ISSN：1727-3269
DOI：10.6526/ICJ

感染控制雜誌

雙月刊 第31卷 第5期 中華民國110年10月

Infection Control Journal Vol.31 No.5, October, 2021

ICJ

衛生福利部疾病管制署・社團法人台灣感染管制學會

Centers for Disease Control, Taiwan

Infection Control Society of Taiwan

ISSN:1727-3269

本期內容

原著

某準醫學中心血液腫瘤科病房 A 型流感群聚事件處理經驗 ····· 謝宜芳等 ···· 205

台北某醫院醫療照護相關萬古黴素抗藥性屎腸球菌感染之分子流行病學分析 ····· 詹明錦等 ···· 216

綜論

新冠疫苗之施打與皮膚軟組織發炎之鑑別診斷 ···· 陳惇杰 ····· 231

登革熱與肥胖之關係探討 ····· 邱昱堯等 ···· 241

接種新型冠狀病毒肺炎疫苗後常見症狀之照護 ···· 葉家佑等 ···· 246

專欄

環境唑類抗藥煙麴黴的健康一體化 (One Health) 議題 ····· 楊聖永等 ···· 256

國內外新知

使用 Chlorhexidine 漱口水清除 COVID-19 患者的口咽部 SARS-CoV-2 病毒 ····· 263

投稿簡則 ····· 266

編者的話 ····· 267

版權頁 ····· 封底

某準醫學中心血液腫瘤科病房 A 型流感群聚事件處理經驗

謝宜芳[1] 吳良儀[1] 黃玉文[1] 王玉蘭[1] 陳姮筑[1] 鍾春花[1]
李美慧[2] 李繼弘[2] 劉永慶[2] 林文川[1,3]

衛生福利部雙和醫院 (委託臺北醫學大學興建經營) [1]感染管制室 [2]感染科 [3]小兒感染科

2019 年 1 月某準醫學中心血液腫瘤科病房發生了包括病人及醫療工作人員的 A 型流感群聚事件。自 1 月 22 日至 28 日，共計 7 天，確診個案 11 人 (病人 7 名、護理師 4 名)，疑似個案 6 人 (病人)，總計 17 人。臨床表現除了典型的流感症狀外，也有許多非特異性或不典型的症狀，造成診斷與防治上的困難。多項感管措施介入，包括：落實手部衛生和口罩配戴、加強環境清消、強化陪探病管理、改進流感的監測與診斷、住院病人的分流與隔離、流感的治療與預防性投藥等，疫情得以控制且無併發症或死亡。事件之後參考美國感染症醫學會 (IDSA) 2018 年更新的流感指引，修正院內相關防治措施。現今 COVID-19 疫情持續全球延燒，鑒於流感與 COVID-19 部分臨床表現的相似性，更積極有效的流感防治策略，正確診斷，給予適當的治療及感管措施，避免院內感染，成為防治流感及 COVID-19 的重要課題。（**感控雜誌 2021:31:205-215**）

關鍵詞： 流感、群聚、血液腫瘤病房

前　言

流感 (influenza) 是重要的季節性傳染病，每年消耗許多醫療及公衛資源，常引起醫療院所及長照機構的院內感染。臨床上除了典型的流感症狀外，亦有許多非特異性或不典型的症狀，造成診斷與防治上的困難[1-2]。從 2019 年秋冬起，嚴重特殊傳染性肺炎 (Coronavirus Disease-2019,

民國 109 年 9 月 29 日受理
民國 110 年 7 月 16 日修正
民國 110 年 8 月 24 日接受刊載

通訊作者：謝宜芳
通訊地址：新北市中和區中正路291號
連絡電話：(02) 22490088轉1756

DOI: 10.6526/ICJ.202110_31(5).0001

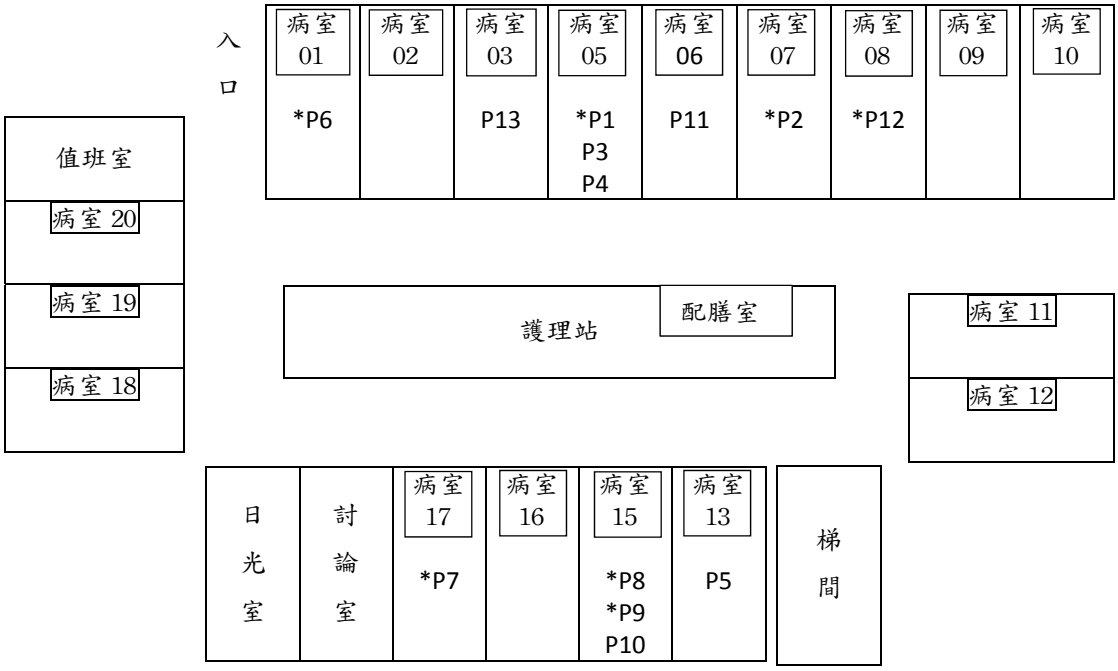
COVID-19) 疫情衝擊全球，許多國家除社區傳染外，院內感染更重創醫院正常運作。然而，流感和 COVID-19 有著一些相似的臨床表現[3]，在現今疫情中，早期發現流感病人，與 COVID-19 做出正確的鑑別診斷，給予適當的治療及感管措施，避免院內感染，成為防治流感及 COVID-19 的重要課題。

2019 年 1 月某準醫學中心血液腫瘤科病房發生病人及醫療工作人員的 A 型流感群聚事件，由感染管制室調查、監測、並展開多項感管措施，疫情於 7 天內得到控制。之後更參考美國感染症學會 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 2018 年更新的流感指引[4]，修正院內的相關措施。本研究分享此事件的經驗，作為處理流感群聚事件，尤其是發生在特殊病房時的參考。

材料與方法

一、背景介紹

本院為北部 1,165 床之準醫學中心，9A 病房為血液腫瘤專科病房，共 18 間病室，總床數 53 床 (圖一)，病人主要來自門診，其次為急診，占床率約 95%。單位醫療人員有護理師 26 位、專科護理師 6 位、血液腫瘤科醫師 7 位、書記 1 位、護佐 1 位、清潔人員 1 位；公共區域包含：日光室、配膳室、討論室與護理站，病人間未有團體交流活動。每日一次由專



圖一　9A 病房病室位置圖及流感群聚的病例分佈 (*P 為確定病例，P 為疑似病例)

責清潔人員以 0.06% 漂白水進行環境清潔消毒。

工作人員每日自我體溫監測，異常則以院內系統通報，感管室及單位主管同步接獲通知並處理；病人體溫依醫囑例行監測。當時訪客探病時間為 10:00~22:00，未限制訪客人數與停留時間，夜間可有一位陪病者。各病室門口與床尾皆提供乾洗手液，並有海報提醒手部衛生，當時未落實探病或陪病者流感症狀的篩檢，病房為半開放空間，訪客進出不易管制。

二、病例定義

本流感群聚事件調查區間自 2019 年 1 月 22 日至 2 月 5 日。流感潛伏期通常為 1~4 天，平均 2 天，自最後一例發生日期 1 月 26 日，加上潛伏期的 2 倍：8 日作為研究區間。病例分為兩類：(一) 確定病例：流感快篩陽性，臨床上有流感典型症狀或不典型症狀。(二) 疑似病例：流感快篩陰性，臨床上有流感典型症狀或不典型症狀但有確定病例接觸史。符合上述定義皆納入分析。

典型流感症狀，參照疾病管制署「類流感通報定義」，需同時符合下列三項條件：(一) 突然發病、有發燒 (耳溫≧ 38℃) 及呼吸道症狀；(二) 具有肌肉酸痛、頭痛、極度倦怠感其中一項症狀者；(三) 需排除單純性流鼻水、扁桃腺炎與支氣管炎[2]。不典型的流感症狀，除了上述條件的部份符合，也包括體溫的下降、行為舉止的改變或原本慢性心肺疾病的惡化等[4]。

流感快篩的施行對象包括：出現典型或不典型流感症狀的住院病人及工作人員、曾與確定病例有密切或長時間接觸者 (如照護確定病例的工作人員、接受 A 流工作人員照顧的病人、與確定病例同病室的其他病人)。個案隔離治療採單人病室或集中照護，確定病例與疑似病例分開。

三、流感檢驗與抗病毒用藥

本院使用的流感快篩試劑為 Clearview®Exact Influenza A & B, ALERE MEDICAL CO. LTD.-CHIBA PLANT。

此事件使用的抗流感病毒藥物為口服 Oseltamivir phosphate。

結　果

一、群聚過程及感染管制措施的施行

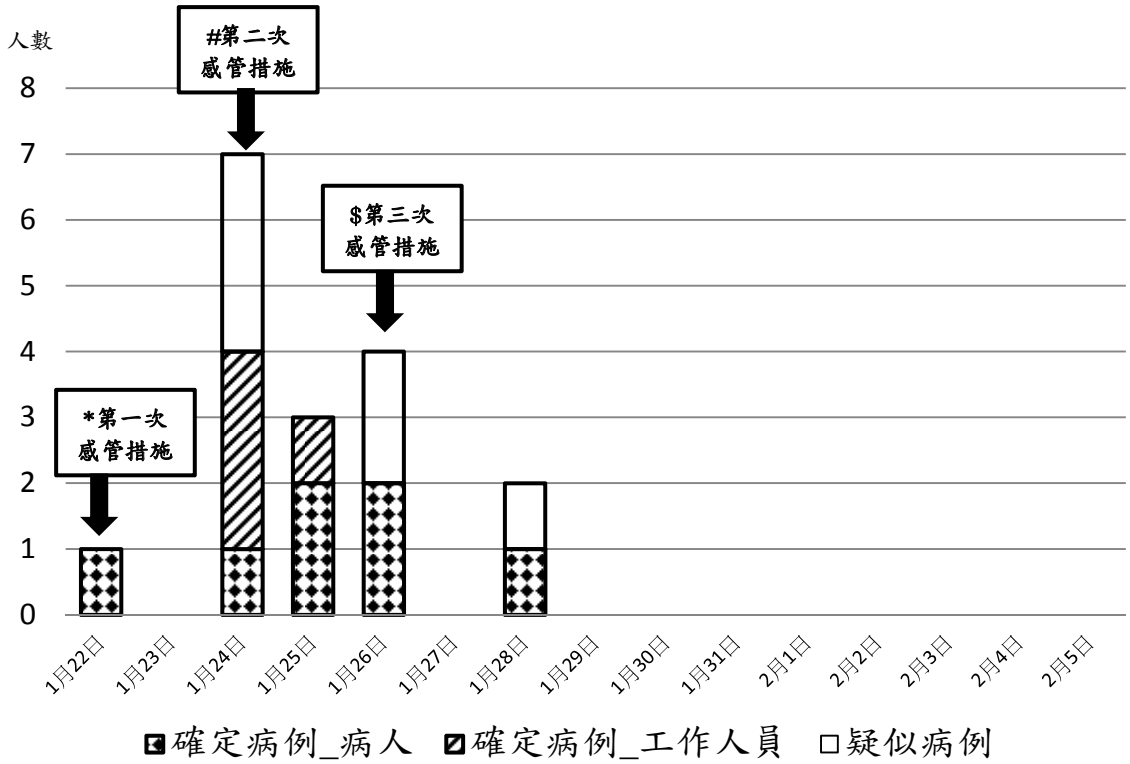
2019 年 1 月 22 日晚上，9A 病房三人病室一位病人 (見表一，病例 P1，病室 05) 高燒，流感快篩 A 流呈陽性，4 小時內便轉至單人病室隔離，並投予抗流感藥物治療。感管師至單位確認相關感管措施：(一) 監測同室病人是否有類流感症狀，此病室暫停收治新病人。(二) 落實工作人員、陪探病者配戴口罩及手部衛生。(三) 全病房主動監測有無類流感或急性呼吸道症狀的新病人出現。(四) 加

表一　9A 病房流感群聚病例資料 (住院病人部份)

病例編號	病例身分	病例分類	快篩日期	快篩結果	發病日期	臨床症狀	原本病室	既有疾病	流感疫苗	備註
P1	住院病人	確定	1/22	A 流	1/22	發燒 39.4℃ 咳嗽	05	膀胱癌	無	外傭咳嗽無發燒、快篩陰性
P2	住院病人	確定	1/24	A 流	1/24	發燒 40.3℃	07	肝癌	無	—
P3	住院病人	疑似	1/24	陰性	1/24	無發燒 咳嗽	05	大腸癌	無	P1 接觸者
P4	住院病人	疑似	1/24	陰性	1/24	發燒 38.1℃	05	胃癌	無	P1 接觸者
P5	住院病人	疑似	1/24	陰性	1/24	發燒 39.5℃ 倦怠	13	嚴重貧血	無	—
P6	住院病人	確定	1/25	A 流	1/25	發燒 39.5℃	01	大腸癌	無	家屬發燒仍陪病、A 流確診
P7	住院病人	確定	1/25	A 流	1/25	發燒 38.8℃	17	淋巴瘤	無	—
P8	住院病人	確定	1/26	A 流	1/26	無發燒 咳嗽	15	淋巴瘤	無	—
P9	住院病人	確定	1/26	A 流	1/26	發燒 39.8℃	15	膽道癌	無	—
P10	住院病人	疑似	1/26	陰性	1/26	發燒 38.3℃ 喘	15	淋巴瘤	無	P6 接觸者
P11	住院病人	疑似	1/26	陰性	1/26	發燒 38.9℃ 倦怠	06	大腸癌	無	—
P12	住院病人	確定	1/28	A 流	1/28	發燒 38.1℃	08	乳癌	無	曾探病家屬發燒、A 流確診
P13	住院病人	疑似	1/28	陰性	1/28	發燒 38.3℃ 痠痛	03	淋巴瘤	無	—

強員工體溫監測及通報。(五) 環境清消頻率由每日一次增為兩次。

於 1 月 24 日上午新增 1 名護理師 A 流確診，該員工無發燒，僅具肌肉痠痛的不典型表現；同日下午再新增 1 名病人及 2 名護理師 A 流確診，以及 3 名快篩陰性的疑似病例 (圖二)。感管室展開全面調查，並召開臨時會議，決議如下：(一) 落實隔離防護措施：工作人員、陪探病者進入病房時，若病人有咳嗽症狀，皆須配戴口罩；落實手部衛生，流感確診及疑似病人皆採飛沫和接觸隔離。(二) 陪、探病的管理：病房門口及護理站張貼陪探病規則、手部衛生海報，且除了原有各床尾、各病室門口的乾洗手液外，於病房大門入口及護理站增設乾洗手液。有類流感或急性呼吸道症狀者，暫停陪、探病，並盡速至急診或門診就醫，建議進行流感



圖二　9A 病房流感群聚病例發生時序圖及感管措施的介入

*** 第一次感管措施：病例及接觸者隔離、落實手部衛生及戴口罩、增加環境清消頻次、加強主動監測。**

 # 第二次感管措施：強化陪探病管理、增設洗手點、加強公共區域環境清消、確定及疑似病例分別隔離、抗病毒藥物預防使用 (病房醫護人員及確定病例接觸者)。

$ 第三次感管措施：病房停止新病人收治、關閉公共空間日光室、抗病毒藥物預防使用 (病房非醫護之工作人員及尚未使用抗病毒藥物之病人)。

快篩。(三) 加強監測與通報：每日監測工作人員及病人有無類流感、急性呼吸道或其他不典型症狀，有症狀即進行流感快篩，並通報院內系統，工作人員落實生病不上班。(四) 加強環境清消：加派人力，清消頻次由每日一次增為早、晚各一次；公共區域 (護理站、討論室及配膳室、日光室) 中午額外增加一次清消。(五) 流感病人採集中照護，依快篩結果分為確定區 (快篩陽性)、疑似區 (快篩陰性、臨床懷疑) 及非流感區。(六) 抗流感病毒治療及預防性投藥：確定及疑似病人給予抗病毒藥物治療，且 1 月 24 日晚上開始預防性投藥。因已有 3 名護理師確診 A 流，單位其他的醫療人員 (醫師、護理師及專科護理師) 預防性投藥；另外確定個案的接觸者 (密切或長時間接觸，如同病室病人、確診工作人員所照護之病人)，皆給予預防性投藥。(七) 通報衛生局流感群聚事件。依照疾管署指示，最初 2 名病人檢體送驗後，證實為 A 型 H1N1 流感。

1 月 25 日至 1 月 26 日，又新增 4 名病人、1 名護理師確診 A 流及 2 名病人疑似 A 流 (圖二)；同時也發現其中 1 名 A 流病人的家屬，數日前發燒仍繼續至病房照顧病人，之後於院外確診 A 流，使得群聚的控制更添變數。1 月 26 日晚上再次召開會議，新增決議如下：(一) 9A 病房停止收治新病人，關閉公共空間日光室。(二) 針對陪病者進行體溫、症狀監控及加強衛教。(三) 全病房尚未使用抗流感藥物的病人及非醫護工作人員 (如書記、清潔人員) 全面投予預防性藥物。

1 月 28 日新增 1 名確診及 1 名疑似病人後，便沒有新個案；同日，疾管署與衛生局也派員實地稽查相關感管措施並給予建議。9A 病房於 1 月 30 日恢復收治新病人 (所有病人及員工皆完成五日預防性投藥)，此次群聚疫情監測至 2 月 5 日結案。

二、群聚相關統計結果

此次血液腫瘤科 9A 病房的 A 型流感群聚事件，自 1 月 22 日至 28 日，共計 7 天；包括：確診病例 11 人 (病人 7 名、護理師 4 名)，疑似病例 6 人 (病人)，總計 17 人，病例的臨床症狀、發病日期、快篩結果等資料見表一和表二。

9A 病房群聚病例分布，病室 05 和 15 病例集中，其他病例分散在各病室，但有相關的趨勢 (圖一)。

指標個案 1 月 22 日發病後，於 1 月 24 日至 26 日間出現群聚感染；介入一連串感管措施後，1 月 28 日出現 2 名病例後，則無新個案 (圖二)。此次群聚除治療性用藥外，預防性投藥共計 77 位 (包含病人 38 人、外傭 1 人、醫師 7 人、護理師 22 人、專科護理師 6 人及書記、護佐、清潔人員各 1 人)，無個案發生併發症或死亡，疫情監測到 2 月 5 日結案。

表二　9A 病房流感群聚個案資料 (病房員工部份)

病例編號	病例身分	病例分類	快篩日期	快篩結果	發病日期	臨床症狀	流感疫苗	備註
H1	護理師	確定	1/24	A 流	1/23	無發燒 肌肉痠痛	無	1/18~1/22 照護 P1
H2	護理師	確定	1/24	A 流	1/23	發燒 39.0℃	無	1/22 照護 P1
H3	護理師	確定	1/24	A 流	1/23	無發燒 咳嗽	有	1/22 照護 P1
H4	護理師	確定	1/25	A 流	1/24	發燒 39.0℃	無	—

討　論

季節性流感是週期性流行、由 A 型 (H1N1 與 H3N2) 或 B 型流感病毒引起的急性呼吸道疾病，每年 11 月至隔年 3 月為高峰，藉由飛沫及接觸傳染，典型症狀包含：發燒、頭痛、肌肉酸痛、極度倦怠、及呼吸道症狀，通常在一週內康復[1-2]。有些病人，特別是免疫不全者 (如接受化學療法或免疫抑制藥物)，可能表現非典型症狀，且有慢性疾病、免疫不全的病人易引發嚴重併發症甚至死亡。流感潛伏期約 1~4 天，成人於發病前 24~48 小時便可能散播病毒，可傳染期至症狀 3~5 天；免疫不全者儘管接受抗病毒治療，排出病毒的時間仍比一般人長，甚至數週，不僅增加傳播風險，亦增加產生抗藥性病毒的機會[1,4-6]。

藉由此次群聚事件重新檢視院內流感防治措施，搜尋國內外文獻後，以 IDSA 2018 年更新版流感指引[4]為主要參考資料，制定感管新規範。診斷上，因為病毒培養及血清抗體檢測不夠即時，所以傳統以流感快速篩檢作為診斷工具。然而，其敏感性較低，偽陰性常成為臨床困擾；這次群聚中的「疑似病例」，也可能是偽陰性的結果。近年流感分子生物學核酸檢測診斷法 (分生法) 大大提高了準確率，依 IDSA 指引，所有住院疑似流感者應使用高靈敏度和特異性的分生法取代快篩檢測，尤其在併發症之風險族群[4,7-8]。然而分生法在國內醫療院所較不普及，檢查時間比快篩長 (可能要數個工作小時)，且許多醫院只能在平日及白天執行，限制了臨床用途，所以過往以快篩作為第一線診斷工具，院內的分生檢驗 (ID NOW™ INFLUENZA A & B 2, Abbott) 當成第二線使用。此事件後

與實驗診斷部門討論，加快檢查流程外，積極在院內推廣分生檢驗法。

在流感檢測對象上，傳統以出現典型症狀者為主。此次群聚中可見無典型症狀但快篩陽性的病例，因為無進一步的分生法或培養，無法完全排除偽陽性，但考慮流行病學高度相關性，是真正病例的機會極大。臨床上流感病人以非典型症狀呈現，尤其免疫功能低下者，容易造成治療延遲及感染管制的漏洞[4,6]。依 IDSA 指引[4]，流感季節中所有住院病人，符合下列條件應檢驗：(一) 不論有無發燒，入院時有急性呼吸道疾病 (包括肺炎)。(二) 入院時慢性心肺疾病急性惡化。(三) 不論有無發燒，入院時免疫功能低下或流感併發症危險族群出現急性呼吸道症狀。(四) 不論有無發燒，已住院中病人出現急性呼吸道症狀或不明原因呼吸窘迫。

為了減少流感群聚，參考國內外指引，並配合醫療環境現況，院內調整流感診斷及床位安排等相關感管措施，在流感流行期間，修正後的感管措施包含：(一) 預入院病人若有急性呼吸道症狀，不論有無發燒，皆進行流感篩檢 (快篩或分生法)；住院中病人或工作人員若出現新的呼吸道症狀也比照辦理。預入院病人的檢查結果儘可能於入住病房前得知，利於床位安排。(二) 指定數個病房的固定病室為流感收治床位，採集中收治。(三) 快篩陰性，若臨床仍高度懷疑或其診斷對後續治療有影響者，必要時可以分生法再次確認。(四) 情況緊急或病況嚴重之特殊病人，考量時效且避免偽陰性，可同時執行快篩及分生法，採檢後即先給予相對應的治療及感染管制措施。

此群聚中使用抗流感藥物作為治療及曝露後的預防，疫情控制方面初期效果不儘理想。根據 IDSA 指引[4]，若病房 72 小時內有兩名經實驗室確定的個案出現，便要進行群聚的介入措施，包含抗流感藥物的預防性使用。對於疑似病例不需等檢驗結果，可直接給予抗流感藥物治療。不論有無施打疫苗，所有具接觸史的病人建議投予預防性抗流感藥物 (即使臨床上不懷疑、檢驗結果陰性)。第二例病人出現時 (1 月 24 日)，除確定及疑似個案立即給予藥物治療外，針對所有陽性個案接觸者及病房醫護人員給予預防性用藥；因後續仍有新病例，且考慮病房中病人的免疫狀況，兩天後 (1 月 26 日) 給予無接觸史的病人及非醫護的工作人員全面性預防性用藥，才將此群聚控制 (圖二)。

對照病例分布，病室 05 和 15 的病例較多。病室 05 是指標個案所在病室，指標個案發病後初步介入的感管措施，來不及防止同病室其他病人的感染；而病室 15 的病人，非第一批發病個案 (1 月 24 日) 之接觸者，故不在第一批預防性用藥的名單上，可能也是造成病例較多之因。比對 IDSA 流感指引[4]，群聚發生時應更

早期、更積極，且全面的投予預防性用藥，應能更有效控制疫情。日後對於非典型表現或快篩陰性的病人及其接觸者，建議採更嚴謹的方式處理，例如：再次使用分生法確認診斷、群聚事件中提早直接用藥等；另外針對特殊病房，需考慮更早施行全病房的預防性用藥。

疫苗注射是流感防治重要的一環[1-2,4]，這次群聚病例僅有一名施打流感疫苗，更凸顯其重要。根據文獻報告，流感季節中院內醫療人員常有無症狀或輕微症狀的感染[9]，而醫療人員染病增加院內感染的風險；群聚中連續病室的感染病例，也可能是經由受感染的工作人員所傳播。當時全院工作人員，含外包單位 (如清潔、傳送等)，平均疫苗施打率約七至八成，但 9A 病房接種率 (含醫師、護理師、行政及外包人員) 僅 43% (18/42)；積極鼓勵員工施打疫苗，進一步提升施打率，將有助於避免群聚之發生。至於病人的流感疫苗，施打率普遍偏低，鼓勵病人施打疫苗 (尤其是高風險族群)，也是今後努力的方向。

關於感管措施中的手部衛生，病房原本在各病床的床尾及各病室的門口皆裝設乾洗手液，此次事件於病房大門入口及護理站增設乾洗手液，便於訪客或工作人員於進入病房大環境前便能施行手部衛生，進一步減少環境的汙染。

現今 COVID-19 疫情持續全球延燒，COVID-19 和流感的病原不同，但臨床上有相似之處：(一) 疾病表現：都會引起呼吸道疾病，從無症狀、輕症到重症、死亡都可能。(二) 傳播方式：都會因接觸 (直接或間接) 或飛沫傳染。二者相異在於：(一) 傳播速度：流感潛伏期較短，約 1~4 天，COVID-19 約 2~14 天；流感個案間隔時間 (serial interval) 較短，約 3 天，COVID-19 約 5~6 天。(二) COVID-19 整體傳染力及致死率較高。(三) 臨床病程：流感症狀高峰在前 3~7 天，COVID-19 症狀高峰在第 2~3 周。(四) 治療之抗病毒藥物不同。(五) 感管措施不同：COVID-19 採用更嚴格的感管措施及接觸者追蹤，如：更高規格的個人防護裝備 (如 N-95 口罩、防護面罩等) 及更嚴格、廣泛的接觸者疫調與隔離[2-3,10]。在 COVID-19 疫情期間，早期、快速、正確的診斷流感及 COVID-19 更顯得重要。另有報告指出，流感及 COVID-19 有合併感染的機會[11-12]，這是臨床和感管都需密切關注的議題。

COVID-19 疫情前，醫院對於病房陪、探病的管理較為寬鬆；群聚中病例 P6 的陪病家屬，發燒後仍至醫院照護病人，之後確診 A 流。此家屬可能是指標個案 P1 外另一個潛在感染源。另外 P12 的家人，在病例發病後前來探病，結果返家後發燒，並確診A流。此次群聚在較嚴格的陪探病管理下得以控制，包括：減少不

必要的陪探病、陪病者和病人同時需每日監測體溫及症狀，以及加強洗手和配戴口罩等。這些感管措施，也是 COVID-19 疫情時的規範[10]，更顯出陪、探病管理的落實對於各種傳染病的群聚預防十分重要。

結　語

本研究分享了血液腫瘤科病房流感群聚事件的處理經驗，藉由相關感管措施的介入，包括：病人、陪病者、工作人員的主動症狀監測及積極流感檢測、手部衛生和口罩配戴的加強、病房內確定及疑似個案的分流收置、環境清消的加強、和陪探病管理的落實、以及治療和預防性抗流感藥物的使用等，成功控制此次事件，沒有個案產生併發症或死亡，也藉此事件調整本院院內流感相關的感染管制措施。在 COVID-19 疫情持續延燒的環境下，更積極有效的流感防治策略，對流感及 COVID-19 的預防及疫情控制皆十分重要。

參考文獻

1. Paules C, Subbarao K: Influenza. Lancet 2017;390:697-708.
2. 衛生福利部疾病管制署 (2020，11 月)。季節性流感防治工作手冊。摘自 https://www.cdc.gov.tw/File/Get/azCYLkjhtBfy4OIIcRMPrg。
3. Daniel AS, Amy CS, Sanjat K: Influenza in the COVID-19 Era. JAMA Intern Med 2020;324:1342-3.
4. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. Clin Infect Dis 2019;68:1-47.
5. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Elsevier Inc 2019:2143-68.
6. Memoli MJ, Athota R, Reed S, et al: The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. Clin Infect Dis 2014;58:214-24.
7. Centers for Disease Control and Prevention (2019, February 4). Rapid diagnostic testing for influenza: Information for clinical laboratory directors. Available https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidlab.htm
8. Centers for Disease Control and Prevention (2020, August 31). Overview of influenza testing methods. Available https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/overview-testing-methods.htm
9. Bénet T, Amour S, Valette M, et al: Incidence of asymptomatic and symptomatic influenza among healthcare workers: a multicenter prospective cohort study. Clin Infect Dis 2021;72:311-8.
10. 衛生福利部疾病管制署 (2021 年 6 月 14 日)：醫療機構因應 COVID-19 感染管制措施指引。摘自 https://www.cdc.gov.tw/File/Get/T8-KVqdAJeOXM29Azocqcw。
11. Lai CC, Wang CY, Hsueh PR: Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? Journal of Microbiol Immunol and Infect 2020;53:505-12.
12. Wu X, Cai Y, Huang X, et al: Co-infection with SARS-CoV-2 and influenza A virus in patient with pneumonia, China. Emerging Infect Dis 2020;26:1324-6.

Management of an influenza A outbreak in a hematology and oncology ward of a quasi-medical center in north Taiwan

Yi-Fang Hsieh[1], Liang-Yi Wu[1], Yu-Wen Huang[1], Yu-Lan Wang[1], Heng-Chu Chen[1], Chun-hua Chung[1], Mei-Huei Li[2], Ji-Hung Li[2], Yong-Ching Liu[2], Wen-Chuan Lin[1,3]

[1]Infection Control Office,

[2]Division of infectious Diseases, Department of Medicine,

[3]Division of Pediatric Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Taipei Medical University-Shuang Ho Hospital, New Taipei, Taiwan

An influenza A outbreak occurred in the hematology and oncology ward of a quasi-medical center in north Taiwan in January 2019. This outbreak included 17 cases, comprising 11 confirmed cases (seven patients and four nurses) and six suspected cases between January 22 and January 28, 2019. The clinical presentation included typical, atypical, and non-specific symptoms and signs; therefore, the disease diagnosis and prevention were difficult. Several infection control measures, including hand hygiene, the use of masks, environmental disinfection, management of visitors and caregivers, improvement of investigation and diagnosis, and patient isolation and cohort, were implemented. The outbreak was controlled without complications and death, and the influenza infection control program was implemented according to the prevailing situation and IDSA 2018 guidelines. During the COVID-19 epidemic, execution of active and effective influenza prevention programs are critical to avoid outbreaks.

Key words: influenza, outbreak, Hematology and Oncology ward

台北某醫院醫療照護相關萬古黴素抗藥性屎腸球菌感染之分子流行病學分析

詹明錦[1,2]　許松等[3]　林永崇[3,4]　方啟泰[2,5,6*]

[1]佛教慈濟醫療財團法人臺北慈濟醫院　感染管制中心
[2]國立台灣大學　公共衛生學院流行病學與預防醫學研究所
[3]國防醫學院三軍總醫院　感染管制室　[4]內科部感染暨熱帶醫學科
[5]衛生福利部暨國立台灣大學傳染病防治研究及教育中心
[6]國立台灣大學醫學院附設醫院　內科部感染科

Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) 於 1995 年首次在台灣被發現。近年 VRE 醫療照護相關感染逐漸增多，但流行病學研究仍然相當缺乏，迄今仍未能研擬出有效防治對策。先前國內研究聚焦在 VRE 院內血流感染，尚未對所有類型 VRE 醫療照護相關感染進行完整分析。本研究擬對台北某醫院之萬古黴素抗藥性屎腸球菌 (vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, VREfm) 醫療照護相關感染病例進行分子流行病學分析。收集 2014~2017 年間醫療照護相關感染 VREfm 病人臨床資料及 VREfm 菌株。以脈衝式電泳 (pulsed-field gel electrophoresis, PFGE) 分析菌株同源性，同時以聚合酶鏈反應 (polymerase chain reaction, PCR) 方式檢測抗藥性基因 *van A*、*van B*、*van C* 及毒性基因 *esp* (enterococcal surface protein gene)、*acm* (collagen adhesion gene)、*hyl* (hyaluronidase gene) 等。總共收集 54 位病例，包括：泌尿道感染 43 例 (79.6%)，血流感染 8 例 (14.8%) 及其他部位感染 3 例 (5.6%)。所有菌株的 vancomycin 最低抑菌濃度均大於 32 mg/L，對 linezolid 感受性則達 100%。PFGE 顯示部分菌株為同源，具完全相同 PFGE 型別。抗藥基因檢測顯示所有菌株皆具有 *van A*(+)，另高比例菌株同時帶有毒性基因：88.9% *esp* gene(+)、13.0% *hyl* gene(+)、100% *acm* gene(+)。分子證據顯示 VREfm 醫療照護相關感染存在兩種模式：直接院內傳播及多源來源。後者可能與大量使用 glycopeptide 類抗生素造成的選擇壓力有關，但這需要進一步探究其相關性。（**感控雜誌**

民國 110 年 7 月 15 日受理
民國 110 年 8 月 10 日修正
民國 110 年 8 月 24 日接受刊載

通訊作者：方啟泰
通訊地址：台北市中正區徐州路17號535室
連絡電話：(02) 3366-8035

DOI: 10.6526/ICJ.202110_31(5).0002

2021:31:216-230）

關鍵詞： 醫療照護相關感染、抗藥性細菌、抗生素使用

前　言

自 1986 年萬古黴素抗藥性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci, VRE) 被發現後[1,2]，VRE 已成為最重要的抗藥性菌種之一。由於傳播快速、治療方式有限且具高致病力及高死亡率的特性[3]，VRE 已成為全世界造成醫療照護相關感染最重要的菌株之一[4]。雖然 VRE 於 1995 年首次在台灣被發現，但不到 7 年的時間院內 VRE 的感染已上升到 8%，而加護病房 (Intensive Care Unit, ICU) 的感染更高至 10% [5]，在目前尚無適當的藥物徹底消除 VRE 的情況下，感染管制措施是降低 VRE 移生及感染的重要方式，台大醫院曾針對 VRE 感染管制措施的介入與否進行評估，發現若有執行 VRE 嚴格的感染管制措施時，VRE 盛行率較低 (出院每千人 0.03~0.09 次)，而 2001 年後 VRE 感染管制措施放寬時，VRE 盛行率大幅增加[6]。依據台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統 (Taiwan Healthcare associated infection and Antimicrobial resistance Surveillance, THAS) 資料顯示，全台灣醫學中心加護病房 *Enterococci* 院內感染個案對 vancomycin 類抗生素具抗藥性之比例由 2007 年的 12.4% 增加至 2018 年的 44.5%，區域醫院則由 8.1% 增加至 42.4% [7]，醫學中心加護病房萬古黴素抗藥性屎腸球菌 (vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, VREfm) 之比例由 2007 年的 33.9% 增加至 2020 年的 44.8%，區域醫院則由 21.2% 增加至 44.9% [7]。

VRE 有 9 種表現型，*van A*、*van B*、*van C*、*van D*、*van E*、*van G*、*van L*、*van M*、*van N*，其中 *van A*、*van B* 為最常見的表現型[8-13]，*van A* 也是最常導致院內感染的基因型別；*van A* 基因位於細菌質體基因跳躍子 (transposon) Tn1546 上，可轉錄一個合成酶 (ligase) 產生較低鍵結性之胜肽鏈，影響 glycopeptide 類抗生素 (vancomycin、teicoplanin) 對於肽聚醣生成時之抑制效果，故對於此二種抗生素具有高度抗藥性，且和 VREfm 的致病最相關。另一常見表現型 *van B* 基因位於細菌質體基因跳躍子 Tn1547 上，作用機轉和 *van A* 基因類似，但對於上述二種抗生素抗性較 *van A* 低[8]。在這九種表現型中，除 *van C* 外，其他八種表

現型皆為獲得性抗藥基因 (acquired resistance)。*van C* 為內生性抗藥基因 (intrinsic resistance)，出現於 *E gallinarum* 及 *E. casseliflavus* 中，對於 vancomycin 具有低度抗性；*van E*、*van G* 及 *van L* 較少見，目前僅於 *E. faecalis* 中出現，*van N* 則僅出現於特定 *E. faecium* 菌株中，對於 vancomycin 皆為低度抗性[8]。雖然現今對於 vancomycin 的抗藥原因已研究十分透徹，但對於 VREfm 的致病原因仍不清楚[9]。

大部分的 VREfm 皆帶有致病因子如 *esp* (enterococcal surface protein)、*acm* (collagen adhesion)、*hyl* (hyaluronidase)，但上述三種因子的致病功能仍不清楚；*esp* 為腸球菌表面蛋白，研究指出 *esp* 和表面附著相關，使細菌更容易進行上皮貼附及形成生物膜，增加細菌群集形成[10,11]，早期研究發現 *esp* 是造成 *E. faecalis* 出現在尿道並形成生物膜之原因，近年來則發現 *esp* 大量出現於院內環境或病人尿液中採集之 *E. faecium* 中[10]，現已將 VRE 是否帶有 *esp* 基因視為其具有高度傳染性的指標[12]。*acm* 基因所轉錄之 ACM 蛋白為可和膠原蛋白結合之黏附蛋白 (adhesion)，為目前發現 *E. faecium* 上唯一的黏附蛋白[11,13]，其 C 端並具有強化肽聚醣之功能[13]；也有研究指出，*acm* 在 VREfm 中的表現多於在 VSEfm 中[14]。*hyl* 基因位於細菌質體上，其轉錄出的 HYL 蛋白目前推測為一種醣水解酶 (glycosyl hydrolase)，使細菌容易於腸道群集並從腹膜侵入[15]。

VRE 的危險因子可分為病人因素及環境因素[16]，病人因素包括抗生素使用[17-21]、疾病種類 (例如腎衰竭病人使用血液透析) [22,23]、住院日數[18,23-25]或接觸醫療機構設備環境表面；環境因素包括：機構中 VRE 盛行率及傳染力等。抗生素使用是 VRE 的主要危險因子，常見之抗生素為廣效型 cephalosporins 及 vancomycin [17,21,24]。病人若有慢性肝病或接受器官移植則有較高機率感染 VRE [18]；有研究指出 VRE 發生機率為 21.9/1,000 住院人日數[26]，每多住加護中心一天，感染 VRE 之機率高 1.03 倍，也就是加護中心住越久，則感染 VRE 機率越高[18,23,27]。近年 VRE 院內感染逐漸增多，但流行病學研究仍然相當缺乏，迄今仍未能研擬出有效防治對策。先前國內研究聚焦在院內血流感染[28]，尚未對 VRE 院內感染進行完整呈現及分析。

本研究收集某醫院得到 *E. faecium* 醫療照護相關感染且對 vancomycin 呈現抗藥性病人，進一步分析這些病人醫療照護相關感染之危險因子，更透過分子生物學方式分析對 vancomycin 呈現抗藥性 *E. faecium* 細菌之表現型特性與抗藥性基因及 *esp*、*acm*、*hyl* 等致病因子分布情形，同時以脈衝式電泳 (pulsed-

field gel electrophoresis, PFGE) 進行分析以了解菌株之間的相關性。

材料與方法

一、菌株與病例資料收集

本研究收集 2014 年起收集醫療照護相關感染 VREfm 的病人，透過感染管制護理師依據衛生福利部疾病管制署 2009 年醫療照護相關感染定義[29]，判斷病人符合收案定義後，將收集到的 VREfm 菌株先保存於 -80℃冷凍冰箱，同時收集病人的臨床資料包含：性別、年齡、潛在疾病 (underlying disease)、侵入性醫療處置 (invasive procedure)、感染部位及抗生素使用種類 (antibiotics usage)。

二、菌種確認及抗生素感受性檢測

將收集之菌株從 -80℃冷凍冰箱接種至 BAP agar，於 35℃溫箱培養 18 小時，然後以 MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) 作菌株確認，並依據美國國家臨床檢驗標準委員會 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 標準建議進行抗生素最低抑菌濃度 (MIC) 檢測，檢測抗生素包括 vancomycin、linezolid、penicillin G、erythromycin、tetracycline、teicoplanin、gentamicin-high-level 共七種。

三、脈衝式電泳 (pulsed-field gel electrophoresis, PFGE) 分析

1. PFGE 樣品製備

依據 PFGE 標準操作方法進行菌體之包埋、酵素處理及清洗，其過程簡述如下：第一天挑取單一菌落接種於 BAP 培養基於 37℃溫箱培養 16~18 小時；第二天以棉棒刮取菌體，於 cell suspension buffer (100 mM Tris-HCl, 100 mM EDTA, pH 8.0) 中做成懸浮液，取 300 μl 菌液至 1.5 ml 微量離心管，加 10 μl lysozyme (25 mg/ml) 和 5 μl lysostaphin (2 mg/ml) 混合均勻後，放置 37℃，1 小時反應，以幫助破菌。加入 300 μl 已回溫至 56℃的 1% SeaKem® Gold agarose/1% SDS，快速以微量吸管混均勻後注入模具中，放置於室溫 15 min 或 4℃ 5 min 使充份凝固，再將膠體自模具中推入 5 ml cell lysis buffer (50 mM Tris-HCl; 50 mM EDTA, pH 8.0; 1% N-lauroyl-sarcosine 含 5 μl lysozyme (25 mg/ml) 和 15 μl lysostaphin (2 mg/ml) 及 20 μl proteinase K (20 mg/ml)，置於 56℃水浴器振盪 4 小時；膠體經酵素處理後，加 15 ml 預熱至 56℃的 ddH2O，置水浴器振盪 15 分鐘，重覆 ddH2O 清洗兩次，再以 15 ml 預熱至 56℃的 TE buffer (10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, pH 8.0) 清洗四次，膠體最後保存於 5 ml 的 TE buffer 中，置於 4℃冷藏，以供 PFGE 電泳分析使用。

2. PFGE電泳分析 (PFGE

Analysis)

以刀片切取約 2-mm 寬含 chromosome DNA 的膠薄片 (slice)，膠薄片先置入 200 μl 的指定之限制酶 (SmaI) 緩衝液，室溫下放置 5 分鐘，以微量吸管吸出緩衝液，再注入 200 μl 含 30U 限制酶之緩衝液，置於 25℃下放置 4 小時後，將膠薄片取出，用吸水紙儘量吸乾附著於膠薄片之緩衝液，再將膠薄片依序平貼於孔梳 (comb) 上，以 SmaI 切割之 Lambda Ladder PFGE Marker (reference size markers)，之後將孔梳放置於鑄膠台上，倒入融化回溫至 56℃的 1 % SeaKem® Gold agarose，放置室溫 20~30 分鐘，待 agar 凝固後，即可進行電泳。把電泳膠體 PFGE 電泳使用 Bio-Rad CHEF Mapper 脈衝式電泳儀 (Bio-Rad Laboratories Inc.)，確認冷卻系統已降溫到 14℃，將固定撐膠板用框圈上的突筍對準電泳槽中的凹洞插入定位後，放到框圈內，設定電泳條件如下：Switch time 5 秒~40 秒、angle 120°、Voltage gradient 6 volts/cm、14℃、17 小時，完成跑膠後，膠片以 15 μl ethidium bromide (10 mg/ml)染色 40 min，再以 ddH_2O 退染，DNA 圖譜影像再以數位影像處理系統 AlphaEase™ (Alpha Innotech Corporation, San Leandro, CA) 拍照貯存成數位檔案，以供後續比對分析。

3. 脈衝式電泳法圖譜分析 (Interpretation of PFGE Patterns)

菌株間任何一 DNA 片斷的差異皆可能具有流行病學上的意義，菌株 PFGE 圖譜只要與既有之圖譜存有一 DNA 片斷的差異，即視為不同的 PFGE 圖譜，給與 PFGE 圖譜編號。有關判讀標準與菌株間相關性之綜合判定依 Tenover 所發表之 PFGE 判定準則判定之。

4. 電腦輔助式電泳帶模式分析 (Banding pattern Analysis and Dendrogram Construction by Computer-aided Method)

脈衝場電泳法產出之電泳帶模式以電腦軟體 AlphaEaseTM (Applied Math, Kortrijk, Belgium) 數位化後以 Tiff 檔儲存，電泳帶模式隨後可利用 BioNumerics software (Applied Math, Kortrijk, Belgium) 進行菌株間相似度之分析與比對。以 Jaccard-complete linkage 法將欲分析菌株群組化 (clustering)，並以樹狀圖 (dendrogram) 呈現。

四、抗藥性與毒性基因檢測

以 PCR 方式檢測 *van A*、*van B*、*van C*、*esp*、*hyl*、*acm* 基因，以期了解所收集之 VREfm 抗藥性的基因分布情形。各基因複製片段大小及引子如後述：*van A* (5'-CAT GAA TAG AAT AAA AGT TGC AAT A-3'、5'-CCC CTT TAA CGC TAA TAC GAT CAA-3') 1,030 bp [30]、*van B* (5'-GTG ACA AAC CGG AGG CGA GGA-3'、5'-CCG CCA TCC TCC

TGC AAA AAA-3’) 433 bp、*van C* (5’-GAA AGA CAA CAG GAA GAC CGC-3’、5’-ATC GCA TCA CAA GCA CCA ATC-3’) 796 bp；*esp* [12] (5’-GGA ACG CCT TGG TAT G-3’、5’-CCG CTT TTG GTG ATT C-3’) 800 bp；*hyl* [31] (5’-ACA GAA GAG CTG CAG GAA ATG-3’、5’-GAC TGA CGT CCA AGT TTC CAA-3’) 276 bp；*acm* [13] (5’-GAT TTT TGA GAG ATG ATA TAG TAG-3’)。

結　果

總計收集 54 株符合醫療照護相關感染之 vancomycin resistant *Enterococcus faecium* (VREfm)，其中罹患醫療照護相關泌尿道感染病人有 43 例 (79.6%)，醫療照護相關血流感染病人有 8 例 (14.8%)，其他感染者 3 例 (5.6%)。所有菌株對 penicillin 均呈抗藥性，對於 vancomycin 之抗藥性濃度檢測均大於 32 mg/L，對於 teicoplanin 抗藥性比例為 75.9%，對於 gentamicin 之抗藥性比例為 53.7%，對於 tetracycline 抗藥性比例為 90.7%，對於 linzolid 則無抗藥性菌株檢測出 。

分析每位 VREfm 病人感染前是否使用抗生素，分別為 cefepime 有 26 例，佔 48.1%；tapimycin 有 18 例，佔 33.4%；teicoplanin 有 14 例，佔 25.9%；ceftazidime 有 13 例，佔 24%；ampicillin 有 12 例，佔 22.2%；vancomycin 有 10 例，佔 18.5%；levofloxacin 有 9 例，佔 16.6%；linezolid 有 5 例，佔 9.3%；ciprofloxacin、meropenem 及 cefpirome 各有 4 例，佔 7.4%；piperacillin/tazobactam 有 2 例，佔 3.7%；tigecycline 有 1 例，佔 1.8%。從侵入性醫療處置措施統計分析，分別為置放 Foley catheter 有 43 例，佔 79.6%；endotracheal 及 respirator 各有 38 例，佔 70.3%；Arterial line 有 37 例，佔 68.5%；Central venous catheterization (CVC) 有 35 例，佔 64.8%；Peripheral IV 有 28 例，佔 51.8%；Hemodialysis (perm/double lumen) 有 21 例，佔 38.8%；Drainage catheter 有 18 例，佔 33.3%；Tracheostomy 有 16 例，佔 29.6%；Swan-Ganz 有 7 例，佔 12.9%；Total parenteral nutrition (TPN) 有 4 例，佔 7.4%；Hemodialysis (A-V fistula/graft) 及 Long term IV 各有 2 例，佔 3.7%。從病人潛在因子來分析，有糖尿病(Diabetes mellitus, DM) 22 例，佔 40.7%；腫瘤 (Solid tumor) 有 15 例，佔 27.7%；腦血管意外 (Cerebrovascular Accident, CVA) 有 14 例，佔 25.9%；類固醇 (steroid) 有 13 例，佔 24%；長期臥床 (Long term bedridden) 有 8 例，佔 14.8%；昏迷 (Coma) 有 6 例，佔 11.1%；尿毒症 (Uremia) 有 5 例，佔 9.3%；肝硬化 (cirrhosis of liver)、化療/放射線療法 (Chemotherapy/Radiotherapy)

及植入物 (Implant) 各有 2 例，佔 3.7%；血液疾病 (hematologic disorders)、慢性阻塞性肺病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 及系統性紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus, SLE) 各有 1 例，佔 1.9% (表二)。

PFGE 對所收集醫療照護相關感染 VREfm 進行分析結果，如圖一，菌株編號 S14、S18、S24、S29、S32、S34、S37、S39、S50、S53 與 S8 在圖譜上可見具有 100% 相同度，另外 100% 相同度的族群為編號 S10 及編號 S27，除此之外其餘醫療照護相關 VREfm 菌株顯示並不相同。*van A* 有 54 例佔 100%，*van B* 及 *van C* 則無檢出。*esp* 有 48 例佔 88.8%；*hyl* 有 7 例佔 12.9%；*acm* 有 54 例佔 100%，如表一。進一步分析 PFGE 100% 相同度之菌株也均檢測出 *vanA*、*esp* 及 *acm*，但是均未檢測出 *hyl*。

討　論

研究結果發現所有收集的 VREfm 菌株都含有 *van A* 基因，且具有多重抗藥性，對於 vancomycin 之抗藥性濃度檢測皆大於 32 mg/L，而依據抗生素感受性統計結果顯示 linezolid 現在是用於感染 VREfm 的患者的首選藥物，此結果與過去一篇台灣的研究報導是一致性[28]。

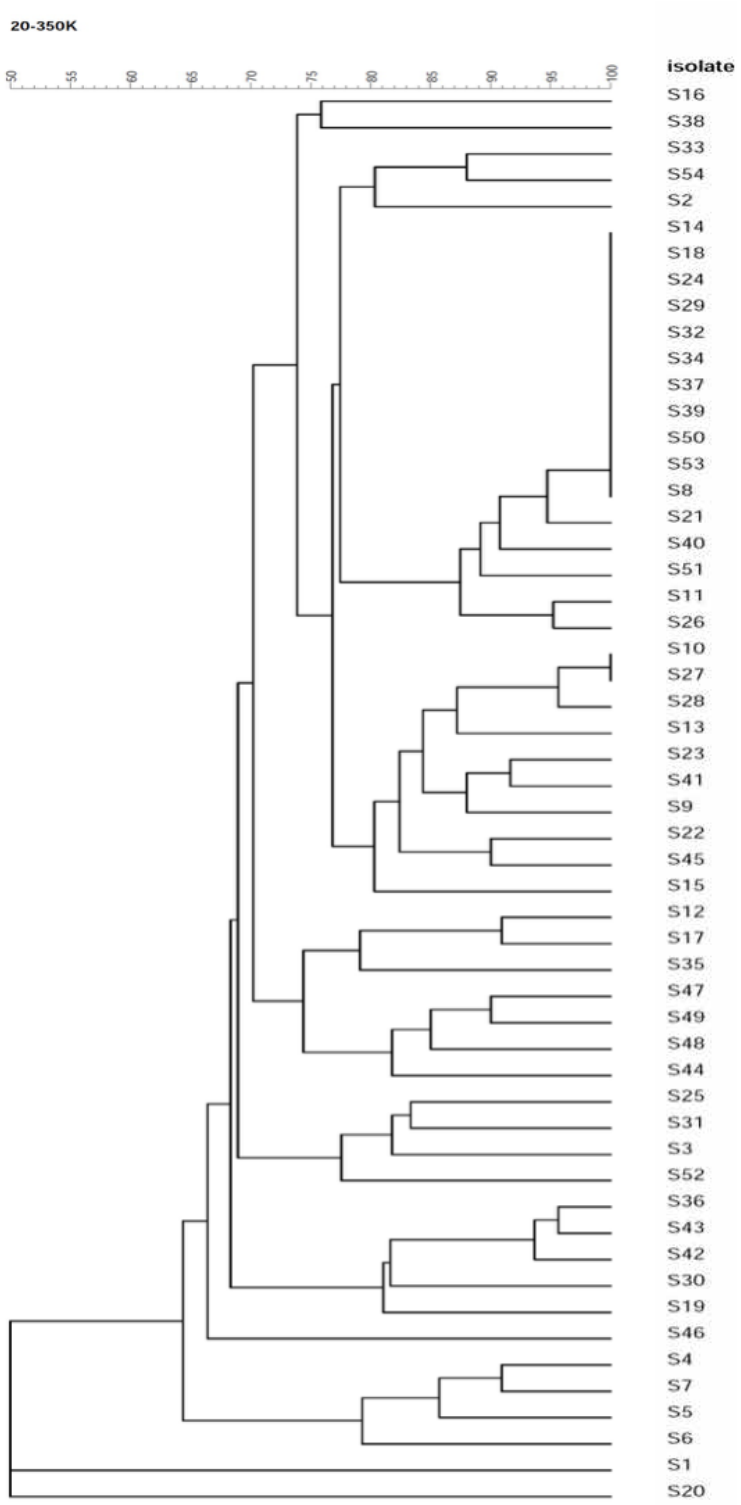
表一　抗藥性基因檢測結果

抗藥性基因	Number (%)
van A	54 (100%)
van B	0
van C	0
esp	48 (88.9%)
hyl	7 (13.0%)
acm	54 (100%)

脈衝式電泳法 (PFGE) 為目前細菌基因分型公認的標準方法，已被廣泛應用於醫療照護相關感染群突發之調查，主要是提供判定傳播於病人間、醫護人員或醫院環境間之同種細菌是否源自同一基因型，也是建立細菌分子流行病學很重要的工具。PFGE 分型法的優點，即為其單一基因的變異具有解釋的標準，PFGE 分型法與流行病學資料結合的四種判定準則 (The criteria for interpreting PFGE patterns)：1. 當此菌株之 PFGE 型別與群突發菌株 (outbreak strain) 之 PFGE 型別完全相同時，則判定為無差異 (indistinguishable)，而應將此菌株歸為群突發菌株 (isolate is part of the outbreak)；2. 當此菌株之 PFGE 型別與群突發菌株 (outbreak strain) 之 PFGE 型別相差 2~3 個 bands 時，則判定為與群突發菌株極相似 (closely related)，而應視此菌株極可能為群突發菌株 (isolate is probably part of the outbreak)；3. 當此菌株之 PFGE 型別與群突發菌株 (outbreak strain) 之 PFGE 型別相差 4~6 個 bands 時，則判定為與群突發菌株可能相似 (possibly related)，而應視此菌株為

表二　個案基本資料統計(N=54)

醫療照護相關感染部位		Number (%)
	UTI (urinary tract infection)	43 (79.6%)
	BSI (blood stream infection)	8 (14.8%)
	Other infections	3 (5.6%)
抗生素使用		
	cefepime	26 (48.1)
	tapimycin	18 (33.4)
	tecoplanin	14 (25.9)
	ceftazidime	13 (24)
	ampicillin	12 (22.2)
	vancomycin	10 (18.5)
	levofloxacin	9 (16.6)
	linezolid	5 (9.3)
	ciprofloxacin	4 (7.4)
	meropenem	4 (7.4)
	cefpirome	4 (7.4)
	piperacillin/tazobactam	2 (3.7)
	tigecycline	1 (1.8)
侵入性醫療處置措施統計分析		
	Foley catheter	43 (79.6)
	Endotracheal intubation	38 (70.3)
	Respirator	38 (70.3)
	Arterial line	37 (68.5)
	Central venous catheterization	35 (64.8)
	Peripheral IV	28 (51.8)
	Hemodialysis (perm/double lumen)	21 (38.8)
	Drainage catheter	18 (33.3)
	Tracheostomy	16 (29.6)
	Swan-Ganz	7 (12.9)
	Total parenteral nutrition (TPN)	4 (7.4)
	Hemodialysis (A-V fistula/graft)	2(3.7)
	Long term IV	2 (3.7)
病人潛在因子		
	糖尿病 (Diabetes mellitus, DM)	22 (40.7)
	腫瘤 (Solid tumor)	15 (27.7)
	腦血管意外 (Cerebrovascular Accident, CVA)	14 (25.9)
	類固醇 (steroid)	13 (24)
	長期臥床 (long term bedridden)	8 (14.8)
	昏迷 (coma)	6 (11.1)
	尿毒症 (Uremia)	5 (9.3)
	肝硬化 (cirrhosis of liver)	2 (3.7)
	化療/放射線療法 (Chemotherapy/Radiotherapy) 及植入 (Implant)	2 (3.7)
	血液疾病 (hematologic disorders)	1 (1.9)
	慢性阻塞性肺病 (obstructive pulmonary disease, COPD)	1 (1.9)
	系統性紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus, SLE)	1 (1.9)



圖一　脈衝式 (pulsed-field gel electrophoresis, PFGE) 電泳分析圖

可能是群突發菌株 (isolate is possibly part of the outbreak)；4. 當此菌株之 PFGE 型別與爆發流行菌株 (outbreak strain) 之 PFGE 型別相差 6 個 bands 以上時，則判定為與群突發菌株不同 (different)，而應視此菌株不是群突發菌株 (isolate is not part of the outbreak)。因此，基因變異的解釋標準與流行病學結合的判讀準則構成了 PFGE 分型法被廣泛使用的重要因素。此次調查發現醫療照護相關感染 VREfm 雖有菌株編號 S14、S18、S24、S29、S32、S34、S37、S39、S50、S53 與 S8 在圖譜上可見為同一群 100% 相同度及 S10 及 S27 為另一群 100% 相同度，進一步分析其中 S14 及 S18 為來自急診加護病房同一病人不同檢體，檢體來源為尿液與血液，可視為此次 PFGE 之品質保證，其餘 9 株 100% 相同度之來源分布在急診加護病房 2 株、呼吸照護病房 4 株及 13 病房、25 病房與 43 病房各 1 株，進一步分析呼吸照護病房 4 株菌株收集時間分別在不同月份，照顧醫護人員也不盡相同，雖無直接證據推測可能經由醫護人員照護過程中引起交互傳染，但也不排除環境清潔未落實而導致相同菌株感染。急診加護病房之相同 PFGE 結果菌株收集也分別在不同月份，結果推測也如前述狀況，而編號 S10 來自 33 病房 (位於 3 樓) 收集時間為 2015 年 1 月，編號 S27 來自一般外科加護病房 (位於 4 樓) 收集時間為 2015 年 3 月，兩者雖然 PFGE 顯示 100% 相似度，但實際住院期間無實際相關性，除此之外其餘醫療照護相關 VREfm 菌株無 100% 相似度，雖然病人得到醫療照護相關 VREfm 感染可能與病人本身免疫能力及抗生素使用等諸多因素有關。

VRE 之抗藥基因最常見有三種基因型分別為 *van A*, *van B*, *van C*，其中 *van A* 對 vancomycin 與 teicoplanin 具高度抗藥性，且該抗藥基因可以傳遞；*van B* 基因抗藥性為中度，*van C* 抗藥性最低，台灣首度於 1995 年發現，而 *van A*、*vanB* 及 *van C* 三型抗藥基因均在台灣發現，此次研究結果所有收集之 VREfm 均帶有 *van A* 基因，並無發現帶有 *van B* 或 *van C* 基因。

此研究另分析 *esp*、*hyl*、*acm* 三種 virulence genes，檢測結果顯示 54 位病人菌株分別有 48 位病人 (88.9%) 菌株檢測帶有 *esp* gene，7 位病人 (13.0%) 菌株檢測帶有 *hyl* gene，且全部病人均帶有 *acm* 基因。*esp* 蛋白被認為在表面附著中起作用，因此促進生物膜中的移生和細菌持久性，在早期的研究中，*esp* 僅在 *E. faecalis* 中發現，大多 *E. faecalis* 分離物即含有該基因；幾年後，另一項研究發現，與 *E. faecalis* 相比，臨床 *E. faecium* 分離株中帶有 *esp* 基因的發病率增加[11,32]。Camargo 等人證明 *esp* 基因 56% 僅存在於 VREfm，在 VSEfm 中沒有發現[33]。在歐洲醫院調查，發現在臨床 VREfm 分離株中含有

esp 者其發病率更高[34]。本次研究結果也與上述文獻報告相同，*esp* 在 VREfm 中所佔比例為 79.6%。

hyl 基因被認為是糖苷水解酶，推論有助於腸道移生和腹膜侵襲有關，研究顯示臨床感染 *E. faecium* 菌株的 *hyl* 陽性率高於非致病性 *E. faecium* 的 *hyl* 陽性率[35]。在本研究中發現所有菌株僅有 13% 帶有 *hyl* 基因。

過去研究已經證實 *acm* 在 *E. faecium* 功能為粘附於膠原蛋白[11]，在心內膜炎的發病機制中是很重要的危險因子。Nallapareddy et al 證明了 *acm* 基因座的廣泛分佈，並且認為其是幾乎唯一出現在臨床 *E. faecium* 分離株中[36]。然而 *acm* 在 *E. faecium* 感染的發病機制中的確切作用尚未得到證實。在此次研究中，*acm* 基因在所有菌株中均有檢出，值得進一步做後續探討 *acm* 基因在此次研究菌株所扮演的角色。

由此次研究透過 PFGE 100% 相同菌株及基因交叉分析，推測極可能院內交叉感染造成，可能原因為環境清潔未落實與醫護人員未落實手部衛生而導致醫療照護相關 VREfm 感染，如何有效阻斷院內傳播需要進一步研究，另外一方面大部分菌株 PFGE 顯示不同來源，可能與大量使用 glycopeptide 類抗生素造成的選擇壓力有關，是否管制 glycopeptide 類抗生素減少 VRE 的感染，未來需要進一步探究其相關性。因此，落實感染管制措施及環境清潔與有效管制 glycopeptide 類抗生素的使用，對於預防醫療照護相關 VREfm 感染已為刻不容緩的事情。

參考文獻

1. Leclercq R, Derlot E, Duval J, et al: Plasmid-mediated resistance to Van Comycin and teicoplanin in Enterococcus faecium. N Engl J Med 1988;319:157-61.
2. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, et al: Vancomycin-resistant enterococci. Lancet 1988;1:57-8.
3. Murray BE: Vancomycin-resistant enterococcal infections. N Engl J Med 2000;342:710-21.
4. Patel R: Clinical impact of Vancomycin-resistant enterococci. J Antimicrob Chemother 2003;51:iii13-21.
5. Yeh KM, Siu LK, Chang JC, et al: Vancomycin-resistant enterococcus (VRE) carriage and infection in intensive care units. Microb Drug Resist 2004;10:177-83.
6. Wang JT, Chen YC, Chang SC, et al: Control of vancomycin-resistant enterococci in a hospital: a five-year experience in a Taiwanese teaching hospital. J Hosp Infect 2004;58:97-103.
7. 2018 年台灣院內感染監視資訊系統監視季報(第 4 季)。
8. Cattoir V, Leclercq R: Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? J Antimicrob Chemother 2013;68:731-42.
9. Mascini EM, Bonten MJ: Vancomycin-resistant enterococci: consequences for therapy and infection control. Clin Microbiol Infect 2005;11:43-56.
10. Sava IG, Heikens E, Huebner J: Pathogenesis and immunity in enterococcal infections. Clin Microbiol Infect 2010;16:533-40.
11. Van Wamel WJ, Hendrickx AP, Bonten MJ, et al: Growth condition-dependent Esp expression by Enterococcus faecium affects initial adherence and biofilm formation. Infect Immun 2007;75:924-31.

12. Coque TM, Willems R, Cantón R, et al: High occurrence of esp among ampicillin-resistant and Van Comycin-susceptible Enterococcus faecium clones from hospitalized patients. J Antimicrob Chemother 2002;50:1035-8.

13. Nallapareddy SR, Singh KV, Okhuysen PC, et al: A functional collagen adhesin gene, acm, in clinical isolates of Enterococcus faecium correlates with the recent success of this emerging nosocomial pathogen. Infect Immun 2008;76:4110-9.

14. Kang M, Xie Y, He C, et al: Molecular characteristics of van-comycin-resistant Enterococcus faecium from a tertiary care hospital in Chengdu, China: molecular characteristics of VRE in China. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33:933-9.

15. Valdezate S, Miranda C, Navarro A, et al: Clonal outbreak of ST17 multidrug-resistant Enterococcus faecium harbouring an Inc18-like:Tn1546 plasmid in a haemo-oncology ward of a Spanish hospital. J Antimicrob Chemother 2012;67:832-6.

16. Lin MY, Hayden MK: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococcus: recognition and prevention in intensive care units. Crit Care Med 2010;38:S335-44.

17. Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH: Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant Enterococcus. Emerg Infect Dis 2002;8:802-7.

18. Ostrowsky BE, Venkataraman L, D'Agata EM, et al: Vancomycin-resistant enterococci in intensive care units: high frequency of stool carriage during a non-outbreak period. Arch Intern Med 1999;159:1467-72.

19. Bonten MJ, Hayden MK, Nathan C, et al: Epidemiology of colonisation of patients and environment with Van Comycin-resistant enterococci. Lancet 1996;348:1615-9.

20. Ostrowsky BE, Trick WE, Sohn AH, et al: Control of vancomycin-resistant enterococcus in health care facilities in a region. N Engl J Med 2001;344:1427-33.

21. Padiglione AA, Wolfe R, Grabsch EA, et al: Risk factors for new detection of vancomycin-resistant enterococci in acute-care hospitals that employ strict infection control procedures. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:2492-8.

22. Batistão DW, Gontijo-Filho PP, Conceição N, et al: Risk factors for vancomycin-resistant enterococci colonisation in critically ill patients. Mem Inst Oswaldo Cruz 2012;107:57-63.

23. Warren DK, Kollef MH, Seiler SM, et al: The epidemiology of vancomycin-resistant Enterococcus colonization in a medical intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:257-63.

24. Furtado GH, Martins ST, Coutinho AP, et al: Prevalence and factors associated with rectal van-comycin-resistant enterococci colonization in two intensive care units in Sao Paulo, Brazil. Braz J Infect Dis 2005;9:64-9.

25. Huang SS, Datta R, Rifas-Shiman S, et al: Colonization with antibiotic-susceptible strains protects against methicillin-resistant Staphylococcus aureus but not vancomycin-resistant enterococci acquisition: a nested case-control study. Crit Care 2011;15:R210.

26. Pan SC, Wang JT, Chen YC, et al: Incidence of and risk factors for infection or colonization of vancomycin-resistant enterococci in patients in the intensive care unit. PLoS One 2012;7:e47297.

27. Se YB, Chun HJ, Yi HJ, et al: Incidence and risk factors of infection caused by van-comycin-resistant enterococcus colonization in neurosurgical intensive care unit patients. J Korean Neurosurg Soc 2009;46:123-9.

28. Wang JT, Chang SC, Wang HY, et al: High rates of multidrug resistance in Enterococcus faecalis and E. faecium isolated from inpatients and outpatients in Taiwan. Diagn Microbiol Infect Dis 2013;75:406-11.

29. 衛生福利部疾病管制署：醫療照護相關感染定義，2009。

30. Clark NC, Cooksey RC, Hill BC, et al: Characterization of glycopeptide-resistant enterococci from U.S. hospitals. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:2311-7.

31. Vankerckhoven V, Van Autgaerden T, Vael C, et al: Development of a multiplex PCR for the detection of asa1, gelE, cylA, esp, and hyl genes in enterococci and survey for virulence determinants among European hospital isolates of Enterococcus faecium. J Clin Microbiol 2004; 42:4473-9.

32. Sava IG, Heikens E, Huebner J: Pathogenesis

and immunity in enterococcal infections. Clin Microbiol Infect 2010;16:533-40.

33. Camargo IL, Gilmore MS, Darini AL: Multilocus sequence typing and analysis of putative virulence factors in vancomycinresistant and vancomycin-sensitive Enterococcus faecium isolates from Brazil. Clin Microbiol Infect 2006;12:1123-30.

34. Vankerckhoven V, Van Autgaerden T, Vael C, et al: Development of a multiplex PCR for the detection of asa1, gelE, cylA, esp, and hyl genes in enterococci and survey for virulence determinants among European hospital isolates of Enterococcus faecium. J Clin Microbiol 2004;42:4473-9.

35. Valdezate S, Miranda C, Navarro A, et al: Clonal outbreak of ST17 multidrug-resistant Enterococcus faecium harbouring an Inc18like::Tn1546plasmidinahaemo-oncologywardofaSpanishhospital. J Antimicrob Chemother 2012;67:832-6.

36. Nallapareddy SR, Singh KV, Okhuysen PC, et al: A functional collagen adhesin gene, acm, in clinical isolates of Enterococcus faecium correlates with the recent success of this emerging nosocomial pathogen. Infect Immun 2008;76:4110-9.

Molecular epidemiology of healthcare-associated vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections at a hospital in Taipei

Ming-Chin Chan[1,2], Sung-Teng Hsu[3], Jung-Chung Lin[3,4], Chi-Tai Fang[2,5,6]

[1]Infection Control Center, Taipei Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Taiwan
[2]Institute of Epidemiology and Preventive Medicine, College of Public Health, National Taiwan University, Taipei, Taiwan
[3]Infection Control Office, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan
[4]Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Internal Medicine, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan
[5]Infectious Diseases Research and Education Center, Ministry of Health and Welfare and National Taiwan University, Taipei, Taiwan
[6]Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan

Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) was first detected in Taiwan in 1995, according to the data from the Taiwan Healthcare- associated infection and Antimicrobial resistance Surveillance, (THAS). Recently, healthcare-associated VRE infections have gradually increased; however, epidemiological research is still insufficient, resulting in a lack of effective prevention and control strategies so far. Previous domestic studies have focused only on nosocomial bloodstream infections, but investigation or analysis of nosocomial infections in VRE is insufficient. This study conducted a molecular epidemiological analysis of all cases with nosocomial vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREfm) infections at a hospital in Taipei between 2014 and 2017. Since 2014, we collected clinical data and strains from patients with VREfm infection and performed molecular typing using pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) to investigate the role of the VREfm resistance gene in the collected strains. The VanA, VanB, VanC, enterococcal surface protein

(Esp), collagen adhesion (Acm), and hyaluronidase (hyl) genes were detected by polymerase chain reaction testing. We collected 54 cases, including 43 (79.6%) patients with urinary tract infection, eight (14.8%) with bloodstream infection, and three (5.6%) with other infections. Resistance to vancomycin was > 32 mg/L in all strains but with 100% sensitive to linezolid. The PFGE results showed that some of the strains were 100% correlated. All strains showed 100% VanA positivity, 88.9% were Esp-positive, 13.0% exhibited hyl-positivity, and 100% were Acm-positive. Molecular evidence suggests two modes of healthcare-associated infection in VREfm: direct nosocomial transmission and multiple sources under selective pressure caused by antibiotics.

Key words: Healthcare-associated infection, Drug-resistant bacteria, Antibiotic usage

新冠疫苗之施打與皮膚軟組織發炎之鑑別診斷

陳惇杰

高雄市立大同醫院 (委託高雄醫學大學經營)

施打新冠病毒疫苗後，有大約 1.5% 的人會產生「COVID arm」的遲發性過敏反應，甚至被當作蜂窩組織炎而給予了抗生素治療。因此，本文探討診斷蜂窩組織炎的謬誤，根據統計大約有三分之一被診斷為蜂窩組織炎的「蜂窩組織炎相似症」(cellulitis mimics)，並非真正蜂窩組織炎，因而造成後續處理上的問題，這些疾病包括：其他表淺感染症 (如：帶狀皰疹 (herpes zoster)、癰 (carbuncle)、甲溝炎 (paronychia) 等)、或壞死性筋膜炎與感染性關節炎/骨髓炎等深部感染；或深部靜脈栓塞等靜脈淋巴疾病、接觸性皮膚炎等皮膚過敏性疾病、痛風與結節性紅斑 (erythema nodosum)；骨關節與風濕性疾病及惡性腫瘤相關的皮膚表徵等的非感染症。這些都需要詳細的鑑別診斷。只有依賴詳盡的病史詢問與仔細的理學檢查，才能確切地分辨是蜂窩組織炎等感染性疾病或是其他 cellulitis-mimics 的非發炎性疾病，而能給予病人最妥善的處置，也減少不必要的抗生素使用。（**感控雜誌 2021:31:231-240**）

關鍵詞： COVID arm，蜂窩組織炎相似症

前　言

隨著引進了新冠病毒的疫苗，不管是 AstraZeneca (AZ) 還是 Moderna 疫苗，有些民眾在施打後大約一週時曾發生了厲害的皮膚注射反應，注射部位紅腫、癢痛，有些還會輕微發燒，因此甚至被當作蜂窩組織炎而給予了抗生素治療，這種症狀在國外文獻被稱為「COVID arm」或

民國 110 年 7 月 19 日受理
民國 110 年 7 月 29 日修正
民國 110 年 8 月 24 日接受刊載

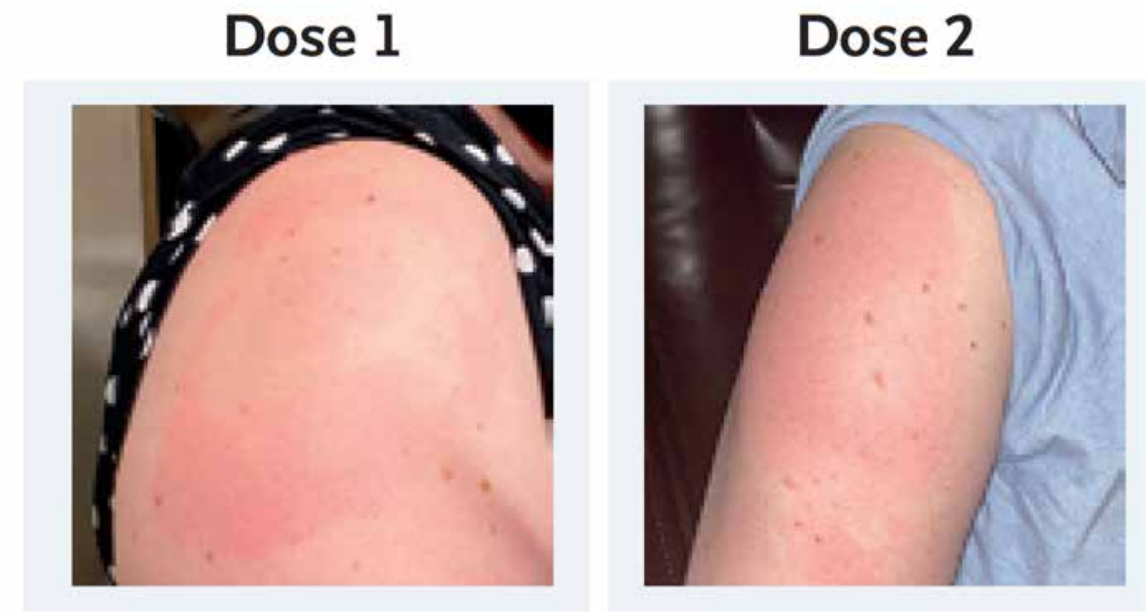
通訊作者：陳惇杰
通訊地址：
連絡電話：

DOI: 10.6526/ICJ.202110_31(5).0003

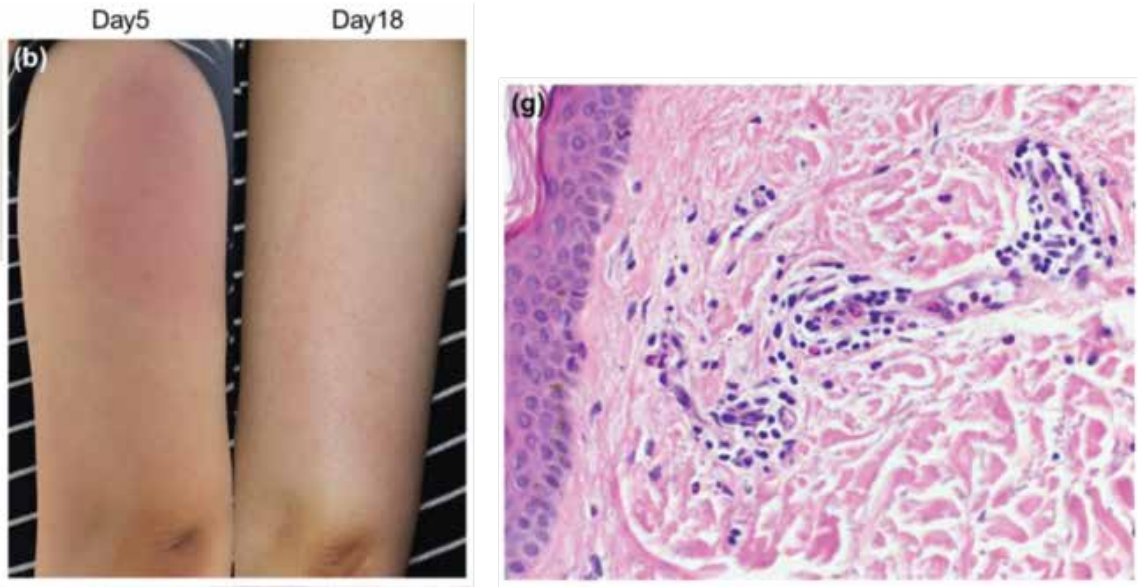
「Moderna arm」(圖一)。最早 Baden 與 Blumenthal 等人於新英格蘭醫學雜誌[1-2]報告了個案施打了 Moderna 疫苗後出現施打部位紅腫、癢痛反應，平均在施打後 7~8 天發生 (5~11 天)，並持續大約 5 天 (3~8 天)，這個症狀是自限性的，必要時給予冰敷、抗組織胺或類固醇藥膏就能緩解。發生率約為 1.5%，打第二劑再發機率為 43%，第二劑於疫苗施打後發生時間會略早於第一劑時。皮膚切片的病理報告發現會有 lymphohistiocyte 與 eosinophil 的浸潤，推測是與 T 細胞相關的遲發性過敏反應，造成的原因尚待釐清，懷疑與 mRNA 疫苗所含的 polyehylene glycol-2000 (PEG) 佐劑的過敏反應有關。輝瑞 BNT 的 mRNA 疫苗[3-4]，AstraZeneca (AZ) [5] (圖二) 或嬌生 [6]的腺病毒載體疫苗也都有類似的報告，但發生率較低。

蜂窩組織炎相似症 (cellulitis mimics)

多數民眾談蜂窩組織炎色變！一聽到蜂窩組織炎就擔心會需要清瘡、截肢，會造成敗血性休克。蜂窩組織炎 (cellulitis) 係指真皮層下半部到皮下脂肪層的細菌感染。皮膚會表現紅、腫、熱、痛，可能會伴隨局部淋巴結腫痛與發燒疲倦等全身性症狀，通常與正常皮膚界線不清楚 (由中央深色到周圍漸層暈開)。這一點與皮膚較淺層的感染 (真皮層上半部)，稱為丹毒 (erysipelas) 可以區分，其皮膚紅腫與正常皮膚的界線清楚。蜂窩組織炎可以因為外傷、針刺、咬傷



圖一　Moderna arm (第一劑及第二劑施打後) [2]



圖二　AZ 疫苗所致之皮膚反應：第 5 天，第 18 天與皮膚病理切片 (顯示淋巴球與嗜伊紅性球浸潤) [5]

等可能引發，但很大一部分的病人並沒有明顯的傷口，他們可以因為皮膚乾裂的傷口或香港腳脫皮，可能再加上糖尿病、肥胖、伴隨下肢血流回流不順或靜脈栓塞等，使得皮膚外表的金黃色葡萄球菌或鏈球菌等造成感染。經由血液培養、傷口或膿瘍培養大約只有 20% 的病人可以找到病原菌。若病人有糖尿病、肝硬化、慢性腎病等問題，或汙水、海水等特殊環境接觸，更需要注意革蘭氏陰性細菌的感染。真正需要開刀或清創的比例並不高，而真正可怕的是發生在糖尿病控制不良的病人的壞死性筋膜炎 (necrotizing fasciitis)、感染性肌肉壞死 (pyomyositis and myonecrosis) 與慢性骨髓炎 (chronic osteomyelitis)。病人若沒有進行即時的清瘡減壓，以解除「腔室症候群 (compartment syndrome)」，常會導致組織壞死，甚至造成敗血性休克的惡性循環，必要時甚至須截肢來挽救生命。這類壞死性軟組織感染 (necrotizing soft tissue infections) 的診斷需注意下列特徵：(1) 不成比例的疼痛及遠端感覺麻木，(2) 皮膚表徵：出血性水泡、瘀青、壞疽 (gangrene)、皮下氣腫 (有 crepitus 捻髮音的觸診)，(3) 範圍進展快速惡化合併喘、寡尿及血壓下降等不穩定生命徵象。若有上述狀況需及早介入外科處置，以免狀況極速惡化，利用 Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC) score (表一) 及電腦斷層與軟組織超音波也

表一 The Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC) score

Parameter Range		Score
Hb 血紅素 (g/dl)	> 13.5	0
	11~13.5	1
	< 11	2
WBC 白血球 (10^9/L)	< 15	0
	15~25	1
	> 25	2
Sodium 血鈉 (mmol/L)	< 135	2
Creatinine 血清肌肝酸 (μ mol/L)	> 141 = 1.6 mg/dL	2
Glucose 血糖 (mmol/L)	> 10 = 180 mg/dL	1
C-reactive protein (mg/L)	> 150	4

Score ≤5 = < 50% risk (low); 6~7 = intermediate risk; ≥ 8 = > 75% risk (high)

有助於診斷壞死性軟組織感染，但不應該為了等待檢查而延遲了抗生素治療與外科處置的時間。

除此之外，癤 (furuncle)、癰 (carbuncle) 等毛囊組織感染化膿，甲溝炎，感染性滑液囊炎 (septic bursitis)，如鷹嘴凸滑液囊炎 (olecranon bursitis)、髕骨前/髕骨下滑液囊炎 (pre/infra-patellar bursitis) 等大多是金黃色葡萄球菌感染，也常被誤診為蜂窩組織炎，一旦使用尋常治療皮膚軟組織感染的藥物效果不佳，如第一代 cephalosporins，需注意社區型抗藥性金黃色葡萄球菌 (community associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus, CA-MRSA) 感染的可能。

若是屬於慢性傷口，除了慢性骨髓炎 (有 polymicrobial mixed infections 的可能) 或慢性靜脈回流不全所造成的 venous ulcer 慢性感染外，尚需要小心由分枝桿菌 (tuberculosis 或 nontuberculous mycobacteria) 及黴菌所造成的慢性感染，診斷時需要依賴皮膚切片的病理診斷，而且也不要忘了做分枝桿菌與黴菌的培養。

非感染性疾病

除了感染性疾病外，有許多的非感染性疾病的臨床表徵也會很類似蜂窩組織炎，這類疾病不需使用抗生素，但若伴隨著蜂窩組織炎出現，起初抗生素的效果不錯但後來病灶就沒有進展，這些都需要確實找出真正病因！

一、靜脈疾病與淋巴水腫

肥胖或是工作久站而形成靜脈

曲張 (varicose vein) 厲害的病人，常會合併慢性靜脈回流不全 (chronic venous insufficiency) 所造成的水腫。早上起床時水腫都消失了，但到傍晚晚上腳就腫到鞋子都穿不下。這樣的病人常會合併因紅血球破裂沉積而造成的色素沉澱 (hyperpigmentation)，像是穿了一雙黑襪子般，在內踝上方的脛骨皮膚也常會出現因為微小血栓 (microthrombi) 阻塞，造成組織缺氧而產生下沉變薄變硬變白 (瓷化) 的「白色萎縮症」(Atrophie blanche) 皮膚病灶，甚至產生慢性難以癒合的靜脈潰瘍 (venous ulcer)，與周邊動脈阻塞的 arterial ulcer 不同。這樣的病人也常併發皮膚紅腫、乾裂、搔癢的靜脈濕疹 (venous eczema)，甚至出現出水水泡與結痂的鬱血性皮膚炎 (stasis dermatitis)，厲害的還會出現皮下脂肪發炎壞死纖維化的脂肪皮膚硬化症 (lipodermatosclerosis，LDS；舊稱 sclerous atrophic cellulitis，venous stasis panniculitis)。治療可考慮使用 pentoxyfylline 與彈性襪合併皮膚保養，嚴重個案需介入靜脈曲張手術來處理。

深部靜脈栓塞 (deep vein thrombosis, DVT) 也是常會與蜂窩組織炎混淆的疾病，有些病人也會皮膚紅腫熱痛，但其腫脹通常是肢體某個段落開始到遠端產生脹痛，皮膚紅斑分布均勻，不像蜂窩組織炎會有中間局部較紅往外漸層擴散，且熱較輕微。診斷 DVT 可檢測 D-dimer 與安排周邊血管都普勒超音波或 venoscan。臨床症狀不像，再加上 D-dimer 檢測陰性可用於排除 DVT 的診斷。執行超音波 compression test (有 thrombosis 的靜脈不易被超音波的探頭壓扁) 可以幫忙快速診斷 DVT。診斷 DVT 的同時，仍需要去了解靜脈栓塞的原因，如：Inherited thrombophilia、骨科手術、懷孕、口服避孕藥/女性荷爾蒙治療、antiphospholipid syndrome、myeloproliferative disorders 及癌症等。筆者就曾遇過，80 多歲糖尿病男性，被診斷為蜂窩組織炎，其實是下腔靜脈整個被惡性淋巴瘤包住而造成靜脈回流受阻，因而形成血栓。若是表淺靜脈炎就可以直接摸到紅腫疼痛的發炎靜脈而診斷。

淋巴水腫大多是因為受傷、手術或放射線治療或 filariasis 血絲蟲感染損及淋巴管造成阻塞，常見於乳癌或骨盆腔腫瘤淋巴廓清手術之後。此類疾病亦是好發蜂窩組織炎的危險因子。

Erythromelalgia 最早由 Weir Mitchell 於 1978 年報告，病人會有陣發性的皮膚發紅合併燒灼性疼痛，常會因為熱、壓迫、運動或壓力而引發，下肢比上肢常見，分為原發性與次發性，次發性原因多與 polycythemia vera 或 essential thrombocytosis 等 myeloproliferative disorders、高膽固醇血症、mushroom 或汞中毒及自體免疫疾病相關，會造

成小神經纖維病變。症狀會因為抬高肢體或降低皮膚溫度而減輕。

Calciphylaxis 發生於末期腎病的病人產生小血管鈣化而造成疼痛。

二、皮膚過敏性疾病或濕疹

最常遇到誤診的情況是皮膚有表淺傷口，用了優碘或其他藥膏藥水後，傷口不但沒好還造成潰爛，分泌物增加，加上周圍有小的突起癢疹，甚至紅腫潰爛皮膚的形狀就跟覆蓋的紗布一樣，這就是典型被誤以為傷口惡化細菌感染而用了一堆抗生素與抗菌藥膏多做多錯的結果，常常甚麼藥都沒使用，僅僅 normal saline wet dressing 就可以讓這個擦傷傷口幾天內就復原。

Eosinophilic cellulitis 又稱為 Wells' syndrome，最早於 1971 年報告，常因為藥物、疫苗、昆蟲叮咬或病毒黴菌感染而形成皮膚反覆過敏反應，紅腫熱痛的皮膚會持續數周。皮膚切片會顯示病灶充滿了嗜伊紅性球。而這次的「COVID arm」也是一種因疫苗注射而引發的皮膚遲發性過敏反應。

三、骨關節與風濕性疾病

痛風或假性痛風也常被誤診為蜂窩組織炎。急性關節發炎時，也會出現發燒，白血球與 CRP 升高的現象，被誤以為是細菌感染。很多醫師都以抽血驗尿酸值來鑑別是否為痛風，殊不知部分痛風個案其血中尿酸值是落在正常範圍，或其為老年人常見的假性痛風，是 calcium pyrophosphate 的正偏光結晶所造成的關節炎，尿酸數字經常是正常的。靠近關節附近的軟組織紅腫熱痛，只有依賴詳盡按時序的病史詢問與仔細的理學檢查觸診 (壓迫關節及鄰近的軟組織確認疼痛部位)，檢查關節活動是否會引發疼痛，才能確切地分辨是關節炎還是皮膚軟組織發炎。此外，不要忘了 synovial fluid 的偏光顯微鏡檢驗，看看是否有正負偏光的結晶，做革蘭氏與抗酸染色與細菌/黴菌/分枝桿菌的培養。少數兩個以上原因同時存在的關節炎亦可能會出現，如：痛風合併 MRSA 感染、鏈珠菌合併結核菌感染等筆者都曾遇過。若是關節附近肌腱附著處的腫痛，就需要注意 enthesopathy，這是 seronegative spondyloarthropathy 的特徵。若是發高燒合併鮭魚色紅疹，加上關節痛，燒退了疹子也跟著不見，就要小心 adult onset Still's disease，特徵是白血球、ESR 與 ferritin 會升高，可以應用 Yamaguchi criteria 來幫助診斷。若觸診是肌腱腫痛，除外傷導致的肌腱炎外，在台灣需小心結核菌或非結核分枝桿菌所導致的 tenosynovitis。Familial Mediterranean fever 是一種遺傳性發炎性疾病，因為第 16 對染色體上的 Mediterranean fever (MEFV) gene 突變，病人會產生反覆性發燒合併腹痛 (腹膜炎)、胸痛 (肋膜及心包膜炎)、關節痛 (滑液囊

炎)、肌肉痛、睪丸疼痛等，合併腳上出現丹毒樣 (erysipeloid) 的紅疹。皮下脂肪發炎 (panniculitis) 所造成的結節性紅斑 (Erythema nodosum & Erythema induratum) 也常被認為是蜂窩組織炎。Erythema nodosum 常以多發性皮膚結節合併壓痛來表現。引發的原因包括鏈球菌、結核菌等感染，inflammatory bowel disease、Behçet's disease、sarcoidosis 等自體免疫疾病，懷孕，藥物，淋巴癌、胰臟癌等惡性腫瘤。Erythema induratum 則與皮膚結核有高度相關。

壞疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum)，是一種罕見的中性球為主的發炎性皮膚潰瘍，與皮膚化膿感染很難區分。這不是感染症，對抗生素效果不好，若對於潰瘍傷口採檢培養常會養出許多不同的移生細菌。需使用類固醇或其他免疫抑制劑。皮膚切片會出現無菌性中性球浸潤與淋巴球性血管炎。超過 50% 與系統性疾病相關，如：inflammatory bowel disease、發炎性關節炎、惡性腫瘤與血液病等。

四、惡性腫瘤相關

惡性腫瘤的皮膚侵犯，有些也與感染症相似，如 subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma，mammary and extramammary Paget's disease 等，都需依賴皮膚切片確診。惡性腫瘤細胞侵犯皮膚淋巴管而造成皮膚發炎，會形成丹毒樣的變化，稱為「Carcinoma erysipeloides」。

Sweet syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis)，最早由 Robert Douglas Sweet 在 1964 年報告，病人有發燒，白血球增加，急性疼痛皮膚結節/斑塊，乳突層真皮中性球浸潤 (papillary dermal neutrophil infiltrates) 且沒有血管炎 (leukocytoclastic vasculitis)，常與呼吸道或腸胃道感染、inflammatory bowel disease、懷孕、惡性腫瘤或藥物相關。

此外放射線治療完後，施與某一些抗癌化學治療藥物，如 gemcitabine 等，過去放射線治療照射過的皮膚會再紅腫起來，稱為「Radiation recall」，這也需要與皮膚感染來鑑別診斷。

結　語

蜂窩組織炎是很常見的皮膚感染症，卻很常被誤用誤診，因此才有 pseudocellulitis 或 cellulitis-mimics 的用語出現，根據美國急診醫學的雜誌統計大約有 30% 是誤診的[14]。可能更嚴重的壞死性軟組織感染或骨髓炎被診斷成蜂窩組織炎而延誤開刀的時機，或是痛風/假性痛風等發炎性疾病，因為同樣發燒、白血球與 CRP 升高，而被當作感染投予抗生素。或是根本是優碘藥水所造成的接觸性皮膚炎，擔心細菌感染越擦越多，造成皮膚愈發潰爛。只有依賴詳盡的病史

表二　蜂窩組織炎相似症鑑別診斷[7-14]

感染症	非感染症
表淺感染	靜脈淋巴疾病
Herpes zoster, Herpes simplex	Deep vein thrombosis (Phlegmasia cerulea dolens)
Impetigo	Chronic venous insufficiency
Furuncle, Carbuncle	Venous ulcer
Paronychia	Stasis dermatitis
Pressure sores	Lipodermatosclerosis
	Superficial thrombophlebitis
深部感染	Lymphedema
Necrotizing fasciitis/Necrotizing soft tissue infection	Erythromelalgia/Erythermalgia
Pyomyositis, myonecrosis	Calciphylaxis
骨關節感染	皮膚過敏濕疹
Septic bursitis	Asteatotic eczema
Septic arthritis	Contact dermatitis
Osteomyelitis	Fixed drug eruption
	Eosinophilic cellulitis (Wells’syndrome)
其他	Urticaria, Angioedema
Erythema migrans	Insect bites, Foreign body reaction, Injection reaction
Cutaneous/subcutaneous chronic infections (TB, NTM, fungal)	
Infected epidermoid cyst	骨關節與風濕性疾病
	Gout, Pseudogout
	Rheumatoid arthritis, Spondyloarthropathy
	Adult onset Still’s disease
	Vasculitis
	Familial Mediterranean fever
	Panniculitis, Erythema nodosum/Erythema induratum
	Tenosynovitis
	Sarcoidosis
	Pyoderma gangrenosum
	Popliteal (Baker’s) cyst
	惡性腫瘤相關
	Carcinoma erysipeloides
	Subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma
	Paget’s disease
	Sweet syndrome
	Radiation recall

詢問與仔細的理學檢查，才能確切地分辨是蜂窩組織炎等感染性疾病或是其他 cellulitis-mimics 的非發炎性疾病，給予病人最妥善的處置，減少不必要的抗生素使用，甚至因為錯誤診斷一直換用廣效性抗生素但仍療效不佳，因而不利於抗生素管理，且造成民眾的恐慌與不安。

參考文獻

1. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al: Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med 2021;384:403-16.
2. Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, et al: Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. N Engl J Med 2021;384:1273-7.
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al: Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med 2020;383:2603-15.
4. Baeck M, Marot L, Belkhir L: Delayed large local reactions to mRNA vaccines. N Engl J Med 2021;384:e98.
5. Kim JE, Lee H, Paik SS, et al: Delayed cutaneous reaction to ChAdOx1 nCoV-19 vaccine: Is it an 'AstraZeneca arm'? Eur Acad Dermatol Venereol 2021; doi: 10.1111/jdv.17476.
6. Lospinoso K, Nichols CS, Malachowski SJ, et al: A case of severe cutaneous adverse reaction following administration of the Janssen Ad26. COV2.S COVID-19 vaccine. AAD Case Rep 2021;13:134-7.
7. Hirschmann JV, Raugi GJ: Lower limb cellulitis and its mimics. Part II. Conditions that simulate lower limb cellulitis. J Am Acad Dermatol 2012;67:177.e1-e9.
8. Keller EC, Tomecki KJ, Alraies MC: Distinguishing cellulitis from its mimics. Cleve Clin J Med 2012;79:547-52.
9. Garcia BM, Cruz-Diaz C, Agnihothri R, et al: Distinguishing cellulitis from its noninfectious mimics: Approach to the red leg. Infect Dis Clin N Am 2021;35:61-79.
10. Bailey E, Kroshinsky D: Cellulitis: diagnosis and management. Dermatol Ther 2011;24:229-39.
11. Raff AB, Kroshinsky D: Cellulitis. A review. JAMA 2016;316:325-37.
12. Rrapi R, Chand S, Kroshinsky D: Cellulitis. A review of pathogenesis, diagnosis, and management. Med Clin N Am 2021;105:723-35.
13. Hayeri MR, Ziai P, Shehata ML, et al: Soft-tissue infections and their imaging mimics: From cellulitis to necrotizing fasciitis. RadioGraphics 2016;36:1888-910.
14. Blumberg G, Long B, Koyfman A: Clinical mimics: An emergency medicine-focused review of cellulitis mimics. J Emerg Med 2017;53:475-84.

From COVID Arm to Cellulitis Mimics

Tun-Chieh Chen

Kaohsiung Municipal Ta-Tung Hospital, Kaohsiung Medical University

After administering coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination, 1.5% of recipients have developed delayed hypersensitivity cutaneous reaction designated as "COVID arm", which often has been misdiagnosed as cellulitis and treated with antibiotics. Generally, one-third of cellulitis cases do not have true cellulitis. These cellulitis mimics include superficial cutaneous infections (such as herpes zoster, carbuncle, and paronychia), deep infections (such as necrotizing fasciitis, septic arthritis, and osteomyelitis), venous disorders (for example, deep vein thrombosis, etc.), allergic disorders (e.g. contact dermatitis, etc.), rheumatologic disorders, (e.g. gout and erythema nodosum, and malignancy-related cutaneous manifestations. Based on the detailed history of medical records and physical examinations, accurate differential diagnosis can be done to provide appropriate management.

Key words: COVID arm, cellulitis mimics

登革熱與肥胖之關係探討

邱昱堯[1]　陳佳鈴[1]　黃崇豪[1,2]

高雄醫學大學附設中和紀念醫院　[1]感染內科　[2]感染管制中心

登革熱在全球的罹病人數依然居高不下，而台灣地處亞洲與熱帶、亞熱帶區域，過去也曾發生過多次大流行造成社會及醫療系統龐大的負擔，故如何早期分辨出可能轉成嚴重登革熱的個案，給予正確治療策略是決定病人預後關鍵的課題。

在世界衛生組織的登革熱指引中，肥胖被列為嚴重登革熱的風險因子，建議需住院觀察治療，肥胖患者往往伴隨著許多共病，也常常是許多感染症的不良預後因子。臨床研究中也發現肥胖者在感染登革病毒後比非肥胖者，其血小板的數據最低值更低、血比容上升的速度與血小板下降的速度更快、平均的肝指數更高、需要住院超過三天的比例也較多，所以在全球肥胖人口日益增加的趨勢下，肥胖登革熱感染者的評估在臨床上是個值得關注的議題。（**感控雜誌 2021:31:241-245**）

關鍵詞： 登革熱、肥胖、風險因子

前　言

登革熱病毒為一 RNA 病毒，隸屬於黃病毒科 (Flaviviridae) 黃病毒屬 (Flavivirus) 中的登革病毒亞屬，可分為Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ四種血清型別[1]。據聯合國衛生組織統計[2]，在 2019 年約有 520 萬人通報感染登革熱，約有 70% 的發生病例在亞洲，在過去的 20 年中，案例數依舊呈現增加的趨勢，對於全球來說是一大挑戰。登革熱的症狀可以從無症狀，或單純的發燒伴隨肌肉關節疼痛、出疹，到可能危及生命的嚴重登革熱，如果病人能獲得適當的照顧，致死率約為 1%，為了在大流行時期讓醫療體系能維持有效的運作，關於嚴重登革熱的風險因子已有許多研究，其中

民國 110 年 7 月 19 日受理
民國 110 年 7 月 29 日修正
民國 110 年 8 月 24 日接受刊載

通訊作者：黃崇豪
通訊地址：高雄市三民區自由一路100號
連絡電話：(07) 3121101轉6026

DOI: 10.6526/ICJ.202110_31(5).0004

之一就是肥胖 [3]。據聯合國衛生組織統計，在 2016 約有 19 億的過重人口，而其中 6.5 億人屬於肥胖，肥胖病人往往有著許多的共病，使得肥胖病人有更高的死亡率，這其中也包含了感染症。有文獻指出肥胖的人比起正常體重的人更容易獲得感染，且更容易發生感染相關併發症[4]。為此，吾人將在本文接下來的部分探討登革熱與肥胖間的關係。

肥胖與感染

肥胖與感染症的關係一直以來都是科學家們頗感興趣的議題，從過往的研究中我們了解到肥胖是一種低度發炎的身體狀態，脂肪細胞能分泌多種發炎介質包含了 TNF 感、IL-1、IL-6，以及像瘦素 (Leptin) 和脂聯素 (Adiponectin) 等激素，除了造成身體發炎也同時影響了免疫反應[5]。瘦素在人體中具有協助 B 細胞成熟分化及調節 T 細胞的功能，目前研究發現，在肥胖的人體內對於瘦素往往是有阻抗性的，這也意味著瘦素對於肥胖者的作用比起體重正常者較為減少，進而導致肥胖病人的後天免疫系統在對抗病原體時不若正常體重病人來的正常。這種現象在真實的世界中也已經被多加描述，許多的研究都曾觀察到肥胖的病人在感染症的預後比起體重正常的病人來的差，甚至肥胖病人更容易罹患某些感染症。在 Matthew EF 等人的文章中提到肥胖病人有著更高的機會獲得醫療照護相關感染、手術部位感染、牙周疾病、吸入性肺炎，同時在病情嚴重時需進入加護病房照護治療情形下，其肥胖病人也有著更高的死亡率[4]。除了在細菌感染方面有此現象外，另在病毒感染之間的關係也已被科學家們觀察到。Maier HE 等人在一個居家的觀察研究中發現，肥胖病人排出 A 型流感病毒所需要的時間比起正常體重的病人來得久，足足多出了 42% 的時間，肥胖病人平均需要 5.23 天才能完整將 A 型流感病毒排出，相比之下，相同體重的病人只需要平均約 3.68 天便能完成[6]。而在 Green WD 等人的文章中指出即便接種流感疫苗，肥胖病人比起正常體重的病人血清中抗體下降速度更快，發生類流感症狀的機會也多出兩倍，以及得到流感後發生併發症機會與死亡率更高[7]。此外，肥胖與 Coronavirus disease 2019 (COVID-19) 的關係也正被密切地研究著，Yang J 等人在文章中指出重症嚴重特殊性肺炎 (COVID-19) 的病人其身體質量指數 (body mass index, BMI) 比起輕症的病人來得高，而肥胖的病人在感染 COVID-19 後往往會有較差的預後[8]。

肥胖與登革熱

2009 年的世界衛生組織登革熱診斷、治療與防治指引中將登革熱病

人分為：登革熱不具警示徵象、登革熱具警示徵象與嚴重登革熱[9]。目前已知嚴重登革熱的風險因子包括：不同血清型的登革病毒二次感染、糖尿病、心血管疾病和高血壓等慢性疾病、腹痛、持續嘔吐、出血徵兆等警示徵象以及較高的肝臟酵素數值、快速下降的血小板數量與上升的血比容等檢驗數值[3,10]。而在處置方面將病人分成 Group A、B、C 三個族群，再根據各個族群給予量身訂做的治療，其中，Group B 和 Group C 都是建議需要住院接受治療的族群。具警示徵象、有慢性病者、肥胖、老年族群與孕婦等都被歸類在 Group B 中。在小鼠的動物實驗中，Christina C 等人發現在感染第二型登革熱的狀況下，肥胖的小鼠比起體重正常的小鼠會有更嚴重的併發症，包含：體重下降與血小板低下[11]。而在 Rathore APS 等人的系統性回顧文獻中提到糖尿病、高血壓及肥胖都是導致嚴重登革熱的風險因子[3]。此外，Bella K 等人在一個小型規模病例對照研究中發現：相較體重正常的小孩，肥胖者有較高風險會發展成登革休克症候群，同時也提出肥胖是登革出血熱的風險因子[12]。而該論點也在更大規模的統合分析文章中看到類似的結果，如：Zulkipli MS 等人的研究指出在感染登革熱的小孩族群中，肥胖者比起正常體重者進展成嚴重登革熱的風險多出 38% [13]。比起肥胖孩童與登革熱之嚴重程度的探討，成人肥胖與登革熱嚴重度的研究數量非常少。在馬來西亞一篇同時收錄了感染登革熱住院的成人與孩童的回溯性研究中，Tan VPK 等人發現肥胖的登革熱患者有更高的血比容、更低的血小板數目、更高的天門冬胺酸轉胺酶 (Glutamic Oxaloacetic Transaminase) 與丙胺酸轉胺酶 (Glutamic Pyruvic Transaminase) 數值，顯示出肥胖者在感染登革熱病毒後有著較嚴重的臨床表徵[14]。

有鑒於肥胖是造成嚴重登革熱的風險因子之一，其分子層面的機轉也是科學家們急欲了解的，目前的研究認為肥胖會降低體內 Adenosine Monophosphate (AMP)-Activated Protein Kinase (AMPK) 的活性造成脂質堆積在細胞的內質網，而此一現象可能會促進登革病毒複製。此外，肥胖個案身體中的發炎介質與活性氧化物 (Reactive oxygen species, ROS) 可能對血管內皮造成傷害，當被登革病毒感染時，更易造成血漿滲漏，使得嚴重度增加[15]。此一假設似乎可解釋肥胖登革熱病人之嚴重度較正常體重者來的嚴重，不過還需要更進一步的研究來證實。

結　語

肥胖患者常伴隨著許多共病，造成個人健康傷害與社會醫療負擔，同時也易得到許多感染症及相關嚴重併發症。嚴重登革熱的風險因子包括：

不同血清型的登革病毒二次感染、糖尿病、心血管疾病、高血壓等慢性疾病及腹痛、持續嘔吐、出血徵兆等警示徵象、較高的肝臟酵素及血比容、血小板數量快速下降等檢驗數值。然而，目前國際探討肥胖與登革熱的相關性之族群仍以未成年人居多，所以肥胖對成年登革熱病人的影響是否不同仍需要更多研究探討，也是學界必須努力的目標。

參考文獻

1. 衛生福利部疾病管制署 (2021，07 月 15 日)。登革熱。摘自 https://www.cdc.gov.tw/Disease/SubIndex/WYbKe3aE7LiY5gb-eA8PBw
2. World Health Organization (2021, July 15). Available https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue
3. Rathore APS, Farouk FS, John ALS: Risk factors and biomarkers of severe dengue. Curr Opin Virol 2020;43:1-8.
4. Matthew EF, Maria K: Obesity and infection. Lancet Infect Dis 2006;6:438-46.
5. Michalakis K, Ilias I: SARS-CoV-2 infection and obesity: Common inflammatory and metabolic aspects. Diabetes Metab Syndr 2020;14:469-71.
6. Maier HE, Lopez R, Sanchez N, et al: Obesity increases the duration of influenza A virus shedding in adults. J Infect Dis 2018;218:1378-82.
7. Green WD, Beck MA: Obesity impairs the adaptive immune response to influenza virus. Ann Am Thorac Soc 2017;14(Supplement_5):S406-9.
8. Yang J, Hu J, Zhu C: Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Med Virol 2021;93:257-61.
9. World Health Organization: Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. 3rd ed. Geneva: World Health Organization. 2009:25-53.
10. Moustafa AH, Marwan AB, Turki SA, et al: Risk factors and predictors of severe dengue in saudi population in jeddah, western saudi arabia: a retrospective study. Am J Trop Med Hyg 2020;102:613-21.
11. Christina C, Tyler AB, Shamima A, et al: Nutritional status impacts dengue virus infection in mice. BMC Biology 2020;18:106.
12. Kurnia B, Suryawan IWB: The association between obesity and severity of dengue hemorrhagic fever in children at wangaya general hospital. Open Access Maced J Med Sci 2019;7:2444-6.
13. Zulkipli MS, Dahlui M, Jamil N, et al: The association between obesity and dengue severity among pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis 2018;12:e0006263
14. Tan VPK, Ngim CF, Lee EZ, et al: The association between obesity and dengue virus (DENV) infection in hospitalised patients. PLoS One 2018;13:e0200698.
15. Gallagher P, Chan KR, Rivino L, et al: The association of obesity and severe dengue: possible pathophysiological mechanisms. J Infect 2020;81:10-6.

The association between obesity and dengue

Yu-Yao Chiu[1], Chia-Lin Chen[1], Chung-Hao Huang[1,2]

[1]Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan

[2]Infection control center, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan

The annual number of global dengue cases is increasing. Taiwan, located in tropical and subtropical areas, has experienced several dengue outbreaks in history. Some of these outbreaks have caused tremendous medical and social impacts. It is critical to recognize the risk factors for severe dengue. According to the 2009 World Health Organization dengue guidelines, obesity is a risk factor for severe dengue requiring hospitalization. Obesity is associated with several comorbidities and is a risk factor for poor prognosis in many infectious diseases. Previous studies have reported that obese dengue patients had lower platelet nadir values, more rapidly increasing hematocrit and decreasing platelets, higher liver enzyme values, and higher duration of hospitalization, longer than 3 days, compared with non-obese dengue patients. With a global increase in the obese population, the evaluation and management of diseases in patients with obesity is an important clinical issue.

Key words: Dengue, Obesity, Risk factor

接種新型冠狀病毒肺炎疫苗後常見症狀之照護

葉家佑[1]　周桂如[2]　林均穗[3]

長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院　[1]急性精神科病房　[3]感染管制課
[2]臺北醫學大學　護理學院

新型冠狀病毒肺炎 (COVID-19) 於 2019 年年底迄今持續肆虐全球各地亦造成莫大死亡人數，可被視為國際公共衛生緊急事件，隨著生物醫學科技的演進，現今以「疫苗」為最佳的防疫對策，藉以施打疫苗後產生之細胞免疫反應，最終促使群體免疫。台灣於 2021 年 03 月開始予以新冠疫苗接種，至今接種比率持續上升，因此接種者可能面臨相關不適反應產生，本文將彙總我國採購之新冠肺炎疫苗施打後常見不良反應，並以實證角度提供對應之注射後部位疼痛、發燒及噁心嘔吐之生理症狀護理建議，做為臨床實務照護之參考。（**感控雜誌 2021:31:246-255**）

關鍵詞： 新型冠狀病毒肺炎、疫苗接種、症狀護理、全身性嚴重過敏反應

前　言

當今，世界各地正處於新型冠狀病毒肺炎 (The novel coronavirus pneumonia, COVID-19；簡稱新冠肺炎) 疫情高峰，全球的病例較 2020 年急遽上升，截至 2021 年 08 月 30 日確診人數達 216,303,376 人次，更有 4,498,451 人次死於該疾患，其威脅了群體健康及福祉[1]。因著，無國界運輸轉運緣故，致使病毒在不斷適應及出現變異的情況，再次使確診的人數與死亡人數的不斷攀升，以致全球淪為莫大的傷害，亦造成醫療量能巨大浩劫及崩壞的來臨。在早在 2020 年年初迄今，以公衛角度提

民國 110 年 7 月 19 日受理
民國 110 年 7 月 29 日修正
民國 110 年 8 月 24 日接受刊載

通訊作者：周桂如
通訊地址：110臺北市信義區吳興街250號
連絡電話：(02) 2736-1661 轉 6324

DOI: 10.6526/ICJ.202110_31(5).0005

供系列性的防護策略，包含：強化手部衛生、配戴口罩、監測體溫、環境消毒、社交距離及實聯制等[2]。我國此時正面臨相較去年更加嚴峻的疫情衝擊，自 2021 年 4 月 20 日起因某航空業未落實防疫健康管理原則，爆發多起確診個案後，疫情風波尚未平息，接踵而來的則是 5 月 15 日於台北萬華地區大規模的社區感染事件發生。依據衛生福利部疾病管制署公告之新型冠狀病毒肺炎趨勢報告，迄今 2021 年 8 月 30 日我國總確診數已達到了 15,991 人次，死亡人數共計 834 人次，此疾病造成世界醫療體系、經濟及社會安全莫大的衝擊[3]。

如何對抗及終結疫情是眾人所關注之事，以公共衛生及流行病學觀點探究，除了感染途徑需被阻斷外，如何創造群體免疫 (Herd immunity) 狀態方使出現不易受感染之宿主後，因此為了達到上述狀態則可透過疫苗接種的干預介入，經過估計需達 3/4 的人口免疫後，最終才能得以阻止病毒所致的迫害[4]。此外，由財團法人國家實驗研究院國家高速網路與計算中心[5]可知悉各國家 COVID-19 疫苗涵蓋率統合之數據，回溯至 2021 年 8 月 28 日北美國家 (North America) 中每一百人的總疫苗接種數 (total vaccinations per hundred) 達 93.09%、歐洲 (Europe) 達 98.56%、亞洲 (Asia) 則為 73.65%；而我國自今年 3 月 22 日開始依各類接種順序施打，迄今疫苗覆蓋率高達四成人口以上，並採用公費疫苗登記平台進行意願登記，加速大規模接種作業。因此，醫療臨床從業人員若能針對接種後可能發生之反應、注意事項及症狀提供對應照護，將對接種者後續健康及生活品質有莫大的助益，以下將詳細論述其疫苗接種副作用症狀及其護理建議。

施打新冠肺炎疫苗可能產生症狀

因應新型冠狀病毒肺炎疫情，可知現況疫苗接種的需求增加，但民眾及專業人員獲取施打疫苗後症狀副作用資訊量來自四面八方進而使之混淆，將產生錯誤認知，導致負面影響[6]。回顧美國疾病控制與預防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 初步了解注射新冠肺炎疫苗後可能所致不適症狀，包含：注射部位疼痛 (Pain at the injection site)、發紅 (Redness) 及腫脹 (Swelling)；身體其餘部分為疲倦 (Tired)、頭痛 (Headache)、肌肉痠痛 (Muscle pain)、發冷 (Chills)、發燒 (Fever)、噁心 (Nausea) 及嘔吐 (Vomiting) 等[7]。進一步檢索我國採購新冠肺炎疫苗，予以彙總後於表一呈現施打後常見不良反應。

由表一可發現不同廠牌的新型冠狀病毒肺炎之疫苗於接種後最常見的不良反應為注射後部位疼痛、腫脹及壓痛，平均皆有達到 60% 以上的情形；次之則為疲勞約佔 50%，再者為肌肉痠痛、頭痛、關節疼痛、發燒及

表一　我國採購新冠肺炎疫苗常見之不良反應

疫苗類型	研發單位	常見不良反應 (%)
重組病毒疫苗	藥廠：AstraZeneca 代號：AZD1222	18 歲以上及長者 注射後部位壓痛 (63.8%)、注射後部位疼痛 (54.3%)、頭痛 (52.7%)、疲勞 (53.0%)、肌肉疼痛 (43.9%)、發燒 (33.5%) 、發冷 (32.2%)、關節疼痛 (26.6%) 和噁心 (22.2%) 等[8]。
核酸疫苗 mRNA Vaccine (nucleoside modified)	藥廠：Moderna 代號：mRNA-1273	18 歲以上及長者 注射後部位疼痛(92%)、疲勞(70%)、頭痛(64.7%)、肌肉疼痛(61.5%)、關節疼痛(46.4%)、發冷(45.4%)、噁心嘔吐(23%)、腋窩處腫脹及疼痛 (19.8%)、發燒(15.5%)、注射部位腫脹(14.7%) 和紅腫(10%)等[9]。
	藥廠：BioNTech 和 Pfizer 代號：BNT162b2	16 歲以上及長者 注射後部位疼痛 (> 80%)、疲勞 (> 60%)、頭痛 (> 50%)、肌肉疼痛 (> 30%)、發冷 (> 30%)、關節疼痛 (> 20%) 以及發燒和注射部位腫脹 (> 10%) [10]。 12 至 15 歲之青少年 注射後部位疼痛 (> 90%)、疲勞及頭痛 (> 70%)、肌肉疼痛及發冷 (> 40%) 以及關節疼痛及發燒 (> 20%) 等[10]。
SARS-CoV-2 重組棘蛋白疫苗	藥廠：高端 (MVC) 代號：MVC-COV1901	注射部位疼痛/壓痛 (71.2%)、痠痛及全身無力 (36%)、肌肉痛 (27.6%)、頭痛 (22.2%)、腹瀉 (15.1%)、噁心和嘔吐 (7.7%) 以及發燒 (0.7%) [11]。

噁心嘔吐較為常見，以下將針對上述對應症狀照護予以提供。

以實證維度提供之症狀照護

「症狀」被視為個體用於反映身心社會功能 (Biopsychosocial functioning)、感知覺 (Sensations) 或

認知變化 (Cognition) 之主觀經驗，而「護理」被視為在精準健康照護中有極高的貢獻其主要特點在於預防、管理和緩解症狀，使之改善生活品質[12]。然則，醫護之專業新知不斷推成演進，如何從臨床中提出問題、尋找最佳證據內容，使再實務中得以應用有其重要性，以下則針對新冠肺炎疫苗常見不適症狀予以相對應症狀照護建議。

一、疼痛護理

「疼痛」被定義為來自實質或潛在的組織損傷，可能帶來不愉快的感受及情緒經驗。當此狀況出現時，建議先行予以 PQRSTA 疼痛評估 (The PQRSTA Pain Assessment) 以確認狀態，其涵蓋增強或減弱因子 (Provocation/Palliation)、性質 (Quality)、區域範圍或輻射程度 (Region/Radiation)、嚴重度 (Severity)、持續時間 (Timing)、額外衍生原因 (Adjuvants)，方可予以對應措施提供[13]。以統整資料中可見，疫苗接種後最常見的不良反應以「注射部位疼痛」為主，由 Şanlialp Zeyrek et al. [14]系統性回顧及統合分析之文章中可清楚得知，可透過以下方式達到事前的預防疼痛狀況出現，包含：手動按摩 (manual pressure)、醫療輔助器材 Shot-Blocker、換針技術 (the two-needle technique) 及 Z 型注射法 (the Z-track technique)，其作原理及方法見下表二。

表二的措施可在施打疫苗前予以提供照護外，如後續接種部位若出

表二　注射前可提供之措施

方法	原理及方式
手動按摩法	被視為一種減緩注射疼痛之簡易的干預措施，作用原理：透過疼痛閘門控制理論 (The gate control theory of pain management)，其理論依據在於脊隨中有一項打開及關閉閘門的機制，當打開時疼痛信號通過細小神經纖維傳送到大腦並產生痛感，進而減緩注射時疼痛感受，其過程建議手動按壓 10 秒鐘且施予壓力約為 4 kg/cm 或指甲床 (nail bed) 需反白[15]。
換針技術	假說皆為闡述使用「單支」空針抽取藥物過程可能會造成針的鈍化 (blunting) 進而增加注射部位的疼痛，故協助在注射前更換無菌針頭可作為減緩疼痛感受之方式[16]。
Z 型注射法	此方式為肌肉注射的一種技術，透過非慣用手向下拖拉施打者的皮下組織約 2~3 公分後，予以 90 度垂直入針予以推注藥物，此技術將形成入針後鋸齒狀(zigzag shape)，減少藥物殘留在皮下組織所致疼痛情況，移除針頭後將確保藥留滯在肌肉層中，亦形成 Z字形狀[17]。
Shot-Blocker®	此為一項非侵入醫療輔助器材 (圖一及圖二)，可被用於固定於注射部位周遭，採用原理與手動按摩法相似，藉以器材同時刺激較大直徑的神經纖維來達到關閉閘門機制，減少注射時疼痛之不適[18]。

現腫脹或壓痛的情況，可先提供局部冰敷 (Ice packing)，其療效原理較多面向，可減緩細胞代謝率及細胞吞噬作用、游離神經末梢的敏感性及使突觸活性下降，進而降低炎症、腫脹及其疼痛情況出現，建議使用時間約於 20 至 30 分鐘左右，亦避免過長時間冰敷所致軟組織受損及其反彈效應 (Rebound phenomenon) 的情況產生[19]。除此之外，仍需提醒接種者，勿搓揉或抓傷注射部位以降低可能造成感染之風險。

二、發燒護理

「發燒」是種容易識別的症狀，為體溫高於正常值。發燒症候群 (Fever syndrome) 泛指體溫須達 38.3℃或 101℉，身體因某種原因所致體溫調控中樞下視丘 (Hypothalamus) 機制失衡，過程所致發冷 (Chill) 階段，並合併疲倦、頭痛、肌肉痠痛、代謝率增加及其導致輕度脫水的情況，使須進一步探究完整的病史、免疫接種史 (immunizations) 及確認有無皮疹 (if rash) 等，已協助確立診斷[20,21]。

此部分照護可提供衛教為接種疫苗後 48 小時內需留意體溫變化，如：體溫大於 38℃時，建議每四小時密切監測直到退燒後 72 小時，並嘗試以下措施：1. 確認是否有口渴、皮膚乾燥、尿量減少或顏色變深，可能有脫水狀況，則建議每日至少 2,000 毫升水分或其他體液攝取；2. 代謝率增加，建議可採取高蛋白、適量碳水化合物及低油脂食物；3. 於舒適護理可先行辨別發燒現階段是否有發冷之寒顫狀況，如有則提供增加被蓋保暖，無上述狀況時，則減少衣物，倘若與上述症狀未改善，持續不適或高燒達 41℃，建議立即就醫，並告知醫師近日接種疫苗史[22,23]。

三、噁心及嘔吐護理

「噁心」廣義為一種胃部的不適症狀，可能對食物有厭惡感或出現想吐的衝動；「嘔吐」則被定義為一種一次性事件，因某種原因將其胃內容

圖一　Shot-Blocker® 外觀[18]。

圖二　Shot-Blocker® 使用方式[18]。

物吐出。照護重點除了衛教接種者記錄噁心及嘔吐情形外，由我國護理專業團體「台灣護理學會」則在 2019 年以中醫護理實證角度提出「噁心嘔吐常用穴位按摩方法」以作為臨床照護方針，使用宣傳海報 (圖三) 及 YouTube 衛教影片提供病人、照顧者及其醫事人員作為學習及應用，其中告知常見穴位位置，如：內關穴、合谷穴、太衝穴、中脘穴及足三里穴，並予以說明按摩方式及其注意事項，作為改善噁心嘔吐之不適症狀之對應措施[24]。

圖三　台灣護理學會-噁心嘔吐常見穴位按摩宣傳海報[24]

接種緊急症狀實務建議

除上述接種常見不適症狀外，接種當下可能出現潛藏致命的「全身性嚴重過敏反應 (Anaphylaxis)」將危急生命安全，與不同的機制 (mechanisms)、誘因 (triggers)、臨床表現 (clinical presentations) 和嚴重程度 (severity) 有關，因此深入了解表徵及予以對應措施為之重要[25]。

衛生福利部疾病管制署於 2021 年 4 月公告新冠疫苗接種場所因應全身性嚴重過敏反應之處置，闡述醫療人員需受訓且早期識別症狀包含：是否有喉頭緊縮、喘鳴 (Stridor)、喘息 (Wheezing)、呼吸窘迫、吞嚥困難、腹痛或肚子絞痛、頭暈、昏厥、發紺、臉色蒼白或潮紅、大面積皮膚發紅或出現搔癢、黏膜處出現不尋常之腫脹等，故接種者於注射後需於接種單位或鄰近處密切觀察 30 分鐘無虞方可離開[26]。

若個案疑似全身性嚴重過敏反應時應先行建立呼吸道、循環及確認意識狀況，若無上呼吸道阻塞或嘔吐時，可採仰臥且將腿部墊高，若發生低血壓、呼吸道水腫及呼吸困難時，則立即給予對應腎上腺素 (Epinephrine) 其濃度應為 1:1,000，1 mg/ml，無論成人或幼童肌肉注射劑量為 0.01 mg/kg，成人注射上限為 0.5 mg/劑，兒童為 0.3 mg/劑且症狀未改善則 5 至 15 分鐘重複注射，並需持續觀察 4 小時以上避免再次復發[25,26]。

討論與結論

隨著疫情的持續，疫苗接種為現階段抗疫重要介入措施，而接種新冠病毒肺炎 (COVID-19) 疫苗後可能所致不同反應發生。由加拿大卑詩省疾病管制署 (BC Centre for Disease Control) 至 2021 年 7 月 5 日開始提供民眾相關接種疫苗後照護仿單，明列若出現嚴重過敏反應 (紅疹、呼吸困難、面舌部或喉嚨腫脹) 時建議立即就醫，再次強化接種疫苗後仍持續遵從各項公衛指引，如：保持 2 公尺社交距離、經常保持手部衛生及配戴口罩等[27]。

近觀台灣現況接種後反應，以衛生福利部疾病管制署設置之「Taiwan V-Watch」COVID-19 疫苗接種健康回報系統中，截至 2021 年 7 月 18 日資料顯示，不論廠牌、接受第 1 劑或第 2 劑，注射部位疼痛仍然是最為常見之不適症狀，且高達五成以上，在接種後第 1 天發燒 (≥ 38℃) 在 AstraZeneca 第 1 劑為 26.9% 而第 2 劑為 2.9%；Moderna 第 1 劑為 3.1% 而第 2 劑為 36.6% [28]。可見以上症狀實為施打疫苗後常見症狀，且值得被關注與解決，本文以實證角度彙總我國採購採購新冠肺炎疫苗常見之不良反應數據，並提供對應症狀照護及適切處置，以疼痛、發燒及噁心嘔吐為主軸，並針對全身性嚴重過敏反應

之評估及處遇，希冀作為後續社區疫苗接種站、醫療院所及長期照護機構等醫療從業人員之臨床照護參酌，以達到較為完善的護理照護提供。

參考文獻

1. World Health Organization. (2021, August 30). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available https://covid19.who.int/
2. 衛生福利部疾病管制署 (2020，4 月 27 日)。嚴重特殊傳染性肺炎疾病介紹。摘自 https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/vleOMKqwuEbIMgqaTeXG8A
3. 衛生福利部疾病管制署 (2021，8 月 30 日)。COVID-19-Taiwan。摘自https://sites.google.com/cdc.gov.tw/2019ncov/Taiwan
4. 柯獻欽，鄭高珍，莊銀清等：新冠肺炎病毒之群體免疫、疫苗研發與卡介苗功效。內科學誌 2020;31:254-61。
5. 財團法人國家實驗研究院國家高速網路與計算中心 (2021，8 月 28 日)。各國家 COVID-19 疫苗涵蓋率。摘自 https://covid-19.nchc.org.tw/dt_002-csse_covid_19_daily_reports_vaccine.php?countryCode=World
6. Association of Immunization Managers (2020). Flu Vaccination in a Pandemic: Leadership Lessons from Public Health Immunization Programs. Available https://cdn.ymaws.com/www.immunizationmanagers.org/resource/collection/49107373-8424-42C5-9A82-882C58A2CC10/Flu_Vaccination_in_a_Pandemic_AIM_Report.pdf
7. Centers for Disease Control and Prevention (2021, June 24). Possible Side Effects After Getting a COVID-19 Vaccine. Available https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/expect/after.html
8. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2021, July 16). Information for Healthcare Professionals on COVID-19 Vaccine AstraZeneca. Available https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1003565/uk-clean-spc-covid-19-vaccine-astrazeneca-reg174_16July_1_.pdf
9. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2021, June 25). Information for Healthcare Professionals on COVID-19 Vaccine Moderna. Available https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/997051/mhra-smpc-plgb-53720.pdf
10. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2021, July 9). Information for Healthcare Professionals on COVID-19 Vaccine Pfizer/BioNTech. Available https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19/information-for-healthcare-professionals-on-pfizerbiontech-covid-19-vaccine#ADR
11. 衛生福利部疾病管制署 (2021，8 月 13 日)。高端新冠肺炎疫苗。摘自 https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/epjWGimoqASwhAN8X-5Nlw
12. Cashion AK, Gill J, Hawes R, et al: National Institutes of Health Symptom Science Model sheds light on patient symptoms. Nursing Outlook 2016;64:499-506.
13. Regina MF, Rose AG, Kate DJ: Pain Assessment.?In Betty R. F. & Judith A. P., eds. Oxford Textbook of Palliative Nursing. 5th ed. Oxford University. 2019:98-115.
14. Şanlialp Zeyrek A, Takmak Ş, Kurban NK, et al: Systematic review and meta-analysis: Physical-procedural interventions used to reduce pain during intramuscular injections in adults. Journal of Advanced Nursing 2019;75:3346-61.
15. Öztürk D, Baykara Z G, Karadag A, et al: The effect of the application of manual pressure before the administration of intramuscular injections on students' perceptions of postinjection pain: a semi-experimental study. Journal of Clinical Nursing 2017;26:1632-38.
16. Ağaç E, Güneş UY: Effect on pain of changing the needle prior to administering medicine intramuscularly: a randomized controlled trial. Journal of Advanced Nursing 2011;67:563-568.
17. Yilmaz D, Khorshid L, Dedeoğlu Y, et al: The Effect of the Z-Track Technique on Pain and Drug Leakage in Intramuscular Injections. Clinical Nurse Specialist CNS 2016;30:E7-12.
18. Bionix. (n.d.). ShotBlocker®. Available https://bionix.com/shotblocker.html

19. Mahshidfar B, Cheraghi Shevi S, Abbasi M, et al: Ice Reduces Needle-Stick Pain Associated With Local Anesthetic Injection. Anesthesiology and Pain Medicine 2016;6:e38293.

20. Patricia C: Evidence-based management of childhood fever: what pediatric nurses need to know.?Journal of Pediatric Nursing 2014;29:372-75.

21. Marc S S.: 麻州總醫院內科手冊 Pocket Medicine (五版)。鄭昌錡、張克威譯。新北市：合記。2020。

22. 陳偉鵬、謝惠玲、劉春年等：臨床症狀護理 (三版)。台北市：華杏。2020。

23. 衛生福利部疾病管制署 (2021，6 月 06 日)。COVID-19 疫苗：疫苗簡介。摘自 https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/epjWGimoqASwhAN8X-5Nlw#

24. 台灣護理學會 (2019，12 月 17 日)。「噁心嘔吐常用穴位按摩方法」宣導海報及影片。摘自 http://www.twna.org.tw/frontend//un09_news/news_newsdetail.asp?t_id=7834&sector=1

25. Shaker MS, Wallace DV, Golden D, et al: Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2020;145:1082–1123.

26. 衛生福利部疾病管制署 (2021，4 月 26 日)。COVID-19 疫苗接種場所因應可能發生全身性嚴重過敏反應 (Anaphylaxis) 之處置建議。摘自 https://www.cdc.gov.tw/File/Get/_ujL7TZ24EVt6p-BaPBTnQ

27. BC Centre for Disease Control. (2021). Vaccination after care. Available http://www.bccdc.ca/Health-Info-Site/Documents/COVID-19_vaccine/VaccinationAftercare.pdf

28. 衛生福利部疾病管制署 (2021，7 月 21 日)。Taiwan V-Watch 症狀統計。摘自 https://www.cdc.gov.tw/File/Get/bh0Z7H_Hfiwf28VpJ9843w

Nursing care for the management of common symptoms after COVID-19 vaccination

Jia-You Ye[1], Kuei-Ru Chou[2], Chun-Sui Lin[3]

[1]MSN, RN, Acute Psychiatric Ward, Department of Nursing, Linkuo Chang Gung Memorial Hospital and PhD student, School of Nursing, Taipei Medical University

[2]PhD, RN, FAAN, School of Nursing, College of Nursing, Taipei Medical University; Center for Nursing and Healthcare Research in Clinical Practice Application, Wan Fang Hospital; Vice Director, Department of Nursing, Taipei Medical University-Shuang Ho Hospital, and Psychiatric Research Center, Taipei Medical University Hospital

[3]RN, Manager, Infection Control Committee, Linkuo Chang Gung Memorial Hospital

The coronavirus disease 2019 (COVID-19), a serious communicable disease, has been ravaging worldwide, resulting in severe fatalities since the 2019 year-end. With the advancement of biomedical technology, vaccination against COVID-19 has become the best anti-epidemic measure. COVID-19 vaccination triggers a cell-mediated immune response, eventually leading to herd immunity. The COVID-19 vaccination rate in Taiwan has been rising since its commencement in mid-March 2021. However, unpleasant reactions may occur following vaccination. Here, we summarize the common adverse reactions, such as pain at the injection site, fever, nausea, and vomiting, after the administration of COVID-19 vaccines purchased by Taiwan and provide empirical nursing care recommendations as a practical reference for the clinical care of these common symptoms.

Key words: COVID-19, Vaccination, Nursing care for symptoms, Anaphylaxis

專　欄

DOI: 10.6526/ICJ.202110_31(5).0006

環境唑類抗藥煙麴黴的健康一體化 (One Health) 議題

楊聖永[1]　吳綺容[1,2]

[1]國家衛生研究院　感染症與疫苗研究所台灣黴菌實驗中心
[2]國立成功大學醫學院附設醫院　內科部感染科

前　言

唑類 (azole) 藥物具有廣效及優異的抑制黴菌 (在農業上慣稱為真菌) 效果，是治療人類、動物及植物黴菌感染症不可或缺的藥品[1]。在農業上，真菌之危害估計佔植物傳染性病害的 75% 左右，而對治真菌病原的殺真菌劑中，demethylation inhibitors (DMIs) 是最重要的類別，約佔全球殺真菌劑使用量的三分之一[1,2]。DMIs 是單點作用機制的藥劑，透過抑制真菌 sterol C14-demethylase (即 *erg11* 或稱 *cyp51* 基因所轉譯的蛋白酶) 的功能以阻斷細胞膜麥角固醇 (ergosterol) 的生成，進而達到殺菌的效果[2]。DMIs 中，咪唑 (imidazole) 及三唑 (triazole) 類是最主要的藥物種類[1]。於人類醫學，麴菌症 (aspergillosis) 是最常見的絲狀黴菌感染症，以煙麴黴 (*Aspergillus fumigatus*) 為最重要致病菌種。唑類是治療麴菌症的首選藥物，作用機轉與 DMIs 相同，常用於治療侵襲性麴菌症 (voriconazole 和 isavuconazole) 和慢性麴菌症 (itraconazole) 及高危險群的預防性使用 (posaconazole) [3]。在 2000 年以前鮮少有唑類抗藥煙麴黴 (azole-resistant *A. fumigatus*, ARAF) 的報告，但近 20 年來全球 ARAF 盛行率已明顯上升[1]。

目前認為煙麴黴產生唑類抗藥性的途徑有二：臨床唑類治療及環境唑類使用[4]。於後者，雖然煙麴黴不是 DMIs 所針對的作物病原，但煙麴黴若長期生存在含有 DMIs 的土壤中，會逐漸發展出對 DMIs 的耐受性及對醫用唑類的交互抗藥性，是近年

來 ARAF 逐漸盛行的可能原因[1,5]。DMIs 所誘發的唑類抗藥機轉，主要以 *cyp51A* 基因發生 TR_{34}/L98H、TR_{34}/L98H/S297T/F495I 或 TR_{46}/Y121F/T289A 突變為代表 (本文簡稱 TR_{34} 或 TR_{46} 突變) [1,5,6]。迄今多國的監測都可從環境中分離出 TR_{34} 或 TR_{46} 菌株，因此即使病人未曾接受過唑類治療也可能因吸入環境中的抗藥菌孢子而罹患抗藥性麴菌症[1,4]。目前各國臨床 ARAF 的盛行率約介於 1% 至 10% 之間；在英國及尼德蘭，甚至可超過 20% [4]。據統計，八成的唑類抗藥性麴菌症是由 TR_{34} 與 TR_{46} 菌株所引起[7]。唑類抗藥性麴菌症的死亡率遠高於無抗藥性麴菌症 (62% vs. 37%)，高死亡率可部分歸因於未能及時給予有效的藥物治療[8]。因此國際專家共識建議，若臨床 ARAF 盛行率大於 10%，麴菌症的經驗性療法應考慮唑類與 echinocandin 合併使用或改用 amphotericin B，避免因單一使用唑類藥物而導致治療失敗[7]。

由於環境 ARAF 已威脅人類的健康，尼德蘭奈梅亨大學醫師教授 Paul Verweij 在 2019 年召集了來自歐洲多國，涵蓋醫學黴菌學、分子黴菌學、植物生理學/病理學、演化學及農藥產業跨領域的專家及代表，針對 ARAF 對臨床的影響、DMIs 誘發 ARAF 的機制、後續因應對策等議題相互交流，勾勒未來努力的方向[1]。台灣長期且廣泛地使用咪唑及三唑類殺真菌劑，環境與病人身上也已分離出 TR_{34} 及 TR_{46} 抗藥煙麴黴[9-11]。台灣與尼德蘭具有相近的人口數及國土面積，農業同是兩國重要的產業，也同樣面臨 ARAF 的威脅，因此尼德蘭的經驗相當值得台灣借鏡。本文在文獻回顧之外，也節錄了上述會議的重要內容，介紹環境唑類抗藥煙麴黴的健康一體化 (One Health) 議題之新近發展。

DMIs 與 ARAF 的關聯性

DMIs 被認為可誘發 ARAF 的推論來自以下的觀察。1. 以流病觀點而言，在尼德蘭，沒有地緣關係的病人所分離的 ARAF 菌株中，高達 94% 的菌株同屬 TR_{34}/L98H 基因型；三分之二分離出 ARAF 的病人先前並未接受過唑類治療；臨床和環境分離的 TR_{34} 菌株親緣關係高度相關，TR_{46} 菌株亦同[12-15]。2. 以藥物學而言，5 種三唑類 DMIs (difenconazole、tebuconazole、propiconazole、epoxiconazole 及 bromuconazole) 分子結構與醫用唑類高度相似，可與煙麴黴 Cyp51A 蛋白酶對接結合；TR_{34} 和 TR_{46} 菌株對此 5 種 DMIs 也具耐藥性[5]。另外，Cyp51A 序列分析及基因重組實驗發現 TR_{34}/L98H/S297T/F495I 的 F495I 和咪唑抗藥性有關，以此推測咪唑類 DMIs (如 prochloraz) 會篩選出 TR_{34}/L98H/S297T/F495I 基因型 ARAF [6]。3. 以黴菌生物學

觀點而言，縱列重複序列 (tandem repeat, TR) 類型的突變常發生在有性生殖階段、因減數分裂時同源染色體不對稱的交叉互換而產生。煙麴黴感染人體時大多處於無性生殖階段，意指 TR_{34} 或 TR_{46} 突變可能是菌株在自然環境中進行有性生殖的過程發生[16]。尼德蘭科學家分別於有使用及未使用 DMIs 的農場進行堆肥土壤採樣，採樣土壤經 70℃熱休克處理後培養一段時間，觀察土壤樣本 ARAF 的分離情形[17]。熱休克的目的是將無性生殖孢子 (conidia) 去除，留下較耐熱的子囊孢子 (ascospores)，以了解有性生殖在抗藥性產生的過程中所扮演的角色。培養結果發現，在不含 DMIs 的土壤所分離出的 50 株煙麴黴中，僅 2% 為 ARAF；相反的，在含有 DMIs 的土壤所分離出的 45 株煙麴黴中，高達 91% 為 ARAF，其中多數為 TR_{46}/Y121F/T289A 基因型。特別的是，4 株 ARAF 帶有 TR_{46} 重複 3 次的 $TR46^3$/Y121F/M172I/T289A/G448S 新興基因型突變。科學家進一步將 2 株不同交配型的 TR_{46}/Y121F/T289A 菌株進行有性生殖後，也成功分離出 TR_{46} 重複 3 次的 $TR46^3$/Y121F/T289A 基因型子代菌株。回溯分析 2012~2015 年間尼德蘭的臨床菌株庫發現已有三位病人分離出 $TR46^3$/Y121F/M172I/T289A/G448S 基因型菌株。這個重要的研究顯示，在有性世代的煙麴黴有機會產生帶有縱列重複序列 (TR) 的抗藥性突變，而含有 DMIs 的堆肥土壤是發生抗藥性突變的熱區。

ARAF 待研究領域

不過有些田野研究並未支持 DMIs 與 ARAF 兩者間的關聯性。英法德 15 個小麥田的監測並未分離出 ARAF 或是分離的比例很低，顯示小麥田使用 DMIs 的慣行農法並不容易篩選出 ARAF [18,19]。另一方面，尼德蘭的研究發現三類有機材料的儲放區是最容易分離出 ARAF 的熱區，分別為花卉球莖廢棄物、綠色廢棄物 (草、樹葉、灌木、樹木等) 及木材廢棄物 (鐵軌枕木、木箱、木圍籬等) 儲放區，測得的煙麴黴菌落量約為 10^3~10^5 cfu/g；三唑類 tebuconazole、epoxiconazole 和 prothioconazole 則是這些儲放區最常測到的殺真菌劑[20]。尼德蘭花卉種植過程使用殺真菌劑的時機有二，分別為種植前的球莖浸泡和種植後的田間噴灑，目的為減少真菌病原所造成的病害。另一方面，煙麴黴可生長的溫度範圍很寬 (12℃~65℃，35℃最適合生長)，喜歡潮濕的環境 (相對溼度 85~100%)。釐清尼德蘭花卉產業整個堆肥的管理流程，分析堆肥的溫度、濕度和 DMIs 殘留量與 ARAF 的相關性，將有助於了解篩選抗藥菌的關鍵環境條件。綜合上述及相關的研究觀察，科學家認為使用 DMIs 本身並不一定會誘發抗藥性突變，符合下述條件的環

境才是容易篩選出抗藥菌的熱區。熱區條件包括：1. 適合真菌生長、繁殖及傳播的物理性、生物性和非生物性的條件；2. 可讓真菌長時間生存生長，完成各階段的生命週期 (特別是有性世代)；3. 含有唑類藥物，且其濃度足以篩選出抗藥菌株。

目前 DMIs 與 ARAF 關聯性的議題仍存在以下知識缺口：1. 土壤中的煙麴黴族群在 DMIs 篩選壓力下的動態變化；2. 無性及有性世代在 DMIs 篩選壓力下產生抗藥菌株的過程及機制是否有所差異？3. 抗藥性的產生是否會伴隨適存度代價 (fitness cost)，影響抗藥菌的生長速率、傳播及毒力；4. 哪些是篩選出 ARAF 的高風險環境因子？5. 不同 DMIs 種類及使用不同 DMIs 濃度於篩選抗藥菌的風險？於使用濃度方面，理論上，在含低濃度 DMIs 的土壤中，低度抗藥的菌株被篩選出來後，有機會逐漸累積抗藥性突變而發展出高度抗藥性；相反的，若提高 DMIs 施用濃度，有機會可以有效根除低度抗藥的菌株，阻絕其後續發展抗藥性的機會[21]。實際的田野調查則發現在分離出 ARAF 的熱區所測得的 DMIs 殘留濃度從低到高範圍很寬 (0.001~6.4 mg/L)，沒有一致性的結論。另外要注意的是，土壤中的 DMIs 濃度是動態變化的，所測得的 DMIs 殘留濃度並不能代表抗藥菌被篩選出來當時的真實濃度[20]。因此，何者是不易篩選出 ARAF 的適當 DMIs 使用濃度，仍待進一步研究解答。釐清上述未知領域，將有助擬定適當的介入措施，減少環境 ARAF 的生成。

台灣現況

台灣長期使用 prochloraz、difenoconazole 及 tebuconazole 農藥，近來大規模的研究發現台灣水稻徒長病病原 (*Fusarium fujikuroi*) 已產生 prochloraz 及 tebuconazole 抗藥性[11,22]。以此推測，存在土壤的 prochloraz 及 tebuconazole 的選擇壓力也可能使煙麴黴發展出唑類抗藥性。

在環境監測方面，國衛院於 2015~2017 年間從台灣各區的社區及農地土壤、社區及醫院空氣等 2,760 個樣本分離出 451 株煙麴黴，其中 7.5% (34 株) 為 ARAF，多數 (29，85%) 為 TR_{34} 菌株[10]。在臨床監測方面，於 2011~2018 年來自台灣多中心醫院 297 位病人中，12 (4%) 位病人分離出 ARAF，多數 (10 位，83.3%) 病人帶有 TR_{34} 菌株 (9 位) 或 TR_{46} 菌株 (1 位) [9]。此 TR_{46} 菌株和荷蘭及印度流行菌株親緣關係高度相關，顯示抗藥菌無國界的廣泛傳播。值得注意的是，有一主要本土流行型別 TR_{34}/L98H/S297T/F495I 菌株分佈台灣各區環境土壤，並已造成兩例致命肺麴菌症[9]。這些 TR_{34} 及 TR_{46} 菌株表現 tebuconazole 及 difenconazole 耐藥性，TR_{34}/L98H/S297T/F495I 及

TR_{46} 菌株另同時表現 prochloraz 耐藥性；TR_{34} 及 TR_{46} 菌株也未因抗藥性突變而導致生長或產孢趨緩，因此含有 DMIs 的土壤便成了抗藥菌持續繁殖的沃土[9,10]。由於台灣臨床 ARAF 的比例仍小於 5%，因此唑類仍是麴菌症的首選藥物，不過面對唑類治療反應不佳患者，應將抗藥性列入鑑別診斷。

抑制煙麴黴菌抗藥性發展之策略

目前臨床上可使用的抗黴菌藥物並不多，唑類又是麴菌症唯一可口服使用的有效藥物。為確保麴菌症能保有治療藥物，首要策略即是阻止環境 ARAF 的產生及散播。雖然 DMIs 使用與誘發 ARAF 的因果關係並未完全被確認，但會議專家們都認同應該開始進行減害措施，並建議可依以下三方面進行[1]。1. 營造不利煙麴黴生長及繁殖的環境：尼德蘭有多種不同型式的堆肥廠，可以比較堆肥原材料在經過不同堆肥方式分解後的殘餘煙麴黴菌落量。理論上，採用低菌落殘餘量的堆肥方法應該也同時會降低產生 ARAF 的風險。2. 降低土壤 DMIs 篩選壓力：可選用半衰期較短或抗藥性篩選風險較低的 DMIs，或與不同作用機轉的非 DMIs 藥劑輪替使用。3. 農藥法規層面管理：在新藥上市前或既有藥物申請展延的使用執照審核時，也應評估環境用藥是否會有誘發人類黴菌病原產生醫用抗黴菌藥交互抗藥性的風險。有些專家甚至強烈認為應該避免在醫學及農業同時使用具有相同作用機轉的藥物，以防止交互抗藥性的產生。目前許多唑類殺真菌劑 (如 tebuconazole) 已被歐盟列在可被取代的藥物評估清單中。另一方面，若環境藥物無可避免地與醫用抗黴菌藥物共享相同的作用機轉時，就需要針對環境用藥訂定嚴格的使用範圍，限制其只能在誘發抗藥菌風險較低的農法或環境使用。此外，農藥產業也應引入產品管理 (product stewardship) 的概念，朝著從生產製造、販售、使用、到廢棄的過程都是對環境友善的目標努力。

尼德蘭花卉球莖產業產品管理目前的重點是保護地表水，規範殺真菌劑只能使用在逕流及引流良好的農地使用。花卉球莖產業也致力減少整體農藥的使用，並在農藥選擇上，以多點作用機制的農藥取代單點作用機制的農藥。從 2012 到 2016，初步成果可見整體殺真菌劑、prothioconazole 和 tebuconazole 使用量分別下降了 16.9%、29.7% 和 24.2% [1]。我國農委會於 2017 年宣示「十年農藥減半政策」，推動對環境、人體危害較低的農藥使用策略。台灣農學界也持續呼籲農民輪替使用不同作用機轉的農藥，以避免單點作用機制藥劑連續重複使用而篩選出抗藥作物真菌病原[2,22]。2019 年農委會更修正了農藥標示管理辦法，將農藥作用機制代碼及農藥產品條碼納入規範，方便農民

辨識不同農藥的作用機轉，有助推動農藥輪替使用。目前仍待更多的田野研究，辨識台灣環境 ARAF 的分佈熱區及易篩選出抗藥菌的高風險的農藥及慣行農作法，作為擬定台灣農藥政策時可參考的實證資料。

結　語

因環境用藥而篩選出的 ARAF 衝擊人類的健康，美國疾病管制局於已於 2019 年將 ARAF 列為需密切關注的警示清單菌種[23]。目前亟待跨領域多方共同研究合作，辨識那些是易篩選出 ARAF 的高風險農藥及慣行農作法，後續擬定相對應的農藥使用政策。期望能透過合理的農藥使用，減少作物真菌病原及人類致病黴菌唑類抗藥性的出現，以確保唑類藥物於對治植物病害及人類麴菌症的療效，達到人類與環境健康一體化「One Health」的目標。

參考文獻

1. Verweij PE, Lucas JA, Arendrup MC, et al: The one health problem of azole resistance in Aspergillus fumigatus: current insights and future research agenda. Fungal Biology Reviews 2020;34:202-14.
2. 曾德賜：農藥藥理與應用。台中：國立中興大學出版中心。新北市：藝軒圖書出版社。2015 (2018 初版再刷);1,83,133。
3. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al: Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect 2018;24:e1-e38.
4. Lestrade PPA, Meis JF, Melchers WJG, et al: Triazole resistance in Aspergillus fumigatus: recent insights and challenges for patient management. Clin Microbiol Infect 2019;25:799-806.
5. Snelders E, Camps SMT, Karawajczyk A, et al: Triazole fungicides can induce cross-resistance to medical triazoles in Aspergillus fumigatus. Plos One 2012;7:e31801.
6. Chen Y, Li Z, Han X, et al: Elevated MIC values of imidazole drugs against Aspergillus fumigatus isolates with TR34/L98H/S297T/F495I mutation. Antimicrob Agents Chemother 2018;62:e01549-17.
7. Verweij PE, Ananda-Rajah M, Andes D, et al: International expert opinion on the management of infection caused by azole-resistant Aspergillus fumigatus. Drug Resist Updat 2015;21-22:30-40.
8. Lestrade PP, Bentvelsen RG, Schauwvlieghe A, et al: Voriconazole resistance and mortality in invasive aspergillosis: A multicenter retrospective cohort study. Clin Infect Dis 2019;68:1463-71.
9. Wu CJ, Liu WL, Lai CC, et al: Multicenter study of azole-resistant Aspergillus fumigatus clinical isolates, Taiwan. Emerg Infect Dis 2020;26:806-9.
10. Wang HC, Huang JC, Lin YH, et al: Prevalence, mechanisms and genetic relatedness of the human pathogenic fungus Aspergillus fumigatus exhibiting resistance to medical azoles in the environment of Taiwan. Environ Microbiol 2018;20:270-80.
11. Taiwan Crop Protection Industry Association: Domestic manufacturers production & sale of pesticides. Taipei, Taiwan: Taiwan Crop Protection Industry Association, 1962-2016 [In Chinese].
12. Snelders E, van der Lee HA, Kuijpers J, et al: Emergence of azole resistance in Aspergillus fumigatus and spread of a single resistance mechanism. PLoS Med 2008;5:e219.
13. Snelders E, Huis In't Veld RA, Rijs AJ, et al: Possible environmental origin of resistance of Aspergillus fumigatus to medical triazoles. Applied and environmental microbiology 2009;75:4053-7.
14. van der Linden JW, Camps SM, Kampinga GA, et al: Aspergillosis due to voriconazole highly resistant Aspergillus fumigatus and recovery of genetically related resistant isolates from domiciles. Clin Infect Dis 2013;57:513-20.

15. van der Linden JW, Snelders E, Kampinga GA, et al: Clinical implications of azole resistance in Aspergillus fumigatus, The Netherlands, 2007-2009. Emerg Infect Dis 2011;17:1846-54.

16. Verweij PE, Snelders E, Kema GH, et al: Azole resistance in Aspergillus fumigatus: a side-effect of environmental fungicide use? The Lancet Infectious diseases 2009;9:789-95.

17. Zhang J, Snelders E, Zwaan BJ, et al: A novel environmental azole resistance mutation in Aspergillus fumigatus and a possible role of sexual reproduction in its emergence. mBio 2017;8:e00791-17.

18. Fraaije B, Atkins S, Hanley S, et al: The multi-fungicide resistance status of Aspergillus fumigatus populations in arable soils and the wider european environment. Front Microbiol 2020;11:599233.

19. Barber AE, Riedel J, Sae-Ong T, et al: Effects of agricultural fungicide use on Aspergillus fumigatus abundance, antifungal susceptibility, and population structure. mBio 2020;11:e02213-20.

20. Schoustra SE, Debets AJM, Rijs A, et al: Environmental hotspots for azole resistance selection of Aspergillus fumigatus, the Netherlands. Emerg Infect Dis 2019;25:1347-53.

21. Van Den Bosch F, Paveley N, Shaw M, et al: The dose rate debate: does the risk of fungicide resistance increase or decrease with dose? Plant Pathology 2011;60:597-606.

22. Chen YC, Lai MH, Wu CY, et al: The genetic structure, virulence, and fungicide sensitivity of Fusarium fujikuroi in Taiwan. Phytopathology 2016;106:624-35.

23. The Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic/Antimicrobial Resistance. Biggest Threats and Data. Available https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html#azole.

國內外新知

使用 Chlorhexidine 漱口水清除 COVID-19 病人的口咽部 SARS-CoV-2 病毒

【高雄市立小港醫院感染管制室 林嘉儀/張科 摘評】

自 2019 年 12 月 (SARS-CoV-2) 出現以來，全球確診病例已超過 1.13 億，超過 250 萬人死亡。在缺乏有效的全身抗微生物藥物的情況下，預防對於此疾病至關重要。流行病預防最有效的辦法是結合疫苗免疫、使用預防性抗微生物藥物和隔絕致病微生物傳播。由於 SARS-CoV-2 疫苗研發及施打正在進行中，預防此疾病的建議目前著重於維持社交距離、戴口罩、洗手和疾病疫調來阻隔病毒。最近，也有越來越多的研究證據發現，局部抗微生物劑也可以用來預防 COVID-19。在這項研究中，作者研究使用 Chlorhexidine 製作漱口水來預防 SARS-COV-2 感染口咽。

此研究收集了在 2020 年 5 月 20 日至 2020 年 12 月 15 日期間入住醫院 COVID-19 病房的確診病人。研究對象包括：能按照說明使用 Chlorhexidine 漱口的病人，排除放置鼻胃管或氣管插管的病人、有症狀超過一年的病人及入院前一周有症狀者。這群病人被隨機分配到研究組和對照組，這兩組的治療計劃均採用了標準的護理。研究組使用 Chlorhexidine 作為漱口液，對照組則沒有。觀察病人自行使用含 Chlorhexidine 溶液 15 毫升每天漱口兩次，每次 30 秒。4 天後採檢口咽進行 RT-PCR 檢測。因單獨的漱口不能有效地到達咽喉後部，因此，在第二個研究組的口腔沖洗方案中加入了 Chlorhexidine 噴霧劑，病人漱口後，給三次噴霧劑 (約 1.5 毫升) 到後口咽部，該療程每天執行兩次，持續 4 天。使用 Chlorhexidine 四天後，進行口咽採檢，並透過 RT-PCR 檢測 SARS-CoV-2 是否存在。該研究共納入 684 名 SARS-CoV-2 感染確診陽性病人，平均出現症狀是入院前 5.6 天 (標準差，2.3；範圍，1~16

天)。390 名病人因症狀出現超過入院前 6 天、放置鼻胃管、放置氣管內導管或無法遵循使用 Chlorhexidine 而被排除。最後有 294 名病人被納入分析，研究組 159 名病人使用 Chlorhexidine，對照組 135 名病人未接受 Chlorhexidine。所有病人都接受了 COVID-19 的標準護理，其中包括：瑞德西韋、抗凝血劑、類固醇和氧氣補充療法。兩組對治療的反應沒有顯著差異。第一大組：漱口後的口咽樣本共有 121 名病人被納入使用 Chlorhexidine 作為 COVID-19 病人的口腔沖洗液的分析，在 Chlorhexidine 治療組的 66 名病人中，有 41 名 (62.1%) 的口咽 SARS-CoV-2 呈陰性，25 名 (37.9%) 呈陽性；在 55 名病人的對照組中進行相同測試，3 名 (5.5%) 檢測為陰性，52 名 (94.6%) 檢測為陽性，兩組之間的結果差異具有統計學意義 ($p < 0.01$)。第二大組：採用口咽噴霧劑有 173 名病人的口咽樣本被納入，進行對 COVID-19 病人使用 Chlorhexidine 漱口水且併用口咽 Chlorhexidine 噴霧的效果進行評估，有 93 名接受 Chlorhexidine 漱口水合併口咽噴霧劑的病人中有 80 名 (86.0%) 的 SARS-CoV-2 呈陰性；而 80 名對照病人中有 5 名 (6.2%) 的病毒呈陰性，兩組之間具有統計學意義 ($p < 0.01$)。此外，針對醫護人員使用 Chlorhexidine 與否進行比較，在研究期間一組 15 名醫護人員 (14 名護士和 1 名醫生) 使用 Chlorhexidine 作為漱口水和口咽噴霧劑，每天兩次，如上所述，在本研究過程中沒有觀察到 SARS-CoV-2 感染。相比之下，同一時期各自醫院所有醫護人員的 COVID-19 感染率接近 50%，且參與該研究中並沒有觀察到使用 Chlorhexidine 的副作用。

Chlorhexidine 是一種抗菌劑，常用於術前皮膚準備，以預防術後感染、預防牙菌斑及預防呼吸器相關性肺炎等。由於 Chlorhexidine 其陽離子性質，已被證明可有效殺死包膜病毒。因 SARS-CoV-2 是一種包膜病毒，亦已被證實 Chlorhexidine 對 SARS-CoV-2 清除有效。這項研究數據顯示，在口腔和咽部使用 Chlorhexidine 可顯著消除 SARS-CoV-2。然而，增加使用噴霧器直接地將 Chlorhexidine 使用於後口咽部，更可大大提高 SARS-CoV-2 從口咽部的清除率。此篇研究作者提出，使用 Chlorhexidine 作為漱口液或咽部沖洗液有兩個目的：1. 防止病毒從 COVID-19 確診病人傳播給其他人；2. 在暴露的情況下防止 SARS-CoV-2 感染。為了防止病毒從 SARS-CoV-2 感染者傳播給其他人，作者建議每天使用 0.12% Chlorhexidine 漱口水兩次，如：1. 向鼻孔噴 1 毫升 2. 用 15 毫升至少 30 秒漱口 3. 用噴霧器噴灑喉嚨後部 3 次 (1.5 毫升)。這一過程可能會持續到病毒從體內自然清除，這大約需要 2~3 週。對於暴露後預防，建議可使用

上述 Chlorhexidine 方案 2~4 天。作者強調：Chlorhexidine 不能用於治療 COVID-19，並強烈警告不要為了根除這種疾病而吞入 Chlorhexidine。使用含 Chlorhexidine 成分漱口水和口咽後部噴霧劑是對當前預防 COVID-19 指南中簡單且安全的措施，可能對控制疾病的傳播具有顯著影響，可與疫苗接種、適當的社交距離、戴口罩和洗手一起使用時，Chlorhexidine 可能有助於更有效的疾病預防。

【譯者評】此篇研究中提到使用含有 Chlorhexidine 成分漱口水進行漱口，可有效降低口腔中 SARS-CoV-2 病毒量，降低確診者將疾病傳播出去的風險。此份研究結果應可適用於確診者身上，利用此方法來降低照顧者或治療確診者時被感染的風險；或許亦可使用於照顧者身上，以降低病毒於口腔或呼吸道存活量。達到預防 COVID-19 的效果。但以另一個層面思考，在尚未被證實的感染者，是否會因為使用漱口水後造成偽陰性，讓確診者無法於第一時間被發現而無法即時進行匡列與隔離。此外，針對目前形形色色的變種病毒，是否依然達到相同的效果仍需再探討。

參考文獻

1. Huang YH, Huang JT: Use of chlorhexidine to eradicate oropharyngeal SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. Journal of Medical Virology 2021;93:4370-3.
2. Komine A, Yamaguchi E, Okamoto Net al: Virucidal activity of oral care products against SARS-CoV-2 in vitro . Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology 2021;33:475-7.
3. Vergara-Buenaventura A, Castro-Ruiz C: Use of mouthwashes against COVID-19 in dentistry. The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery 2020;58:924-7.

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

此期發表文章計有二篇原著，三篇綜論，一篇專欄，一篇國內外新知。

原著「某準醫學中心血液腫瘤科病房 A 型流感群聚事件處理經驗」：現今 COVID-19 疫情持續全球延燒，鑒於流感與 COVID-19 部分臨床表現的相似性，在高風險單位的流感群聚事件的處理經驗，若更積極有效的流感防治策略，正確診斷，給予適當的治療及感管措施，避免院內群聚，成爲防治流感及 COVID-19 的重要課題之一。原著「台北某醫院醫療照護相關萬古黴素抗藥性屎腸球菌感染之分子流行病學分析」：近年 Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) 醫療照護相關感染逐漸增多，是全世界造成醫療照護相關感染最重要的菌株之一，但流行病學研究相當缺乏，推測極可能爲環境清潔與醫護人員手部衛生未落實，而導致醫療照護相關感染發生，故透過分子生物學分析驗證，其結果值得我們思考預防醫療照護相關 VRE 感染。

本期三篇綜論，綜論主題一「新冠疫苗之施打與皮膚軟組織發炎之鑑別診斷」：因應新型冠狀病毒肺炎疫情，可知現況疫苗接種的需求增加，但民眾及專業人員獲取施打疫苗後症狀資訊量來自四面八方進而使之混淆，易產生錯誤認知，導致錯誤診斷、處置，唯有依賴詳盡的病史詢問與仔細的理學檢查，才能確切地診斷及最妥善的處置。綜論主題二「登革熱與肥胖之關係探討」：全球肥胖人口日益增加的趨勢下，肥胖者常伴隨著許多共病，因此被世界衛生組織列爲嚴重登革熱之危險因

子，造成個人健康傷害與社會醫療負擔，該文就此議題進行較系統性之分析與整理，值得一讀。綜論主題三「接種新型冠狀病毒肺炎疫苗後常見症狀之照護」：隨著疫情的持續，疫苗接種爲現階段抗疫重要介入措施，現階段接種比率上升，透過衛生福利部疾病管制署設置之「Taiwan V-Watch」COVID-19 疫苗接種健康回報系統中的常見不適反應，透過實證，整理出相關完善照護，可作爲後續社區疫苗接種站、醫療院所及長期照護機構等醫療從業人員之臨床照護參酌。

本期專欄「環境唑類抗藥煙麴黴的健康一體化 (One Health) 議題：Where We Are」，台灣長期使用 prochloraz、difenoconazole 及 tebuconazole 農藥，因環境用藥會衝擊人類的健康，國衛院於 2015~2017 年間在進行環境監測，分享研究結果，擬定相對應政策，期望能透過合理的農藥使用，減少作物眞菌病原及人類致病黴菌唑類抗藥性的出現。

國內外新知部分，本期收錄一篇文章，爲「使用 Chlorhexidine 漱口水清除 COVID-19 患者的口咽部 SARS-CoV-2 病毒」，自 2019 年 12 月 (SARS-CoV-2) 出現以來，全球確診病例及死亡個案多，目前流行病預防最有效的辦法是結合疫苗免疫、使用預防性抗微生物藥物和隔絕致病微生物傳播。Chlorhexidine 在 VAP Bundle 有許多文獻佐證其好處，若將它來預防 SARS-COV-2 感染口咽，也是值得探討。

最後，感謝作者群的用心呈現，期望讀者都有所收穫。

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、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：高雄醫學大學附設中和紀念醫院

本期執行編輯：陳彥旭、洪靖慈

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：2021年10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