

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

中華民國 110 年 10 月第三十一卷五期

「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 polyethylene 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

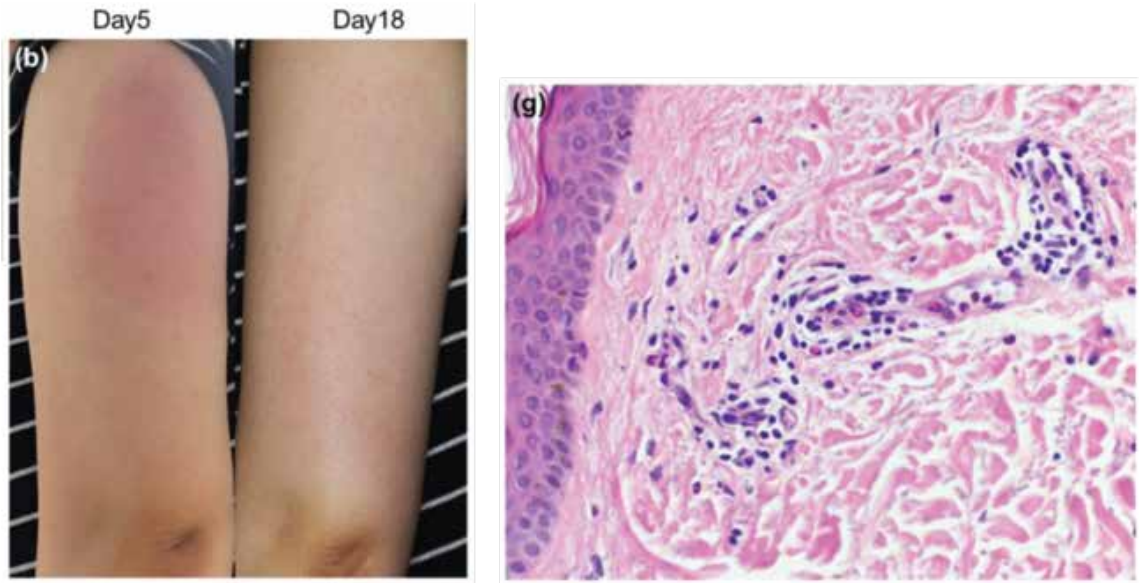
Dose 1



Dose 2



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，或汗水、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/intra-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 pentoxifylline 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)	骨關節與風濕性疾病
Infected epidermoid cyst	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, Agnihotri 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