

# 傳染性氣溶膠 (aerosols) 的顆粒大小 對感染控制的意義

【永康奇美醫院 陳宏睿/湯宏仁/陳郁慧 摘評】

全球 COVID-19 大流行與醫護人員的感染和死亡有關。本文主要的重點是回顧有關呼吸道感染患者產生的氣溶膠的文獻，並討論如何應用這些研究結果來更合理地使用外科口罩、呼吸防護具 (respirators)、和其他感染管制措施，以保護醫護人員免於受到氣溶膠感染的危害。

傳統上認為，大多數呼吸道感染是透過咳嗽和打噴嚏所產生的直徑大於 5 微米 ( $\mu\text{m}$ ) 的呼吸道飛沫粒子傳播的，這些飛沫會黏附在暴露的環媒 (fomite) 或粘膜表面，這時如果與病人的距離太靠近則容易被傳染。而傳染性氣溶膠是懸浮在空氣的病原體顆粒，而決定氣溶膠行為的最重要因素是它的顆粒大小。在大多數室內條件下，尺寸為 5  $\mu\text{m}$  或更小的顆粒可以長期停留在空氣中，除非藉由氣流或稀釋通風而被清除。小於 5  $\mu\text{m}$  的顆粒可以沉積入、豚鼠，小鼠和猴子的下呼吸道，而 6~12  $\mu\text{m}$  大小的顆粒在沉積在頭部和頸部的上呼吸道中。

經由打噴嚏或咳嗽而產生的氣溶膠的羽狀流，當中含有高濃度的顆粒，在空氣中會隨著時間的推移和距離而消散。該距離可達 7~8 公尺。一般人在 2 公尺內所排出的顆粒大小為 60~100  $\mu\text{m}$ ，但透過打噴嚏會將顆粒噴離超過 6 公尺。很顯然地，在進行患者口腔的處置時 (例如，插管、支氣管鏡檢查或牙科工作)，醫護人員很容易暴露在這種氣溶膠中。病原體在羽狀流中，飛沫顆粒大小是否有一致的傳播模式；此文摘錄咳嗽氣溶膠和呼氣氣溶膠的研究為這些問題提供了答案。

在咳嗽氣溶膠方面，之前的研究已經從患有各種呼吸道感染患者的咳嗽中分離出了病原體，且這些病原體的大小通常很微小 ( $< 5 \mu\text{m}$ )。這些疾病包含了結核 (Tuberculosis)、囊狀纖維化 (Cystic fibrosis) 與流感和其他病毒 (Influenza and other viruses)。當直接測量結核病患者產生的咳嗽氣溶膠時，大部分 (96%) 可培養出的結核

分枝桿菌，其顆粒小於  $4.7 \mu\text{m}$ ，其中大顆粒 ( $> 7.0 \mu\text{m}$ ) 的結核菌很少，而且在平板培養基培養出來的比率也少 (11%)。也有研究顯示幾乎一半的抗藥性結核病患者都產生了咳嗽氣溶膠，而活細菌的大小則介於  $2.1\sim 4.7 \mu\text{m}$ 。如果指標個案的咳嗽氣溶膠可以培養出結核菌時，這會是家庭接觸者新感染結核病的最佳預測指標。綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 可以從囊狀纖維化患者的咳嗽氣溶膠中收集到。這些患者所產生的顆粒大小僅比結核病患者的稍大。咳嗽氣溶膠中的綠膿桿菌可以傳播 4 公尺，並且在 45 分鐘後仍然可以被培養出。為了研究距離對流感病人的咳嗽氣溶膠的影響，在 61 例 A 型或 B 型流感患者中分別在 1 英尺，3 英尺和 6 英尺的距離處收集了咳嗽氣溶膠。在三個採樣點所收集到的顆粒皆小於  $4.7 \mu\text{m}$ 。在 6 英尺 (1.83 m) 處，幾乎未檢測到大顆粒 (即  $\geq 4.7 \mu\text{m}$ )。在另一篇使用不同氣溶膠採樣器的研究，在 47 例流感患者中，有 38 例 (81%) 的咳嗽氣溶膠中檢測到病毒 RNA，其中大於  $4 \mu\text{m}$  的顆粒佔 35%，而  $4 \mu\text{m}$  或更小的顆粒佔 65%。

在研究呼氣氣溶膠的顆粒粒徑實驗中，發現病原體都是小顆粒 ( $< 5 \mu\text{m}$ )。若經由聚合酶鏈鎖反應 (Polymerase chain reaction, PCR) 的方式鑑定，則可以在呼氣氣溶膠中發現不同病毒跟細菌的病原體，如流感病毒、人類鼻病毒 (human rhinovirus)、

呼吸道融合病毒 (Respiratory syncytial virus, RSV)、巨細胞病毒 (Cytomegalovirus, CMV)、流感嗜血桿菌、綠膿桿菌、大腸桿菌、嗜麥芽窄食單胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*)、金黃色葡萄球菌等。有些人甚至可以同時分離出 A 型流感病毒、嗜肺性退伍軍人桿菌 (*Legionella pneumophila*)、肺炎黴漿菌 (*Mycoplasma pneumoniae*)。捕集哮喘患者的呼氣冷凝物可分離出枝孢菌屬 (*Cladosporium*)、青黴菌 (*penicillium species*)。在肺囊蟲肺炎病人的呼氣冷凝物研究，發現四名重症患者中有兩名 (50%) 和九名暴露於菌落的醫護人員中有兩名 (22%) 所呼出的氣溶膠經 PCR 檢驗呈陽性。

直接測量呼氣氣溶膠的病原體顆粒大小時，可以發現 87% 帶有流感病毒 RNA 的顆粒小於  $1 \mu\text{m}$ 。在 37 名成年人中的 34 名 (92%) 呼氣中檢測到流感病毒 RNA，細顆粒 ( $\leq 5 \mu\text{m}$ ) 的數量是粗顆粒 ( $> 5 \mu\text{m}$ ) 的 8.8 倍 (95% CI 4.1~19.0)。呼吸道病毒可以在咳嗽 (佔參與者的 82%) 和呼氣 (佔參與者的 81%) 中都被檢出。類似的研究發現在咳嗽 (佔參與者的 53%) 和呼氣 (佔參與者的 42%) 中都被檢出相似數量的流感病毒。有兩篇研究則發現呼氣中的流感病毒比咳嗽中的流感病毒所含的顆粒更小。

在結核分枝桿菌方面，有三項研究並未在呼氣冷凝物中發現病原體。在一項針對 16 名需要機械通氣

(mechanical ventilation) 的結核病人的研究中，捕集過濾器呼出空氣進行 PCR 檢測，有 12 名 (75%) 患者陽性。另兩個研究，針對使用口罩的肺結核病人捕集呼出氣溶膠也檢測到結核分枝桿菌。首先，病人配戴帶有採樣膜的 N95 口罩 5 分鐘，並指導結核病人咳嗽，說話和正常呼吸。在所有 15 名參與者中均檢測到了結核分枝桿菌 RNA。另一篇對 78 名結核病人進行更詳細的 24 小時研究中，發現口罩 (86%) 比痰液 (21%) 更易檢測到結核分枝桿菌。

有研究顯示可以從室內空氣中收集到傳染性氣溶膠，這顯示醫護人員暴露的風險。在 78 例水痘患者中用 PCR 檢驗房間內空氣有 64 例 (82%) 可檢出水痘帶狀皰疹病毒 (Varicella-Zoster Virus)；而 13 例帶狀皰疹患者中，有 9 例 (70%) 的房間內空氣中也檢出水痘帶狀皰疹病毒。這顯示了水痘帶狀皰疹可經由空氣傳播。麻疹是另一種極具傳染性的病毒。有一篇研究是在一名麻疹患者的床頭、距離頭部 0.61 公尺和 0.91 公尺 (床尾) 等三個點捕集室內空氣氣溶膠，所收集到的顆粒經 PCR 檢測皆為麻疹 RNA，且皆小於  $4.7 \mu\text{m}$ 。而大於  $4.7 \mu\text{m}$  的顆粒只在床頭被發現；但所有收集到的顆粒樣本培養均無陽性。

一項在南非門診採集室內結核菌的研究中，發現醫療照護人員佩戴個人空氣取樣器時的 PCR 陽性率比靜止採樣時更高 (36% vs 3%)。利用同

樣的方法採檢急診室的環境空氣時可以檢測到流感病毒，而且空氣傳播的病毒顆粒有 50% 為  $4 \mu\text{m}$  或更小。在一家緊急照護診所 (urgent care clinic) 中有 19% 的個人採樣器和 17% 的固定採樣器，PCR 檢測到了 A 型流感。在同一家診所，有 38% 的個人採樣器和 32% 的固定採樣器中檢測到呼吸道融合病毒 RNA。當中有 42% 流感病毒的顆粒和 9% 呼吸道融合病毒的顆粒小於  $4.1 \mu\text{m}$ 。一項較小的研究所收集到的十個樣本中，有五個 (50%) 樣本檢測到 A 型流感病毒 RNA。大多數樣本 (五分之四) 的顆粒大於  $4 \mu\text{m}$  的顆粒，而剩下的那個樣本的顆粒則介於  $1\sim 4 \mu\text{m}$ 。呼吸道融合病毒也有進行與上述流感病毒類似的研究。在普通病房中，從 24 名呼吸道融合病毒的感染嬰幼兒室內空氣裡就有 22 名 (92%) 檢出病毒。而在加護病房 10 名患者附近則全部都有檢出病毒，大多數病毒都小於  $4.7 \mu\text{m}$  的顆粒中。人類鼻病毒 RNA 已從辦公樓的空氣中被分離出來，但未記錄具體的大小範圍。在新加坡的一個兒科病房，28 個空氣樣本中有 8 個 (29%) 透過 PCR 的方式檢測出腺病毒 (Adenovirus)。而在台灣的兩家兒科急診室的空氣樣本則分別有 18% 與 36% 驗出腺病毒。在一家意大利醫院腎臟科病房的五個洗手間中，有 21 個空氣樣本 (77%) 和 78 個表面樣本 (72%) 中也檢測到腺病毒 DNA。在台灣兒科門診的空氣樣本中，有 46%

檢出肺炎黴漿菌 (*M pneumoniae*) 的 DNA。多項研究也顯示，肺囊蟲去氧核糖核酸 (*Pjirovecii* DNA) 可在室內空氣被檢測出來。該 DNA 先從 17 個 (57%) 肺囊蟲肺炎 (*Pneumocystis pneumoniae*) 病人的病房中被檢測出來，但醫院的其他 21 個房間也有 6 個 (29%) 檢測到了 DNA。隨後的一項研究發現，若在患者身旁空氣進行人類肺囊蟲的 DNA 檢測時，在 19 名患者頭部 1 公尺處採集樣本有 15 名 (79.8%) 呈現陽性，而在 12 名患者 8 公尺以外採集的樣本則有 4 名 (33.3%) 陽性。當進行支氣管鏡檢查期間，14 例空氣樣本中有 4 例 (29%) 呈現 DNA 陽性，而 9 例醫護人員中則有 2 例 (22%) 陽性，這支持了肺囊蟲肺炎可在院內傳播。

在 2003 年 SARS-CoV 大流行中，幾乎沒有氣溶膠數據。在多倫多，使用狹縫採樣器進行空氣採樣所得到的十個樣本中有兩個呈現 SARS-CoV 的 PCR 陽性，但進行病毒培養卻都呈現陰性。在另一篇 28 個過濾器樣本的實驗中，PCR 和培養均為陰性。不過回顧分析卻強烈表明，空氣傳播可能發生在香港。在兩間韓國醫院的中東呼吸症候群冠狀病毒感染症 (Middle East respiratory syndrome, MERS) 病房中，有 7 個空氣樣本呈現 MERS-CoV PCR 陽性，且這 7 個樣本在病毒培養後也是陽性。

自 COVID-19 爆發以來，一直存在有 SARS-CoV-2 會不會經由空氣傳

播的問題。與 SARS-CoV 相似，實驗室中所產生的 SARS-CoV-2 氣溶膠在 3 小時內的存活率僅微降低，顯示 SARS-CoV-2 會經由空氣傳播的可能性。迄今為止，還沒有 COVID-19 患者的咳嗽或呼氣氣溶膠樣本的報告，但在中國和美國的醫院空氣中已檢測到 SARS-CoV-2。另一家中國武漢的醫院對表面和空氣採樣後均檢測到病毒，在 40 個加護病房的空氣樣本中有 14 個 (35%) 呈現 PCR 陽性，在普通病房的 16 個空氣樣本中則有兩個 (12.5%)。SARS-CoV-2 似乎有可能通過所有傳播方式傳播：直接接觸 (即人與人) 和間接接觸 (例如，通過污染的物體和氣溶膠)。目前尚不清楚那種模式最常出現。有三個研究中，SARS-CoV-2 的空氣採樣均為陰性，其中兩個研究是在病人數較少且為高流速稀釋通風的房間進行，第三個則是利用效率低的衝擊式吸收瓶採樣，所以樣本較少。在護理之家、合唱團和矯正機構所爆發 COVID-19 的群突發，讓人想起結核病群突發，暗示了傳染途徑可由傳統的空氣傳播和所謂的超級傳播流行病學 (super-spreading epidemiology)。

這些數據顯示，來自人類的傳染性氣溶膠的顆粒大小範圍很廣。沒有證據支持大多數呼吸道感染主要與大顆粒的飛沫傳播有關。實際上，與當前指引相反，小顆粒氣溶膠反而是傳播主要方式。這些小顆粒的飛沫很快乾燥，而且它們的大小可以立即被吸

入體內。在近距離內的傳播方式只有呼吸道飛沫傳播的邏輯是錯誤的，因為小顆粒氣溶膠在患者附近的濃度最高，且隨著距離而消散。流行病學證據顯示，近距離接近結核病人時，罹患結核病的風險愈增加。若與結核病人共睡一張床時，會比其他共處房間的人更容易被感染。同樣地，這些共處房間的人會比另一房間的人風險更高。在一篇有關使用噴霧治療器 (aerosol-generating device) 去清除結核膿瘍 (tuberculous abscess) 所造成的群突發中，發現房間內離結核膿瘍病人最近距離的患者發病率更高。

由於醫療機構中有大量患者，醫療照護人員可能經常接觸高傳染性病人。他們可能還會累積更多的吸入劑量及受感染，儘管尚不清楚這是否與 COVID-19 的發病機轉有關。感染管控措施不僅可能降低感染的可能性，但也能降低吸入菌落量，這在流感與其他疾病的嚴重程度有相關連性。這對於小顆粒氣溶膠可能尤其重要，因為在一項特定領域具有重大影響的研究 (seminal study) 中發現，炭疽桿菌的  $1\ \mu\text{m}$  氣溶膠比  $12\ \mu\text{m}$  的氣溶膠有更高的動物死亡率。

當照護病人時，相關的指引會建議醫護人員佩戴外科口罩、呼吸防護具。英國的一項研究發現，外科口罩可以使惰性氣溶膠的暴露減少兩倍，但是過濾式面罩呼吸防護具 (filtering facepiece respirators) 可以使暴露減

少 100 倍甚至更高。在一項流感氣溶膠的研究中，外科口罩平均減少了 6 倍的暴露；暴露減少的範圍從 1.1 倍到 55 倍，取決於口罩的設計。兩篇隨機試驗的研究並未顯示 N95 口罩比外科口罩在減少呼吸道疾病方面的有更多的好處，還有兩個研究結果顯示呼吸防護具具有防護作用。然而，這些研究並沒有使用呼吸防護具密合度測試 (fit testing) 來量化，而且在相同的 N95 口罩的面板研究中發現，有兩篇研究的失敗率出奇地低 (1.1~2.6%)，另一篇的失敗率為 60%，這表示有呼吸防護具密合度測試存在問題。

過濾式面罩呼吸防護具的有效性，僅取決於其是否可貼合臉部，因為這些呼吸防護具的弱點是漏氣。遺憾的是，對於醫療照護人員穿戴過濾式面罩呼吸防護具進行密合度測試的研究很少，而且當中有很大的差異。也有研究這樣說：「如果呼吸防護具本身的貼合的品質足夠的話，就算不作密合度測試，效果也比戴一個貼合品質差的呼吸防護具卻有作密合度測試來的好。」同樣地，有些外科口罩可以提供良好的防護，但是由於它們沒有經過認證或監管，能不能作為呼吸防護設備，需更多的研究。面罩 (face shields) 可以減少配戴者吸入 96% 直徑為  $8.5\ \mu\text{m}$  的氣溶膠顆粒和減少 97% 過濾式面罩呼吸防護具表面污染，但對於  $3.45\ \mu\text{m}$  的小顆粒氣溶膠的吸入，只能減少 23%。

儘管外科口罩幾乎沒有保護配戴者免受吸入危害，但當患者戴上口罩時對醫護人員卻有保護作用。多重抗藥性結核病人戴外科口罩後可減少 56% 對豚鼠的傳播，而囊狀纖維化病人戴口罩，可以使綠膿桿菌的空氣污染降低 8%。外科口罩可使小顆粒的流感病毒 RNA 量減少了 2.8 倍，大顆粒則減少了 25 倍。戴外科口罩可以有效地將減少季節性冠狀病毒 (seasonal coronaviruses) 的傳播，在大飛沫方面 ( $> 5 \mu\text{m}$ ) 可以從 10 個病人中的 3 個減少到了 11 個中的 0 個 ( $p = 0.09$ )，而小氣溶膠 ( $< 5 \mu\text{m}$ ) 可以從 10 個病人中的 4 個減少到了 11 個中的 0 個 ( $p = 0.04$ )。同樣，外科口罩將流感的飛沫從 23 個病人中的 6 個減少到 27 個病人中的 1 個 ( $p = 0.04$ )。但是，對於小顆粒流感氣溶膠 ( $< 5 \mu\text{m}$ ) 的減少並不明顯。有越來越多的證據顯示，戴口罩可以減少 SARS-CoV-2 在社區和醫療機構中傳播。

氣溶膠可以藉由呼氣或是咳嗽而產生。很顯然地，傳染病的患者每天 24 小時都在呼吸，但是沒有關於日夜節律或是呼氣量的實驗數據。相比之下，咳嗽可能是陣發性和偶發性的。儘管可以測量 24 小時咳嗽的頻率，但它與氣溶膠的產生沒有關係。關於結核病指標個案產生的咳嗽氣溶膠與曝觸的接觸者中新發感染之間的關係只有一項研究。然而，沒有任何研究證明任何呼吸道感染，僅透過大

量的呼吸道飛沫或或污染物傳播。雖然有文獻回顧有提到少數患者具有很強的傳染力，而他們可以是所謂的超級傳播者。所以直到我們有診斷方法可以識別出這群病人前，必須要把所有呼吸道病原體患者視為具有潛在傳染性。

相較以往認知大多數呼吸道感染均是經由大的呼吸道飛沫 (即大於  $5 \mu\text{m}$ ) 來傳播，這篇文獻建議應重新評估感染管制指引，重視小顆粒的病原體在傳染性氣溶膠中的重要地位。醫護人員可以使用一系列不同防護裝備，從外科口罩到過濾式面罩呼吸防護具，再到動力式淨氣呼吸防護具 (power air-purified respirator, PAPR)。儘管在近距離接觸病人時可以戴上這些防護裝備，但是它們仍有許多侷限性，所以需要更多的感控措施來保護醫療工作者，例如更快的診斷、隔離以及疫苗和治療方法的開發。這些研究數據支持辨識 SARS-CoV-2 的氣溶膠傳播 (即傳統的空气傳播)。這可以促進使用定向通風及增加換氣稀釋、使用紫外線殺菌輻射進行空氣消毒等感控措施，這在療養院之類的聚集場所中可能特別有用。實施改進的感染控制措施可以預防醫護人員今後的發病率和死亡率。

**【譯者評】** COVID-19 最常見的症狀為發燒與咳嗽，所以目前 SARS-CoV-2 的傳播途徑為近距離飛沫、直接或間接接觸方式，感染管控方

式仍是以飛沫隔離防護為首要[2]。但是目前有愈來愈多的證據顯示 SARS-CoV-2 也會經由氣溶膠傳播。COVID-19 感染者中有 40~45% 為無症狀，而這些無症狀感染者一樣也會感染其他人[4]，就有可能是呼氣時所產生的氣溶膠所致。

一般人在 2 公尺內所排出的顆粒大小為 60~100  $\mu\text{m}$ ，但透過打噴嚏會將顆粒噴離超過 6 公尺[1]。如果 SARS-CoV-2 主要通過呼吸道飛沫傳播，則佩戴醫用口罩，面罩或與其他人保持 6 公尺的距離足以防止傳播。但是，如果 SARS-CoV-2 可以吸附在長時間懸浮於在空氣中的氣溶膠上則醫用口罩將不足以防護（因為氣溶膠可以穿透並環繞於口罩周圍），面罩也只能提供部分保護（因為面罩和佩戴者面部之間有開放間隙），並且即使相隔 6 公尺的距離也無法保證保護免受懸浮在空氣中的氣溶膠。

目前對 SARS-CoV-2 傳播的研究

仍然有限。沒有完整的實驗數據可以證明或反駁 SARS-CoV-2 是以飛沫或是氣溶膠傳播。這意味著與其他人保持 6 公尺的距離，或是在不可能分開 6 公尺的情況下，應佩戴醫用口罩，並配合手部衛生，環境清潔和改善室內通風，就可減少 SARS-CoV-2 的傳播。

## 參考文獻

1. Kevin PF: Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30323-4
2. 衛生福利部疾病管制署。嚴重特殊傳染性肺炎。疾病介紹。摘自網址 <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/vleOMKqwuEbIMgqaTeXG8A>
3. Michael K, Meghan AB, Chanu R: Airborne Transmission of SARS-CoV-2 Theoretical Considerations and Available Evidence. *The Journal of the American Medical Association* 2020;324:441-2.
4. Oran DP, Topol EJ: Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Annals of Internal Medicine* 2020;M20-3012.