之愛滋病毒感染者病毒抗藥性趨勢及綜論第三篇綜整經食道心臟超音波相關群突發事件探討都非常值得讀者在工作之餘信手捻來閱讀一番，專欄第一篇利用重組蛋白技術開發流感 H7N9 HA 疫苗將 H7N9 流感疫苗的發展娓娓道來，內容非常的深入，若能仔細研讀將對分子免疫基因重組進一步認識，專欄第二篇 2017 年台灣院內感染監視系統分析報告—地區級以上醫院實驗室通報常見致病菌臨床菌株之抗生素感受性統計資料分析更是感染管制同仁每年必讀必查詢之台灣本土性官方統計資料，除此之外四篇新知包含金黃色葡萄球菌在骨科病人中術前移生之危險因子、探討以使用「含有酒精消毒的管路接口注射帽」措施用於降低中心靜脈導管相關血流感染之成效、使用可見光連續環境消毒系統對骨科手術室中微生物污

染和手術部位感染的影響、組合式措施應用於醫院一般醫療設備物品與環境表面最佳的消毒方式都是一時之選，期待讀者們能透過新知分享，運用及思考平日專業作爲，提升感染管制品質照護。

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：三軍總醫院

本期執行編輯：李永崇、詹明錦

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：2019年 12 月

創刊年月：1990年12月

請尊重智慧財產權，欲利用內容者，須徵求本署同意書面授權

防疫視同作戰．團結專精實幹

ISSN：1727-3269

9 771727 326001

GPN: 2009200952