

退伍軍人病的防治 Legionnaires' disease

高雄市立民生醫院

林俊祐副院長

2022.6.30.

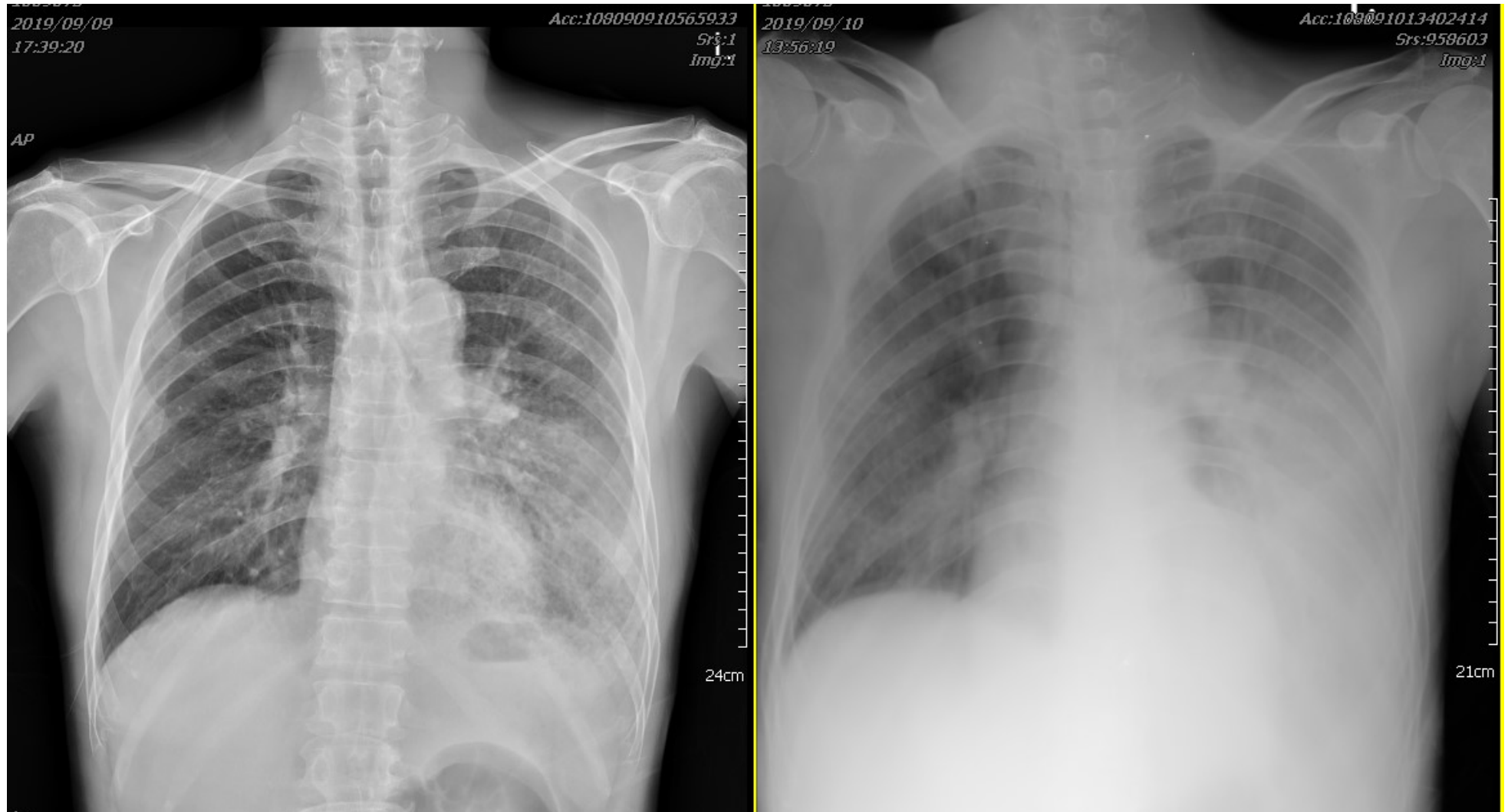
15:50 – 16:40

1976年夏天

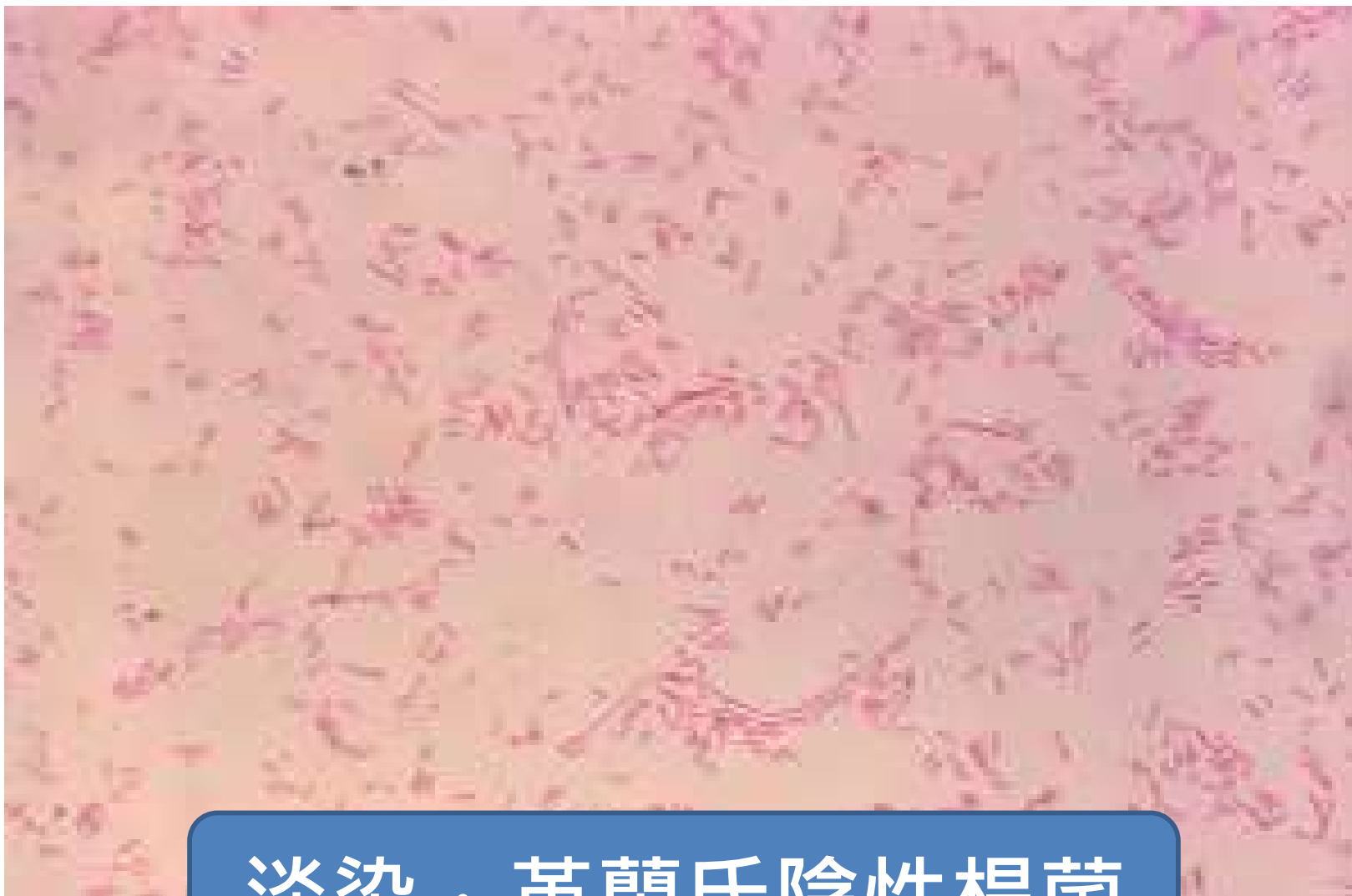
- 美國一群退伍軍人，在費城慶祝獨立200周年
- 發生221人急性肺炎之群突發事件，並造成34名患者死亡。
- 症狀：發燒、咳嗽、肺炎
- 直到1980年代，美國疾病管制中心之Brenner等人才找到病原菌，取名為退伍軍人菌 (*Legionella pneumophila*) 。

50歳男性

Hypertension, fever, dry cough for 6 days



痰液染色



淡染，革蘭氏陰性桿菌

致病原

- 革蘭氏(-)嗜氧菌，無莢膜，不產孢子
- 包含48類以上退伍軍人菌屬及70種以上血清型
 - 包括嗜肺性退伍軍人菌 (*Legionella pneumophila*) 及其它退伍軍人菌種 (*Legionella species*)



嗜肺性退伍軍人菌

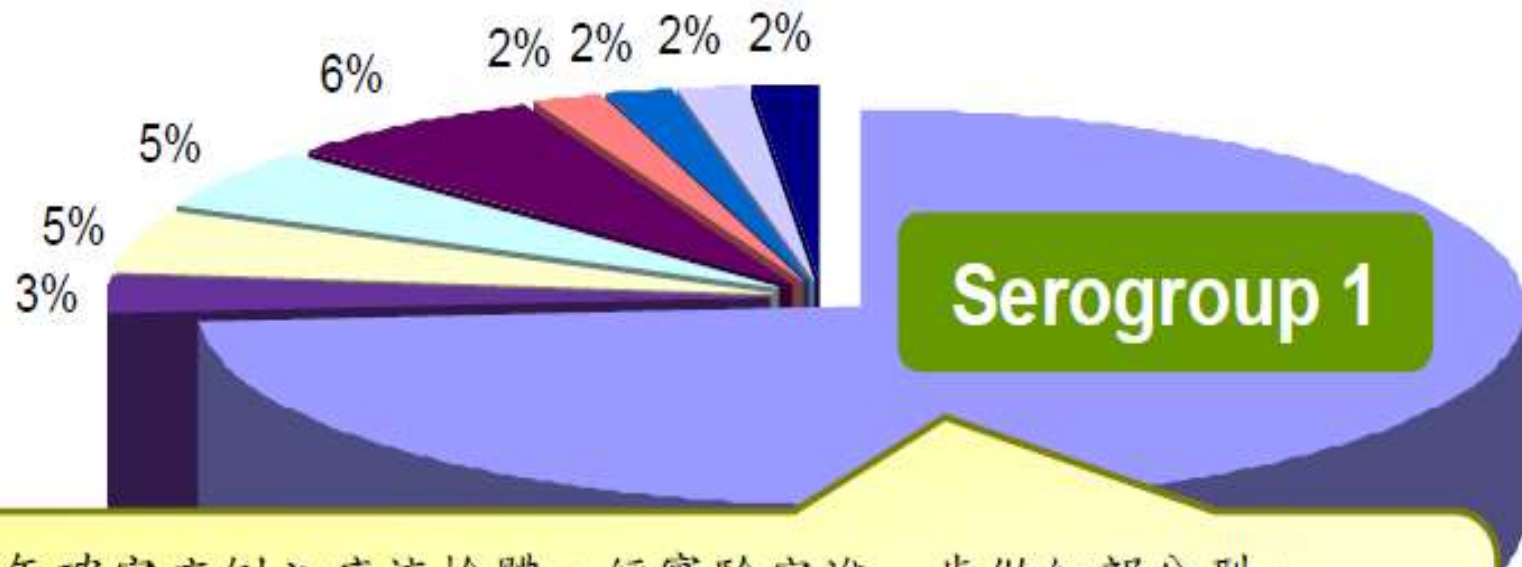
- 常引起肺炎
- 可分為16個血清型，其中以第一型最普遍

培養基上
菌落形成情形

Taiwan CDC
<http://www.cdc.gov.tw>

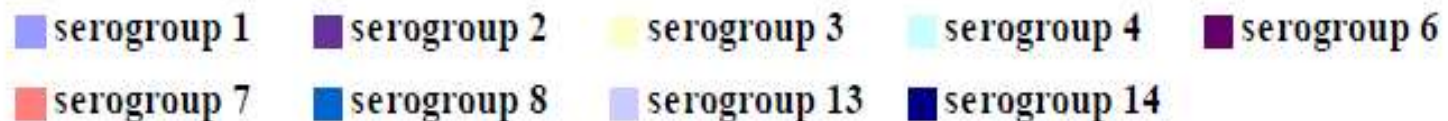
致病原

❖ *L. pneumophila* serogroup 分布情形



91~96年確定病例之痰液檢體，經實驗室進一步做細部分型，在45個痰液檢體中，以*L. pneumophila* serogroup 1為主要致病原，與該菌之生物特性相符。

血清型1, 4, 6最常見



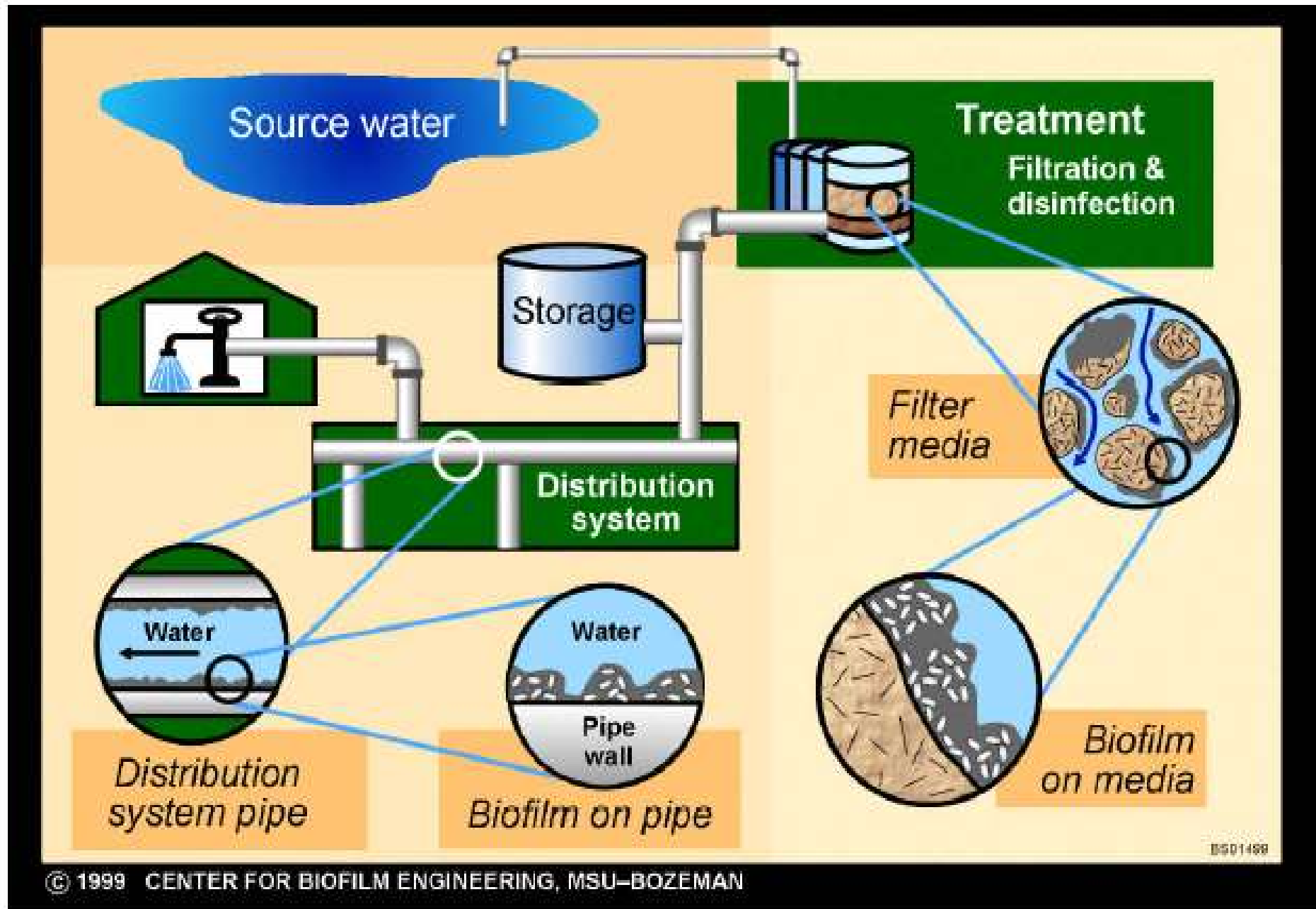
致病原

- 普遍存在於各類環境中
- 自然環境
 - 湖泊、河流、溪水、土壤，可存活6個月之久
- 人為環境
 - 冷卻水塔、呼吸治療器、淋浴設備
- 增加此菌於人造水環境產生增殖的因素
 - 水溫25~50°C
 - 水流滯留、淤塞（末端死角）或循環使用
 - 水垢及沉積物產生或共生微生物，如：生物膜

致病原

- 喜好環境
 - 可存溫度5~65 °C
 - 最適溫度35~45 °C
 - 環境PH值5.5~9.5
- 由於退伍軍人菌常生長於生物膜內受到保護，因此可在經氯處理過之自來水存活。

Figure 3: Biofilm and Potable Water Distribution Systems



Note: Figure 3 is courtesy of the Montana State University – Bozeman Center for Biofilm Engineering.

退伍軍人病

Legionnaires' Diseases

Legionellosis

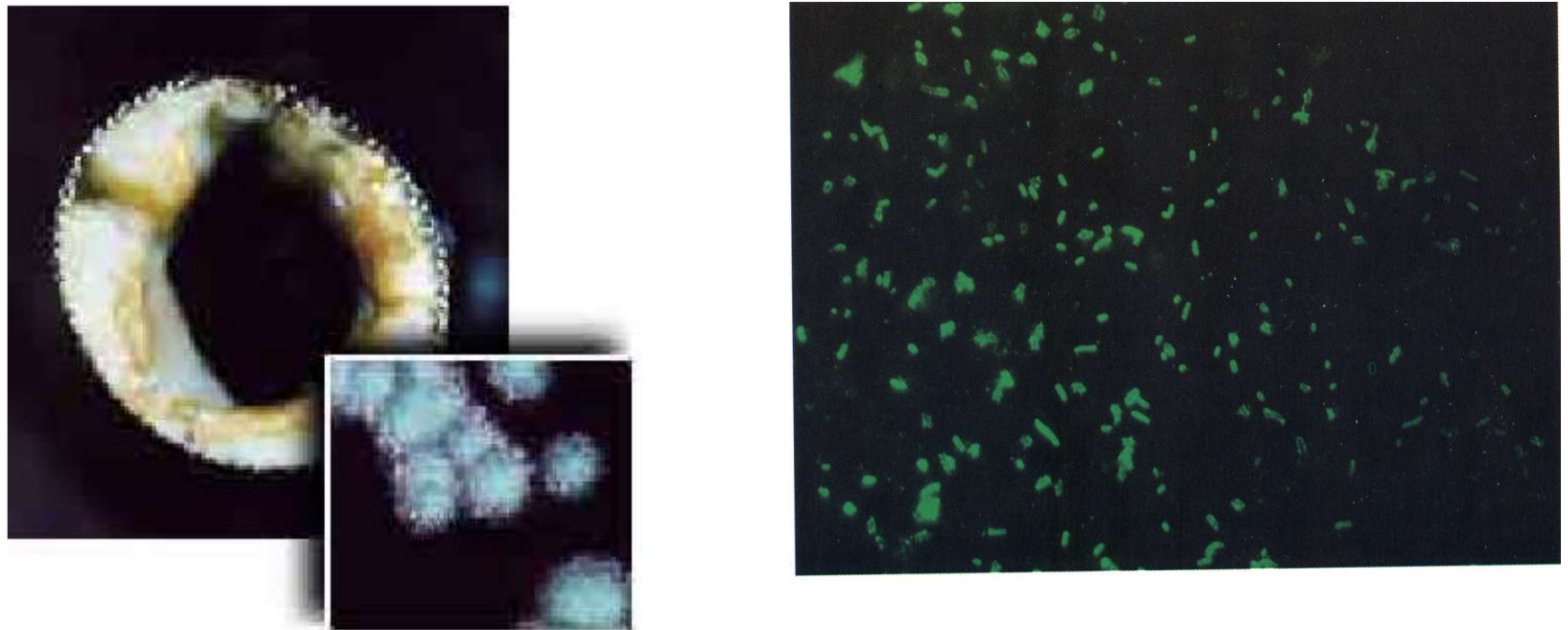
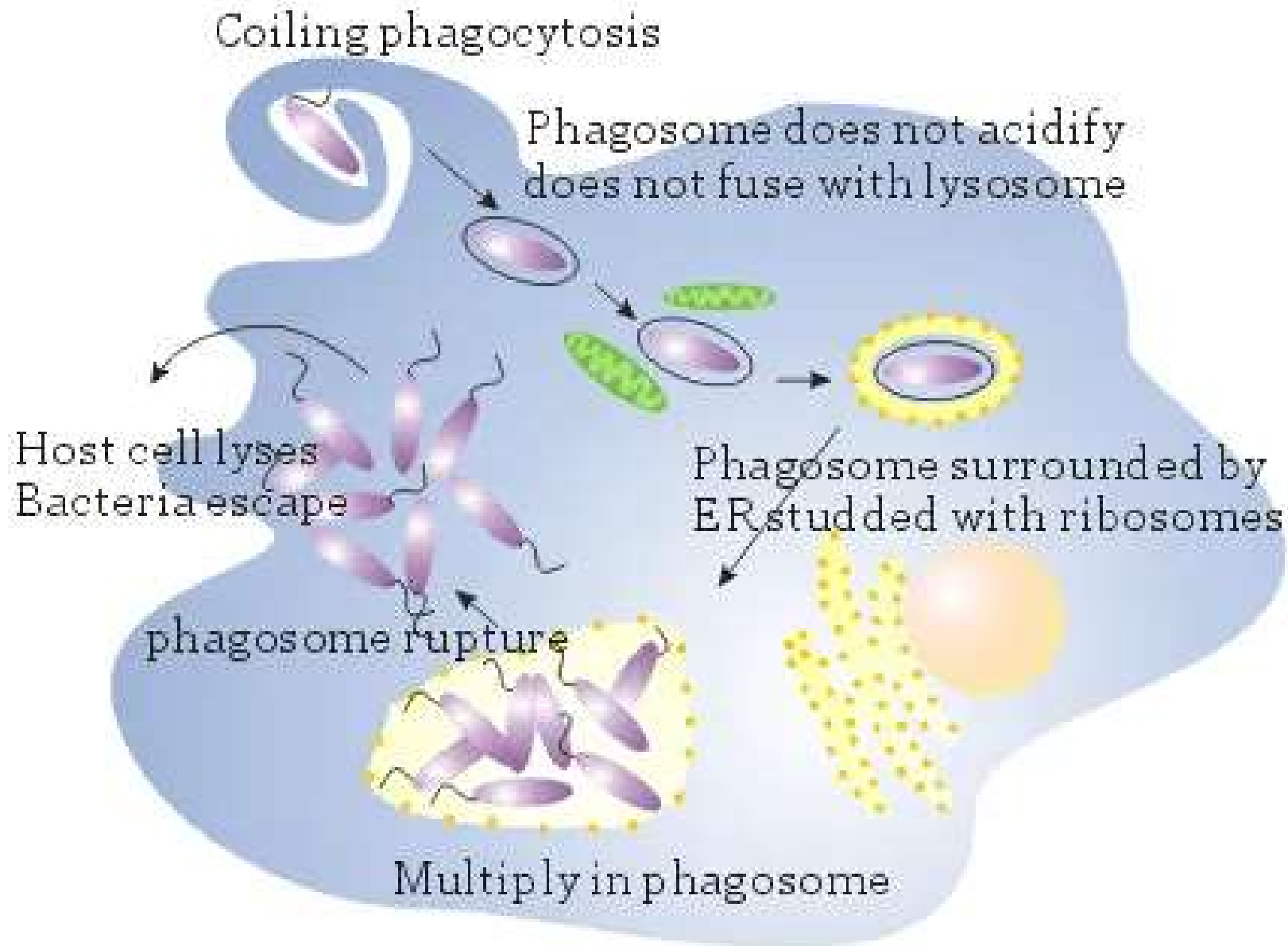


Figure 1: *Cultured Legionella (bottom view) from Biofilm (top view); AWT Analyst, 1997.*

可以在宿主細胞內存活



退伍軍人桿菌感染(Legionellosis)

1. 退伍軍人症 (Legionnaires' disease) :
*Legionella pneumophila*引起致命性非典型肺炎
 - 潛伏期：2-10天(平均5-6天)
 - 關聯：水管系統、冷卻水塔、蒸氣凝結器、呼吸治療裝置、淋浴、水龍頭、渦流浴、濕潤器、噴泉、噴霧器
2. Pontiac fever :
自限性呼吸道感染
 - 潛伏期：4-72小時 (平均24-48小時)
 - 關聯：雜貨店噴霧器

1. 退伍軍人病

- 症狀：
 - 出現症狀後，通常在1天之內會快速發燒且伴隨畏寒，全身不適、疲累等症狀，體溫通常高達 $39.0 \sim 40.5^{\circ}\text{C}$ 。
 - 咳嗽：輕微、少痰、偶帶血絲
 - 胸痛：肋膜痛或非肋膜痛
 - 氣喘：1/3-1/2
 - 腸胃不適：
 - 腹痛、噁心、嘔吐：10-20%
 - 腹瀉：25-50%
 - 神經系統：頭痛、神智混淆、神智變化、嗜睡至木僵

退伍軍人病

- 徵候：
 - 體溫：20% > 40.5°C
 - 相對緩脈：老年嚴重肺炎患者
 - 胸部囉音
 - 腹部壓痛：廣泛或局部
 - 低血壓：17%
- 實驗室檢查：
 - 低血鈉：
 - <131 meq/L
 - 水分及鹽類喪失
 - 肝功能異常
 - 低血磷
 - 血尿
 - 血液異常，血小板減少

肺外感染

- 血行感染：38%血液培養陽性
 - 肝、脾及腎：50%解剖患者
- 淋巴散佈：胸腔內淋巴結及腹股溝淋巴結培養
- 免疫不全患者：鼻竇炎、腹膜炎、腎盂腎炎、蜂窩組織炎、胰臟炎、直腸旁膿瘍
- 心臟：
 - 心肌炎、心包膜炎、人工瓣膜心內膜炎

2. Pontiac fever

- 急性自限性疾病
- 症狀：
 - 全身不適、疲累、肌肉酸痛97%
 - 發燒，畏寒：80-90%
 - 頭痛：80%
 - 關節酸痛、噁心、咳嗽、腹痛、腹瀉： <50%
- 實驗室檢查：白血球稍高，嗜中性球較高
- 診斷：血清抗體陽轉(antibody seroconversion)
- 一週緩解

疾病重點整理

■ 退伍軍人病 V.S. 龐帝亞克熱

	退伍軍人病 Legionnaires' Disease	龐帝亞克熱 Pontiac Fever
潛伏期	一般為2~10 天 通常為5~6 天	24~48小時
臨床表現	非典型肺炎	自限性像感冒症狀， 不會出現肺炎
好發對象	老年或免疫機能障礙者	健康年輕人
流病特性	低致病率：0.2~7.0% 高致死率：一般人約15%， 免疫機能障礙者約50%	超過90%感染率
治療方式	抗生素治療	不需特別治療即可痊癒

■ 感染方式、期間、效力

傳染方式	此菌可經空氣傳染，即由空氣中之小氣泡顆粒傳播；亦可經由吸嗆入受污染之水沫或呼吸治療儀器而致病
潛伏期	一般為2~10天，通常為5~6天 【註】龐提亞克熱的潛伏期為24~48小時
可傳染期	尚未證明有人與人之間的傳染
感受性及抵抗力	一般人都可能受到感染，但少見於20歲以下；至少有一半的退伍軍人桿菌感染會導致肺炎，而年齡越大，病情越嚴重（大多為50歲以上）

法定傳染病規範

- 疾病分類
 - 第三類法定傳染病
- 通報期限
 - 一週內進行通報
- 通報定義
 - 符合臨床條件即可通報

退伍軍人病

(Legionnaires' disease)

一、臨床條件

肺炎病人，並出現倦怠感、畏寒、肌肉酸痛、頭痛、發燒、頭昏、咳嗽、噁心、腹痛、腹瀉及呼吸困難等任一症狀。

二、檢驗條件

具有下列任一個條件：

- (一) 臨床檢體（痰液、呼吸道分泌物或胸膜液）分離並鑑定出退伍軍人菌（*Legionella* spp.）。
- (二) 尿液抗原檢測陽性。
- (三) 血清學抗體檢測陽性：檢測抗體效價，恢復期（4~12 週）比起發病初期有 4 倍以上增加，且 ≥ 128 。

三、流行病學條件

具有下列任一個條件：

- (一) 與確定病例暴露共同感染源。
- (二) 具有經檢驗確認為汙染的環境或水源之接觸史（曾暴露於退伍軍人菌高風險環境）。

四、通報定義

符合臨床條件。

五、疾病分類

(一) 可能病例：

符合臨床條件。

(二) 極可能病例：

具有下列任一個條件：

1. 符合臨床條件及血清學檢測之恢復期抗體效價出現上升，但未達4倍上升。
2. 符合臨床條件及流行病學條件。

(三) 確定病例：

符合臨床條件和檢驗條件。

臨床條件

- 肺炎病人，並出現倦怠感、畏寒、肌肉酸痛、頭痛、發燒、頭昏、咳嗽、噁心、腹痛、腹瀉及呼吸困難等任一症狀。

實驗室檢驗

檢體類型	檢驗方式	陽性定義
痰、呼吸道分泌物、胸膜液	病原培養分離	分離出退伍軍人桿菌 (<i>Legionella</i> spp.)
	直接免疫螢光 抗體試驗	
血液 / 血清	間接免疫螢光 血清抗體效價	恢復期（4~12 週）之 抗體效價比發病初期效 價增加了4倍以上，且 ≥ 128
尿液	酵素連結免疫分析法 或放射免疫分析法	測得尿中嗜肺性退伍軍 人桿菌血清型第一型 (<i>L. pneumophila</i> serogroup I) 之抗原

六、檢體採檢送驗事項

採檢項目	檢體種類	採檢目的	採檢時機	採檢規定	運送條件	注意事項
退伍軍人病	痰液、呼吸道分泌物、胸膜液	病原體檢測	立即採檢	以無菌容器收集直接喀出之痰液。	低溫	1. 勿以棉花拭子採集痰液、呼吸道分泌物、胸膜液等檢體。
	尿液	抗原檢測		以無菌容器收集 10 mL 尿液。		2. 勿採患者口水。
	血清	抗體檢測	急性期 (立即採檢); 恢復期 (4-12 週)	以無菌試管收集至少 3 mL 血清。		3. 痰液檢體採檢請參考第 3.9 節。 4. 胸膜液等體液採檢請參考第 3.10 節。
	水龍頭、蓮蓬頭、飲水機、冷卻水塔等水源環境檢體	病原體檢測	配合陽性案例	1. 水龍頭、蓮蓬頭、飲水機等水源：(1)以細菌拭子之棉棒在欲採樣之水源下潤溼後，伸入水源出水口內部，上下左右旋轉數次後，插入 Cary-Blair 保存輸送培養基。或者(2)以無菌棉棒在欲採樣之水源下潤溼後，伸入水源出水口內部，上下左右旋轉數次後，折斷棉棒置於無菌容器或採水袋中，再續接 200 mL 環境水於同一容器中 2. 冷卻水塔水源：以無菌容器或採水袋收集約 100 mL 冷卻水塔水。	低溫	5. 尿液檢體見 2.8.2 備註說明，尿液檢體採檢步驟請參考第 3.4 節。 6. 血清檢體見 2.8.3 及 2.8.4 備註說明，血清採檢步驟請參考第 3.3 節。 7. 環境檢體 (水龍頭、蓮蓬頭、飲水機等水源)：細菌拭子 (1)或一袋水 (2)，擇一送檢。
	菌株	菌株鑑定	已分離菌株時	純化之菌株以拭子沾滿一圈後置入 Cary-Blair 保存輸送培養基，或接種於 BCYE 培養基，以封口膜密封，並加夾鏈袋運送。	低溫 / 常溫	8. 菌株為陽性個案臨床分離株及其相關環境分離株。

確定病例

- 符合上述之臨床條件定義，以及任一項檢驗條件之陽性定義者，列為確定病例

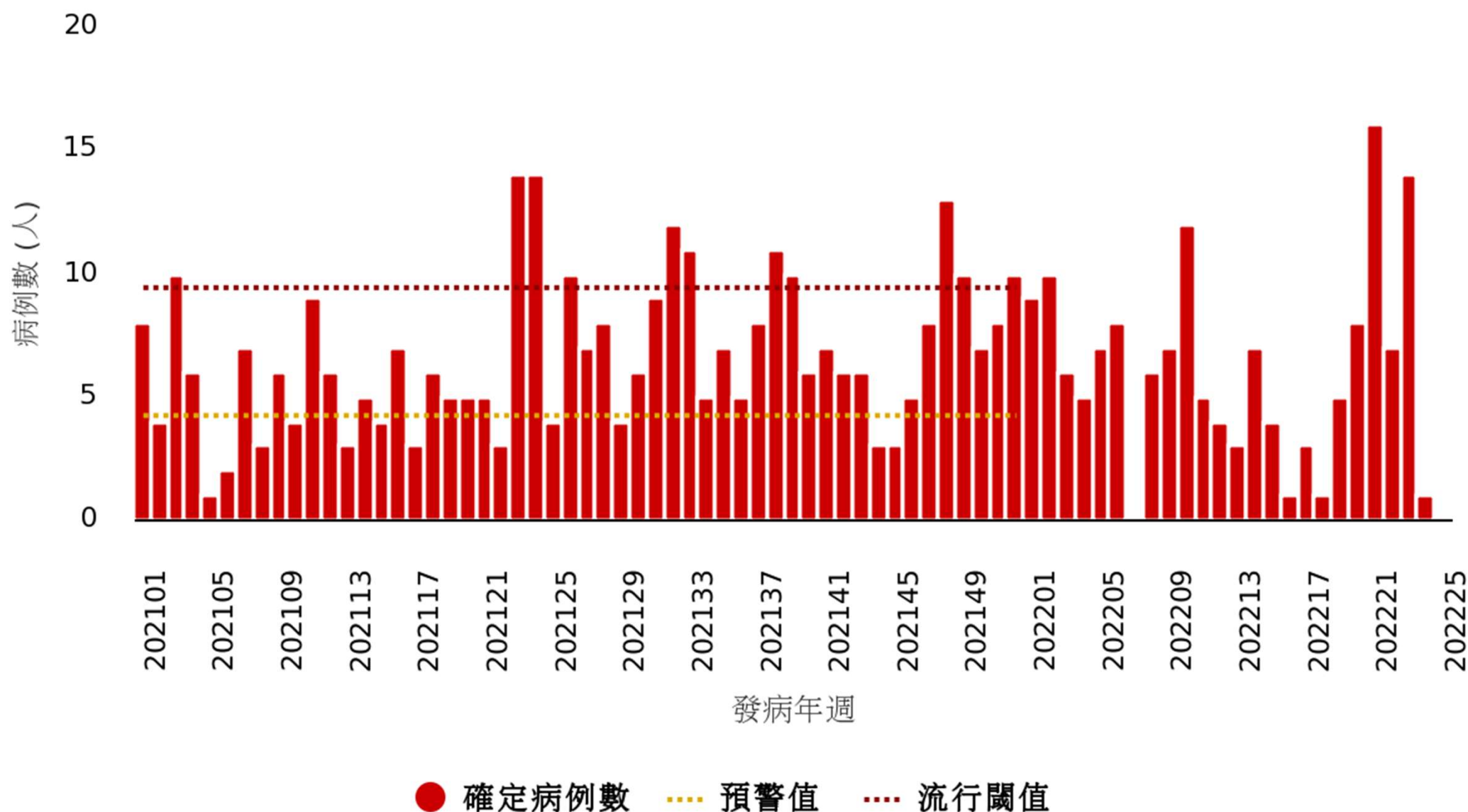
流行病學

- 盛行率：
 - 無人直接傳給人之證據
 - 貯水體之污染程度
 - 暴露者之免疫狀況及敏感性
 - 正確診斷之能力
 - 社區肺炎：
 - 3-15%
 - 其中僅 3%正確診斷
 - 院內/機構內感染肺炎
- 危險因子：
 - 老年人
 - 免疫抑制狀態
 - 糖尿病
 - 抽煙
 - 慢性肺疾
 - 心血管疾病
 - 腎衰竭
 - 嗜酒
 - 手術：院內感染
 - 接受移植者：危險性最高

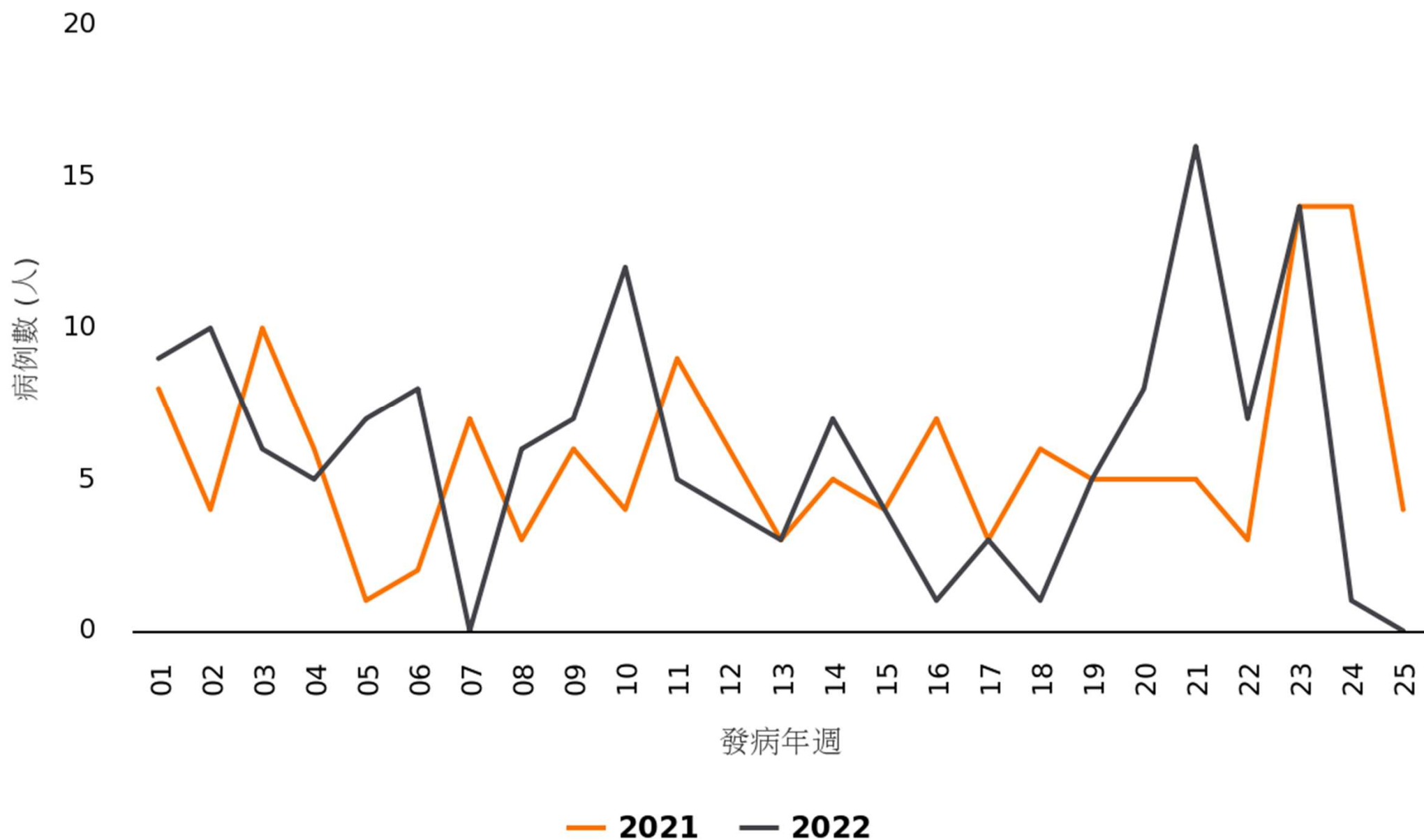
流行病學

- 易受感染族群
 - 一般人都可能受到感染，但少見於20歲以下的人
 - **年齡越大，病情越嚴重**
 - 吸菸、糖尿病、慢性肺部疾病、腎臟病、惡性腫瘤患者與免疫能力受損，尤其是接受**類固醇 (corticosteroids)** 治療或**器官移植**的人更容易罹患退伍軍人病
- 流行季節
 - 每年各月份均有病例發生

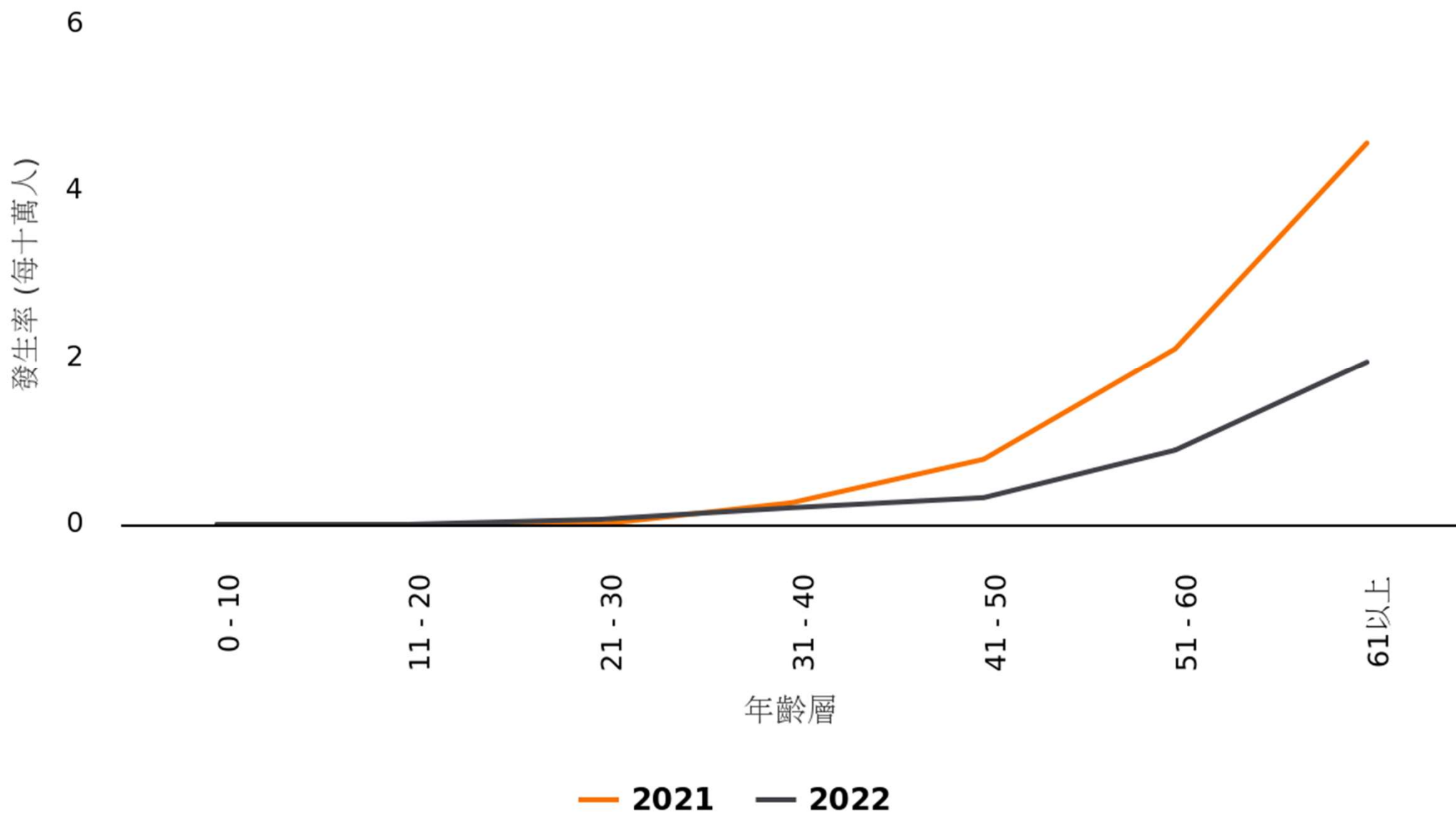
全國 退伍軍人病 本土病例及境外移入病例 趨勢圖 (2021年1週-2022年25週)
[發病日 2021/01/03-2022/06/25]



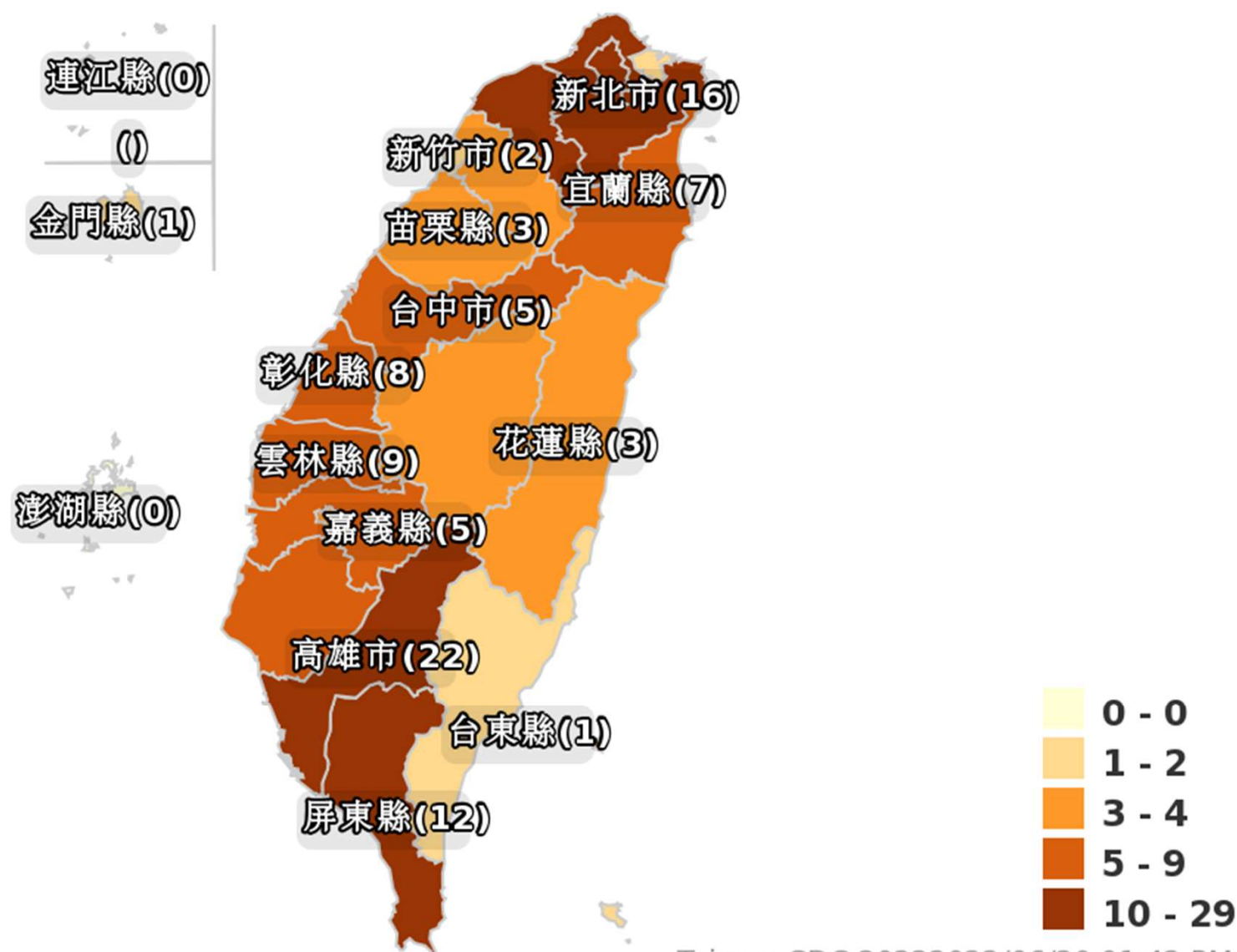
退伍軍人病 本土病例及境外移入病例 同期比較趨勢圖 (2021年1週-2022年25週)



全國 退伍軍人病 本土病例及境外移入病例 年齡別發生率趨勢圖 (2021年1週-2022年25週)



全國 退伍軍人病 本土病例及境外移入病例 地理分佈 (2022年-2 [發病日 2022/01/01-2022/12/31]



傳染模式

- 多種感染模式
 - 霧化 (aerosolization) :
 - 噴霧器、濕潤器、超音波噴霧器
 - Pontiac fever：用水器械之煙霧，冷卻水塔、空氣調節器、渦流浴
 - 吸入 (aspiration)：主要模式
 - 鼻胃管：微觀吸入
 - 全身麻醉手術
 - 頭頸部手術
 - 直接灌入
 - 喝入污染之水
 - 傷口接觸污染之水

診斷

- 懷疑線索
 - 高燒(>40°C)
 - 腸胃症狀：腹瀉，噁心，嘔吐
 - 呼吸道檢體革蘭氏染色：嗜中性球甚多但少或無細菌
 - 低血鈉(<131 meq/L)
 - 以 β -lactam 及 aminoglycoside 治療無效
 - 環境已知有退伍軍人桿菌污染
 - 出院患者十天內發病
- 胸部X光：三天內出現異常
 - 初始為單側，多於下肺葉
 - 非特異性肺部浸潤→實質化
 - 圓形、邊緣不整之結節性病灶
 - 開洞、膿瘍：在免疫不全，或使用類固醇病人
 - 肋膜積液：
 - 1/3肺炎患者
 - 培養或抗原陽性
 - 浸潤清除：約2月

診斷

- 染色：
 - 革蘭氏染色：無菌區檢體
 - 許多白血球，少或無細菌
 - 偶可見細小、多形性、淡染革蘭氏陰性桿菌
- 培養：
 - 選擇性培養基：BCYE
 - 污染之檢體先用酸或熱處理
 - Bronchial washings, BAL and lung tissue similar to sputum
- PCR:
 - 檢測所有 *Legionella* species 及其 serogroups
- 尿液抗原：
 - 僅檢測 *L. pneumophila* serogroup 1
 - 陽性時間：臨床症狀出現後三天至數週
- 血清抗體檢測：
 - 急性期及恢復期（4-12週）血清
 - 4倍上升

治療

Antibiotic treatment for Legionnaires' disease in adults (*Legionella pneumonia*)

Preferred options

Mild pneumonia*

- Azithromycin 500 mg orally once daily[†]
OR
- Levofloxacin 750 mg orally once daily^{†Δ}

Moderate or severe pneumonia*‡

- Azithromycin 500 mg IV or orally once daily
OR
- Levofloxacin 750 mg IV or orally once daily^Δ

Alternative options

- Ciprofloxacin 500 mg orally twice daily^Δ
OR
- Moxifloxacin 400 mg orally once daily
OR
- Clarithromycin 500 mg orally twice daily^Δ
OR
- Erythromycin (base) 500 mg orally four times daily
OR
- Roxithromycin 300 mg orally daily or 150 mg orally twice daily[◇]
OR
- Doxycycline 200 mg orally given as a single dose, then 100 mg orally twice daily[§]
- Ciprofloxacin 400 mg IV twice daily^Δ or 750 mg orally twice daily
OR
- Moxifloxacin 400 mg IV or orally once daily
OR
- Clarithromycin 500 mg IV or orally twice daily^{Δ‡}
OR
- Erythromycin (base) 1000 mg IV four times daily or 500 mg orally four times daily

Duration of therapy:

The minimum duration of therapy is 5 days for patients who have been afebrile and clinically stable for 48 hours. Patients with mild infection generally require 5 to 7 days of therapy. Patients with severe infection or chronic comorbidities generally require 7 to 10 days of therapy. Extended courses may be needed for immunocompromised patients or those with complications (eg, empyema or extrapulmonary infection).

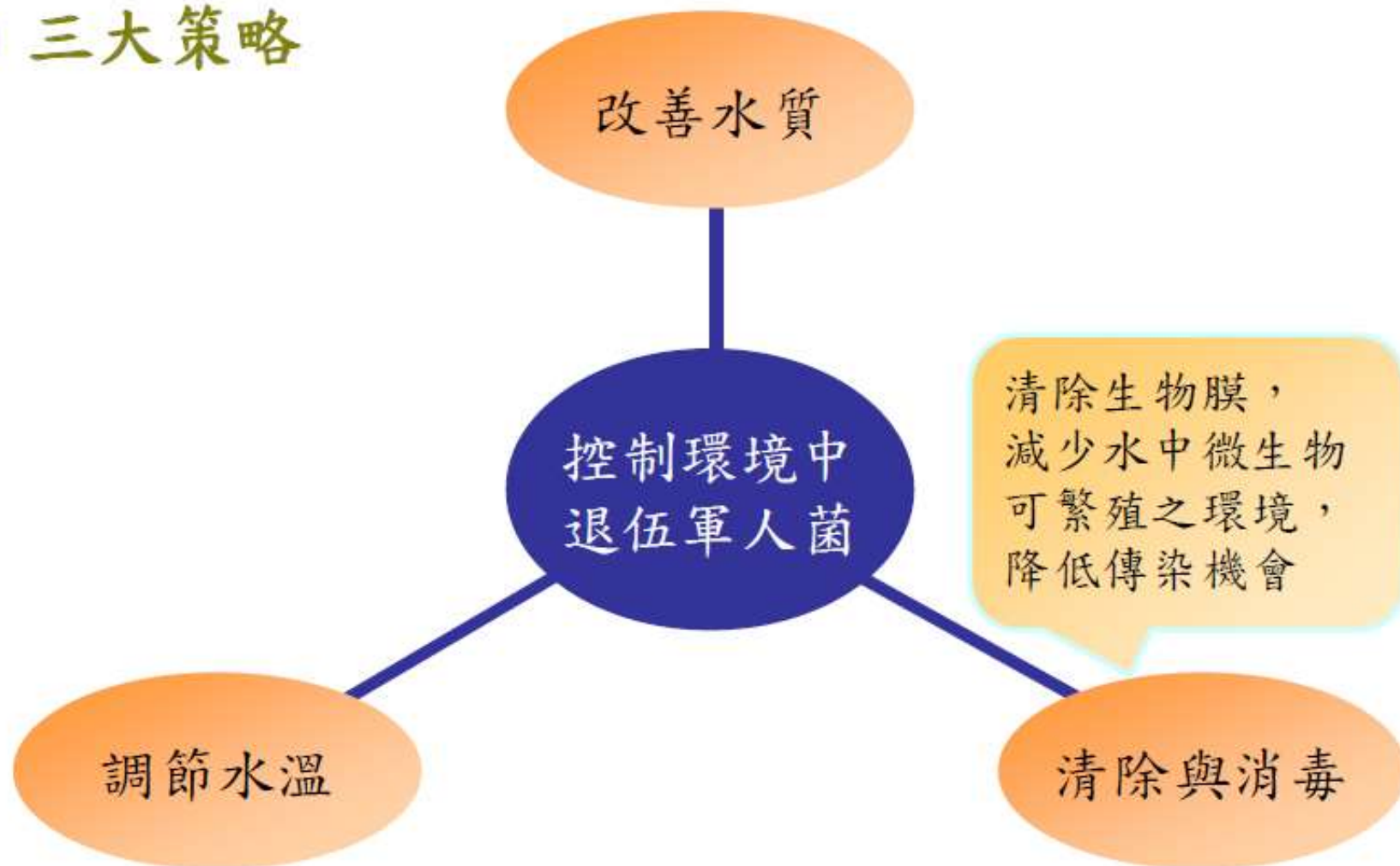


防治思維

1. 預防：
環境管理與危險因素控制
定時
2. 減害：
要想到有可能是這個疾病，才能早期診斷、
早期察覺、早期治療、早期處理
隨時
3. 最怕『渾然不知』

預防- 控制環境中的退伍軍人菌

■ 三大策略



醫院退伍軍人菌環境檢測作業 及其相關因應措施指引

2013/07/23 訂定



醫療照護相關退伍軍人病預防策略

1. 初級預防

- 醫院內無可能、極可能或確定醫療照護相關退伍軍人菌病例時，為預防產生醫療照護相關退伍軍人病所採取的策略

2. 次級預防

- 醫院內有可能、極可能或確定醫療照護相關退伍軍人病個案時所採取之策略



一、初級預防

1. 人員教育
2. 臨床監測
3. 環境監測

名詞解釋：

1. **供水系統**：係指在同一配水管網下供水之系統，包括醫院之冷水系統及熱水系統。
2. **高風險區域**：如骨髓移植病房、器官移植病房。
3. **出水口**：指醫院供水系統末端之水龍頭、蓮蓬頭等出水口。



環境監測

1. 總病床數大於49床的醫院，每年至少1次定期採檢，進行退伍軍人菌檢測
2. 若為高風險區域，則建議至少每半年進行1次環境採檢，並納入該單位之退伍軍人病防治計畫
3. 不論是醫院或一般大樓對於冷卻水塔均應進行例行之清洗消毒作業
4. 建議提高採檢頻率之時機：
 - 1) 若供水系統所採用之處理方法無法持續達到所需的控制程度，在針對供水系統和處理方法進行全面的檢討之後，需提高採檢頻率來確認控制策略的成效
 - 2) 當有疑似或確定發生群突發時

表一、醫院供水系統樣本檢驗結果判定及後續措施

醫院區域	培養結果	需採取行動
非高風險區域	> 100 cfu/L， 且陽性樣本數 佔同一供水系 統樣本 30% 或以上	(1)加強臨床肺炎感染個案之監測，持續針對所有醫療照護相關肺炎感染病人常規執行實驗室診斷，除非採取介入措施至同一供水系統陽性樣本數低於 30%。(2)檢討控制措施與執行風險評估，以確認所有須採行的改善行動。消毒方法可參考本署公布之「退伍軍人菌控制作業建議指引 (2007)」。
高風險區域	> 100 cfu/L	醫院內高風險區域出水口應不得檢出有退伍軍人菌；若採樣檢體測得有退伍軍人菌陽性，則應：(1)加強臨床肺炎感染個案之監測，針對所有醫療照護相關肺炎感染病人常規執行實驗室診斷。(2)採取下列措施直到該區域內供水系統不再檢出 (<100 cfu/L) 退伍軍人菌： a.限制嚴重免疫功能不全的病人使用病室內的蓮蓬頭沖澡； b.使用未受退伍軍人菌污染的水替造血幹細胞移植病人進行擦澡； c.提供無菌水給造血幹細胞移植病人飲用、刷牙或用於鼻胃管沖洗； d.不得使用病室內水龍頭取用受退伍軍人菌污染的水，避免產生具感染性的飛沫微粒。

表二、醫院供水系統建議採樣點

供水系統	採樣點
冷水系統	※儲水槽 ※距離儲水槽最遠端之出水口 ※其他有特殊風險考量區域之出水口(如住有高風險病人之病房)
熱水系統	※加熱器出水口或其附近出水口 ※供水回流(return supply)或其附近之出水口 ※設有排水閥的加熱器底部 ※距離加熱器最遠端之出水口 ※其他有特殊風險考量區域之出水口(如住有高風險病人之病房)

表三、醫院供水系統建議最低採檢數量

床數	最低採檢數量
50-100	4
101-200	6
201-400	8
401-800	10
801-1600	12
>1600	14



二、次級預防

1. 如果指標病例不是高風險區域的病人，且醫院內沒有退伍軍人菌持續傳播的跡象，繼續加強病例監測至少2個月
2. 如果指標病例是高風險區域的病人，或醫院內有退伍軍人菌持續傳播的跡象，應展開環境調查，針對所有可能感染來源（如：供水系統、冷卻水塔、醫療設施等）採集檢體進行檢測：



環境檢測後

- 1) 若無法確認感染來源，可再持續加強病例監測2個月或以上，同時依群聚事件規模大小決定是否進行醫院供水系統消毒，尤其是病例發生的區域
- 2) 若經由流行病學與環境調查結果確認感染來源，則須：
 - ① 依CDC公布之「退伍軍人菌控制作業建議指引」提出改善措施，對感染來源採取清潔及消毒工作
 - ② 在完成感染來源的清潔消毒後，應持續加強病例監測6個月以上，針對所有醫療照護相關肺炎感染病人常規執行實驗室診斷，確認無確定或極可能病例發生

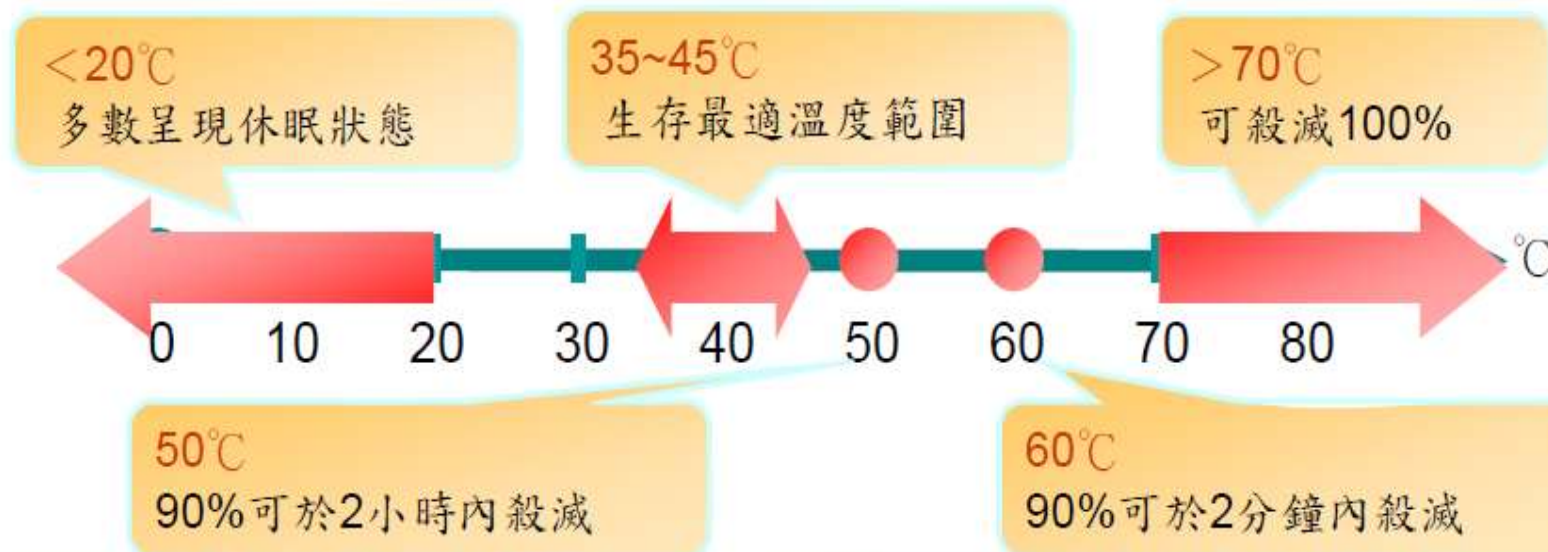


環境中退伍軍人菌控制方式

■ 國外文獻建議之消毒方式

❖ 加熱法

- 使細菌體內蛋白質凝結，破壞細胞膜組織達到消毒目的
- 溫度對於退伍軍人菌的影響





環境中退伍軍人菌控制方式

■ 國外文獻建議之消毒方式

❖ 加氯法

- 氯與細菌接觸，會產生氧化作用而破壞細菌的細胞結構，進而殺死細菌

❖ 銅銀離子

- 可吸附於細菌細胞膜，造成細胞溶解死亡

❖ 臭氧消毒

- 侵入細菌細胞膜，破壞DNA，使細菌不活化

❖ 紫外線消毒

- 改變細菌細胞膜通透性



環境中退伍軍人菌控制作業

■ 預防措施之原則

面向	說明
硬體設計	● 降低水霧逸散 ● 保持管線通暢，避免泥沙沈積 ● 保持管線內一定水溫，避免冷熱水管交疊 ● 便於清潔檢修之硬體設計
操作及保養	● 維持水溫在60°C以上，20°C以下 ● 定期執行清除與消毒作業 ● 維持有效餘氯濃度 ● 妥善保管所有記錄



環境中退伍軍人菌控制作業

■ 冷水系統

❖ 平時控制

- 平時應儘量保持水溫在 20°C 以下
- 維持水中餘氯濃度 $1.0\sim 3.0\text{ mg/L}$

❖ 爆發流行

- 將水中餘氯濃度提高，操作步驟如下：

步驟**1**：

將水中餘氯濃度提高至 $20\sim 50\text{ mg/L}$

- 20 mg/L ：維持2小時
- 50 mg/L ：維持1小時



步驟**2**：

沖洗水龍頭等出水口，持續二小時



步驟**3**：

沖洗所有冷水出口四分鐘，等到末端水象之自由餘氯濃度（free chlorine）降到 1 mg/L 以下，才可重新使用

預防

- 水溫避免維持於退伍軍人桿菌最適生長之範圍
- 去除供水系統中之鱗屑、沉澱物及生物膜
- 減少水流遲滯情形
- 定期檢查水塔、供水系統和出水口
- 減少水噴霧的產生
- 避免退伍軍人桿菌傳播
- 定期檢測水質→供水系統消毒



結語

- 定時監控
- 隨時察覺

感謝聆聽 敬請指教

敬請留意CDC疫情報導