

瘧疾



大綱

- 前言
- 疾病概述
- 感染過程
- 流行病學
- 臺灣抗瘧歷史
- 預防及治療
- 防治工作

前言

- 瘧疾為今日全球最普遍的疾病之一
- 約**50%**全球人口身處瘧疾感染風險區(WHO 2021)
- 1年約**2.49億**瘧疾病例 (WHO **2022**)
- 1年約**60.8萬**人死於瘧疾 (WHO **2022**)
- 每**2分鐘**有一個孩子死於瘧疾 (WHO)

疾病概述

臨床症狀¹

■ 前趨症狀

- 首次發作前2或3天，輕度發熱，倦怠，不舒服等

臨床症狀²

- **瘧疾輕症發作（典型為6至10小時）**
 - 發冷期：寒顫、戰慄，經過約15分鐘至1小時
 - 發熱期：體溫上升臉紅、皮膚熱、乾燥、脈快、經過約2至6小時
 - 發汗期：熱消退、流汗、衰弱，經過約2至4小時
- **並非所有個案，皆呈典型之發作，亦有感染後症狀不明顯，這與個人免疫力、是否使用藥物（包括預防與治療）之情況有關**

臨床症狀³

■ 瘧疾重症

- 大都發生於惡性瘧(又稱熱帶瘧)原蟲的感染，導因於血液或代謝異常及嚴重器官衰竭
- **臨床表現**：腦性瘧疾、意識不清、痙攣、昏迷或其他神經異常，溶血引起的嚴重貧血、血紅素尿，肺水腫或急性呼吸窘迫症、血小板低下或瀰漫性血管內凝固、循環衰竭和休克、急性腎衰竭、代謝性酸中毒及低血糖

瘧疾發作的間歇期

- 間歇期：依感染瘧原蟲之種類，兩次發作之間出現不同之間歇期，間歇期內無症狀

| 日數 | 間歇期的模式 | | | |
|------------|--------|----|----|----|
| | 1日 | 2日 | 3日 | 4日 |
| 間日瘧及卵形瘧 | ● | | ● | |
| 三日瘧 | ● | | | ● |
| 惡性瘧(又稱熱帶瘧) | 不規則 | | | |

備註：●代表發作

致病原

■ 瘧原蟲

- 非病毒或細菌，為原蟲屬成員之一，傳染方式與登革熱類似
- 感染人類的有4種
- 惡性瘧(又稱熱帶瘧)原蟲 (*Plasmodium falciparum*)
- 間日瘧原蟲 (*P. vivax*)
- 卵形瘧原蟲 (*P. ovale*)
- 三日瘧原蟲 (*P. malariae*)
- 其中以 *P. v.*及*P. f.*最常見，也有混合感染發生，例如同時感染 *P. v.*及*P. f.*，偶而有猴子瘧疾感染

瘧原蟲及生活史之發現

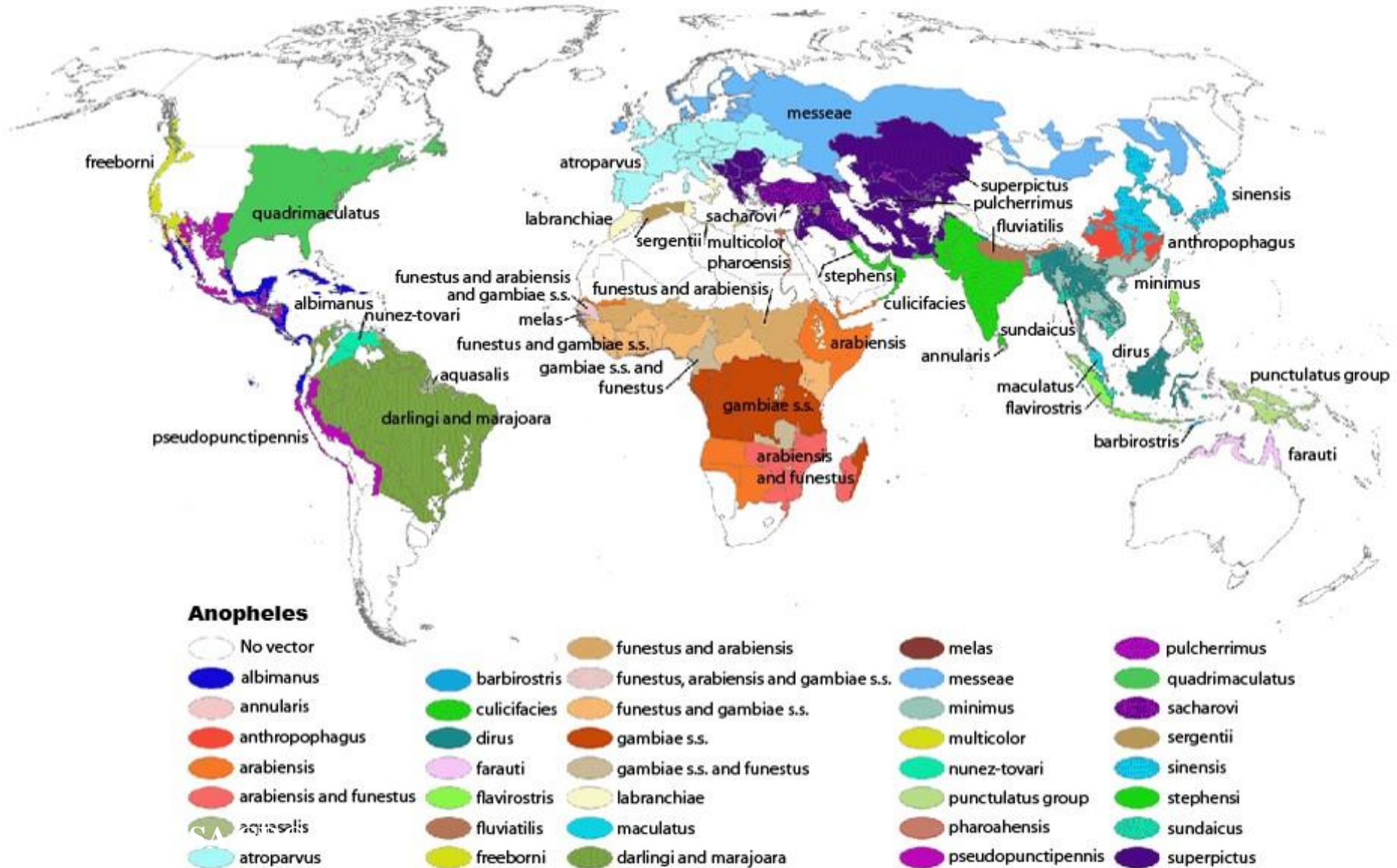
- 1880- 法國軍醫拉培蘭 (Laveran) 在瘧患血液中發現瘧原蟲
- 1894- 英人曼遜 (Manson) 倡導蚊媒介引發瘧疾學說
- 1898- 英人羅斯 (Ross) 在印度當軍醫時，首先在家蚊體內發現鳥類瘧原蟲之生活史
- 1898- Grassi、Bignami和Bastianelli在義大利描述瘧蚊體內人類瘧原蟲的生活史

病媒蚊

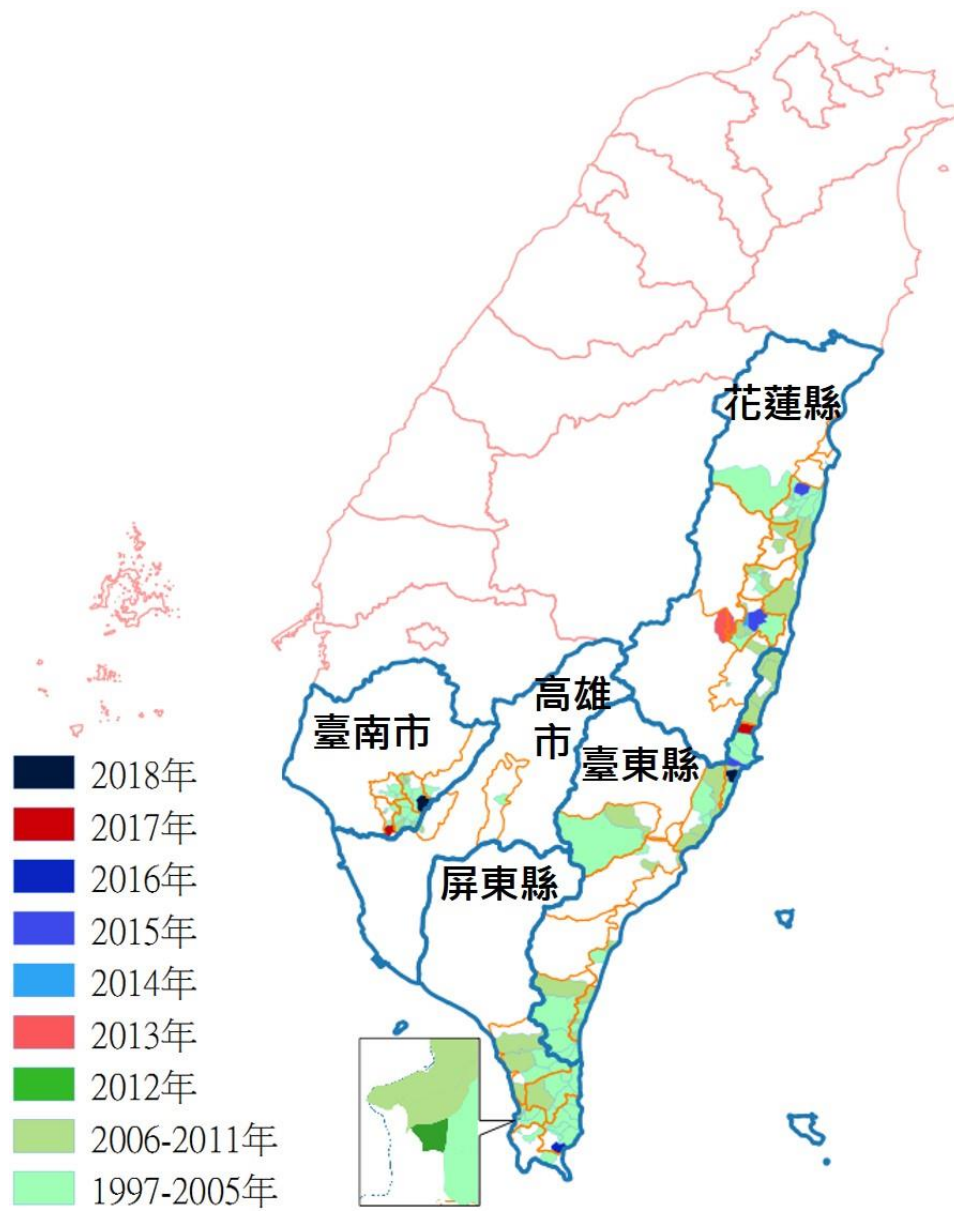
- 瘧蚊，已知約420種，70種可傳播人類瘧疾，其中約有40種為人類主要的病媒蚊
- 臺灣主要病媒蚊為矮小瘧蚊
- 中國大陸主要病媒蚊包括中華瘧蚊與矮小瘧蚊，以中華瘧蚊分布最廣



全球瘧蚊地理分布圖



臺灣矮小瘧蚊孳生地區



矮小瘧蚊習性

- 矮小瘧蚊徹夜叮人，尤其是午夜時分
- 白天較喜歡棲息於室內，主要發現於臥室、儲藏室，其他如客廳、廚房亦有發現。主要棲息場所為床底、屋頂、板架底面、牆壁2公尺以下等處
- 室外多棲息於牆壁下角之隙縫內，以及稻草草束間矮小瘧蚊自發生地羽化成為成蟲後之飛翔距離大約一至二公里
- 最近幾年調查顯示矮小瘧蚊密度很低，主要孳生於山腳下流速緩慢的溪流，遠離人群，吸食牛血、山豬血及人血

瘧蚊與一般家蚊或斑蚊的不同

- 瘧蚊與一般家蚊或斑蚊有所不同，例如其幼蟲孑孓，由於**沒有呼吸器**，因此會平躺在水面，以直泳式行進，不像一般蚊子幼蟲以尾部呼吸器突出水面
- 成蚊身上的翅膀有黑、白斑紋，同時在叮咬時，**尾部會翹起**，與皮膚間呈有角度狀，一般蚊子叮咬時則與皮膚平行

成蚊



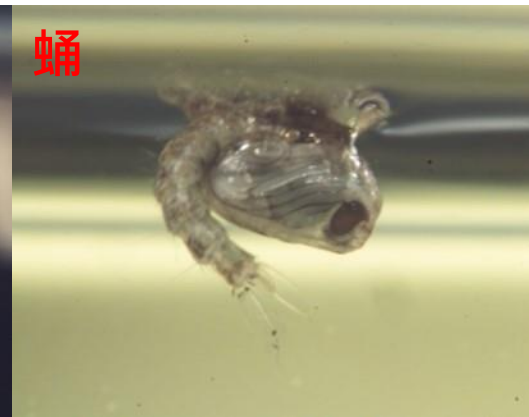
卵



幼蟲



蛹



感染過程

傳染方式

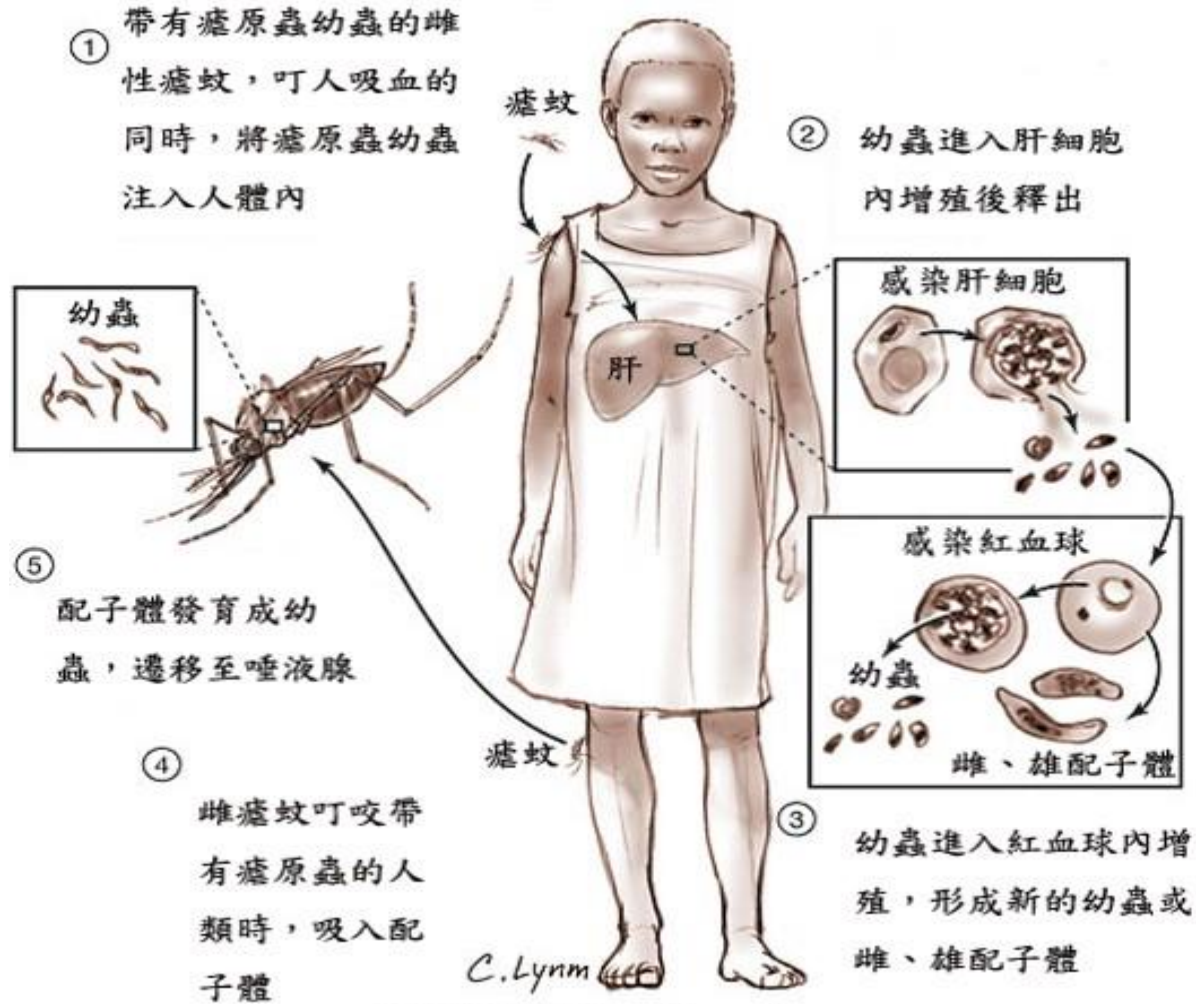
■ 主要傳染方式

- 感染瘧原蟲之雌性瘧蚊，叮咬人類吸血時，將瘧原蟲注入人體，目前病例是以境外移入為主

■ 其他方式

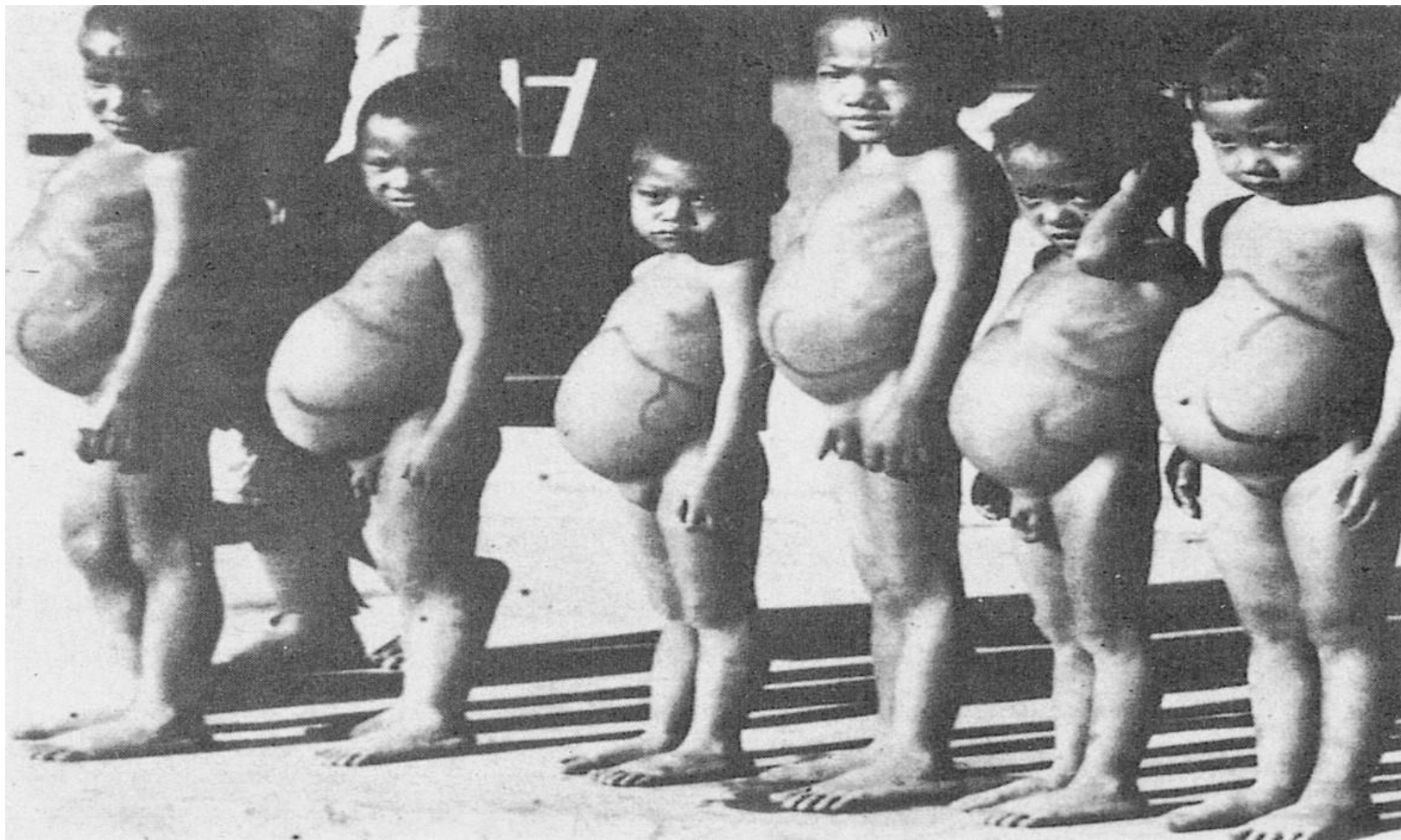
- 誘導感染：輸血、器官移植、注射藥物
- 垂直感染：母親經由胎盤傳給嬰兒
- 實驗室意外感染：實驗室操作不當

瘧原蟲生活簡史



參考網站：<http://www.jama.com>

脾腫大：流行區的小孩常見的現象



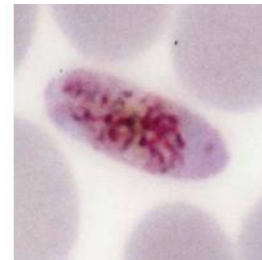
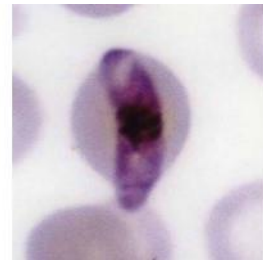
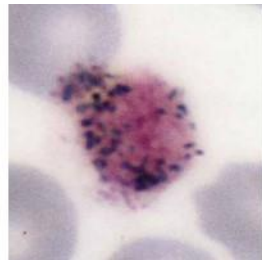
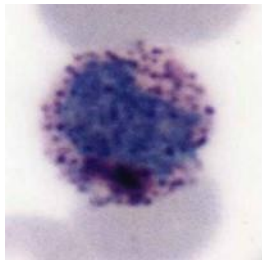
臺灣脾臟腫大的兒童：森下薰，1976年

潛伏期

- 感染與首次臨床症狀出現（通常是發燒）的間隔
 - 惡性瘧(又稱熱帶瘧)：一般6-25天，平均11天
 - 間日瘧：一般8-17天，平均14天
 - 卵形瘧：一般8-30天，平均15天
 - 三日瘧：一般18-40天，平均28天
 - 但亦有長達數月或數年

可感染期

- 人體血液中出现瘧原蟲之雌、雄配子體 (Gametocyte) 時，為具傳染力的期間
- 配子體出現的時間，最早為發病後3天，最晚14天



感受性及抵抗力

- 非流行地區，大多數人對此疾病均具感受性，進入流行地區時，極易被感染；而在流行地區，當地人反覆感染的結果，均有相當程度的抗性，症狀輕微、不典型
- 研究上顯示，某些人種由於基因上的缺損如紅血球缺乏Duffy抗原、鐮刀型細胞 (sickle cell) 及地中海貧血症 (Thalassemia) 等對瘧疾之抗性較高，感染後症狀可能不明顯

復發 (Relapse)

- 間日瘧及卵形瘧的感染會造成復發
- 原蟲隱伏在肝臟內伺機釋出
- 可能原因是抗藥性、治療不完全

再發作 (Recrudescence)

- 惡性瘧(又稱熱帶瘧)及三日瘧的感染會造成再發
- 原蟲隱藏在血管深處
- 可能原因是抗藥性、治療不完全

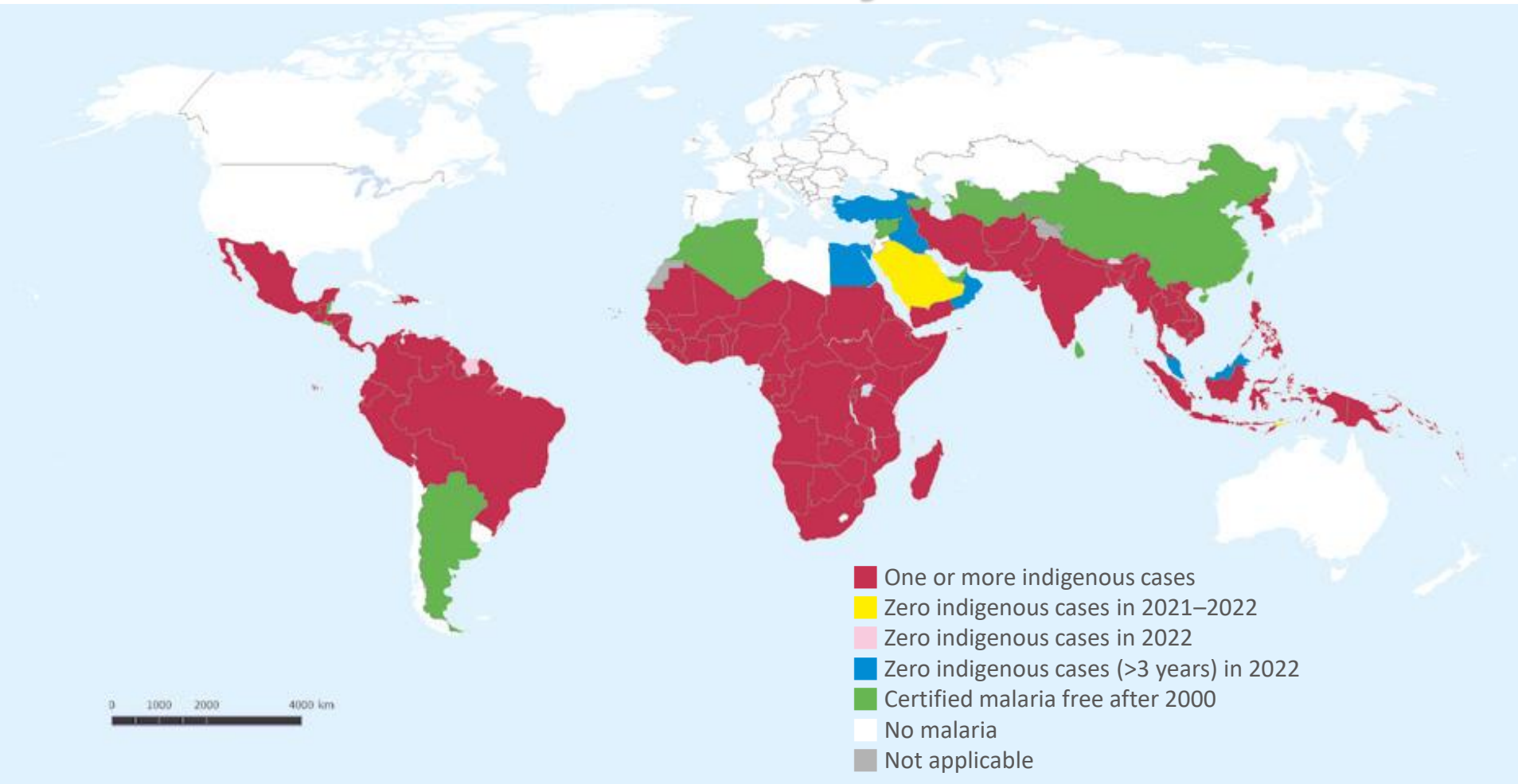
流行病學

瘧疾感染危險地區

- 世界衛生組織公布，目前仍有**85**個國家為瘧疾感染危險地區，主要以**非洲撒哈拉沙漠以南、東地中海、大洋洲、中南美洲及東南亞**等地區

資料來源：<https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>

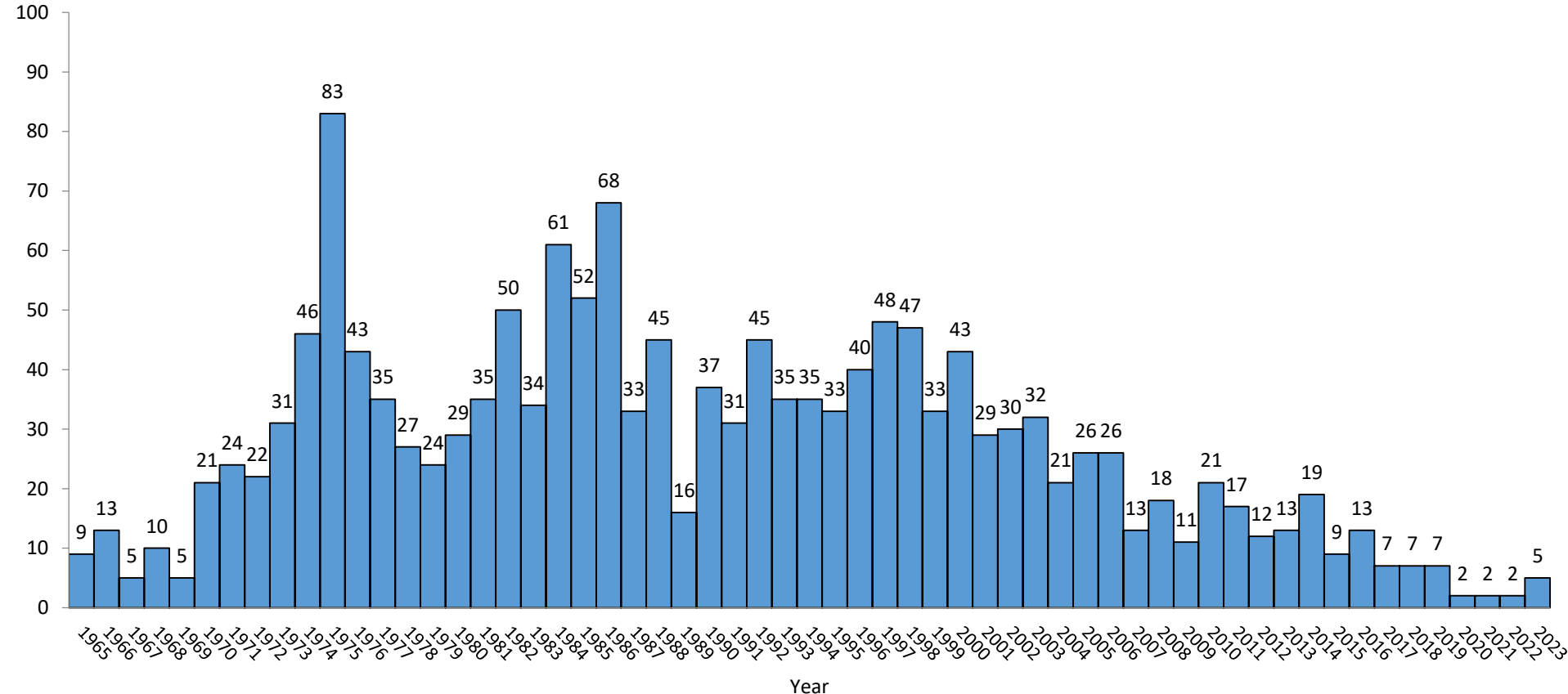
Countries with indigenous cases in 2000 and their status by 2022



資料來源：世界衛生組織，2023年

1965-2023 瘧疾境外移入病例流行曲線圖

Imported cases



臺灣雖已於1965年宣佈根除本土性瘧疾，惟目前每年仍有約10-30例境外移入病例，其中以非洲及東南亞為最多。

資料來源：疾病管制署 Taiwan CDC 2023/12/31

臺灣抗瘧歷史

日據時代

- 1911-1944年實施大規模防瘧計畫，劃分防治地區，設立瘧疾防遏所；1938年推估，當時人口560萬人中有188萬人感染瘧疾



村民接受血片檢查



砍伐與清理

1946-1951

- 1946年成立臺灣省瘧疾研究所，開始啟動瘧疾根除根除計畫

屏東潮州瘧疾研究所



重建瘧疾防治所



實驗性瘧疾防治



防瘧班



瘧蚊調查

1952-1957

- 高雄縣旗山鎮之先導計劃，確認大規模噴灑 DDT 之成效，全島 DDT 噴射

噴射隊



噴藥訓練



學童採集血液

DDT 噴射代號



學童脾腫調查

1958-1964

- 依殘留瘧疾潛在因素，劃分監視區，實視瘧疾監視活動，嚴防境外移入

郵差遞送血片



血片整理準備染色



檢驗血片



辛苦的代價



1965-保全期

■ 瘧患搜索

- 實施入境旅客篩檢(1966-1988)：由瘧疾流行國家入境或返國旅客填妥簡單問卷，透過縣市衛生局分發衛生所追蹤
- 診所、義工、衛生所、軍醫、學校報告病例及瘧疾研究所在特定地區直接搜索

■ 流行病學調查：1965年1月至1989年12月對每一查到的病例實施流行病學調查

■ 昆蟲學監視：研究矮小瘧蚊生存狀況及密度

預防及治療

預防措施

- 自我保護措施
- 服用預防藥物

自我保護措施

■ 前往瘧疾流行地區

- 傍晚至隔日清晨避免外出
- 外出儘量穿著淺色長袖衣褲
- 身體裸露處使用政府主管機關核可含DEET、Picaridin或IR3535之防蚊藥劑
- 睡覺掛蚊帳
- 住在有紗門紗窗或有空調設備的居住場所

服用瘧疾預防藥物說明

- 出國前至少一個月，先向醫師諮詢，評估感染之風險、預防性投藥之需求及服用藥物副作用
- 羥氯奎寧 (Hydroxychloroquine)：對氯奎寧仍敏感（尚無抗藥性報告，中美洲、中亞及少數南美國家）之地區
- 美爾奎寧 (Mefloquine)：對氯奎寧有抗藥性之地區建議服用，如非洲、東南亞、南美洲雨林及南太平洋島嶼
- 去氧羥四環素 (Doxycycline) 對氯奎寧和美爾奎寧有抗藥性之地區建議服用，如泰國、緬甸及泰國和緬甸邊境
- Malarone (atovaquone/proquanil)：適用於對氯奎寧，或是連對美爾奎寧也有抗藥性之地區建議服用
- 即使正確使用預防用藥，也不保證100%的保護力，因此個人防護措施也相當重要

治療原則

- 先判斷是否為瘧疾重症，重症必須當作內科急症來治療，如不積極治療，可能有生命危險
- 重症判斷標準（世界衛生組織之定義）：意識不清或昏迷、嚴重貧血、腎衰竭、黃疸、休克、代謝酸中毒、肺水腫或急性呼吸窘迫症、持續性抽筋、異常出血或瀰漫性血管內凝固、血色素尿、低血糖等，有其中一個以上就定義為重症瘧疾

瘧疾的混合治療

- 兩種或兩種以上，不同作用模式及針對瘧原蟲不同生化標的藥物混合使用，目的是因應抗藥性的發展，改善治療效率並同時延遲個別藥物抗藥性的發展
- 世界衛生組織推動之治療方式：**ACT**
 - 以一種青蒿素（Artemisinin或其衍生物Artemether, Artesunate, Dihydroartemisinin）為主 + 其他藥物（如Lumefantrine, Mefloquine, Amodiaquine, Sulfadoxine-Pyrimethamine, Pyronaridine, Piperaquine等）

國內目前現有瘧疾藥物：預防及治療

■ 治療

- 羥氯奎寧 (Hydroxychloroquine) 錠劑
- 普來馬奎寧 (Primaquine) 錠劑
- 青蒿素 (Artesunate) 針劑
- ACT (Artemether-lumefantrine, Riamet[®]) 錠劑

■ 預防

- 美爾奎寧 (Mefloquine) 錠劑
- Malarone[®] 錠劑
- 去氧羥四環素 (Doxycycline) 錠劑
- 羥氯奎寧 (Hydroxychloroquine) 錠劑

瘧疾疫苗的簡介

■ 依瘧原蟲不同生活史的階段研發

- 紅血球前期
目標：孢子體或肝細胞內之原蟲
- 無性生殖期
目標：血液內無性生殖之原蟲
- 有性生殖期
目標：配子體

- 目前有超過**20種**疫苗正開發中，大部份在臨床前及臨床試驗，其中**1種**針對感染惡性瘧兒童的疫苗RTS, S/AS01已於**2021年**獲WHO推薦使用，可顯著減少兒童感染瘧疾及重症，另**1種**針對感染惡性瘧兒童的疫苗R21/Matrix-M亦於**2023年**獲WHO推薦使用 (WHO 2023)

防治工作

傳染病防治法規範

- 疾病分類：第二類傳染病
- 通報定義：具有下列任一個條件：
 - － 符合臨床條件及流行病學條件
 - － 經醫院自行檢驗，符合檢驗條件
 - － 醫師高度懷疑
- 通報期限：24小時

臨床條件

- 發燒、寒顫、出汗、頭痛、背痛、肌肉痛、噁心、嘔吐、下痢、脾腫大、黃疸、休克、肝腎衰竭、急性腦病變或昏迷等

流行病學條件

- 具有下列任一個條件：
 - 曾經到過瘧疾流行地區
 - 有瘧蚊分布地區相關旅遊史

檢驗條件

- 具有下列任一個條件：
 - 顯微鏡血液抹片檢查陽性
 - 臨床檢體（血液）分子生物學核酸檢測陽性

確定病例定義

- 符合檢驗條件
- 具有下列任一個條件：
 - 顯微鏡血液抹片檢查陽性
 - 臨床檢體（血液）分子生物學核酸檢測陽性

捐血限制

■ 捐血者有下列情形之一者， 應暫緩捐血

- 曾在**三年內**罹患瘧疾
- 自瘧疾流行區離境日起**一年內**
- 於瘧疾流行區持續居住**逾五年**者，自該地區離境日起**三年內**；
三年內有返瘧疾流行區而再離境者，其管制期間應重新起算



孕婦須知

- 建議懷孕或計畫懷孕
婦女如無必要**應暫緩**
前往流行地區
- 若必須前往請**依醫囑**
服用預防藥物及**做好**
個人防護措施



衛生局防治工作項目¹

- 掌握醫療院所**通報**個案及機場發燒**篩檢**追蹤
- 對通報個案或其同行者進行**疫調**及採檢**送驗**
- 維護通報系統各欄位、疫調資料及附加資訊之正確性及完整性
- 個案治療完成後，隔月開始，**每月一次採檢送驗**，期間一年，避免復發及再發

衛生局防治工作項目²

- 確定個案瘧疾治療藥物發放
 - 協助填寫領用同意書及副作用調查表
- 全國各縣市衛生局所
 - 掌握轄區內矮小瘧蚊孳生地分布，必要時執行矮小瘧蚊監測計畫
- 矮小瘧蚊孳生區確定個案緊急噴藥作業

衛生局疫調重點

- 先了解個案病情，注意是否重症
- 個案之出國史及感染地點
- 有無服用預防藥物或是否輸血
- 同行者或是旅遊團是否有疑似症狀
- 居住地是否為矮小瘧蚊孳生區，研判是否進行擴大疫調
- 進行擴大疫調時，注意不可疏漏發燒疑患（92年介入感染疫情，兩個相關個案發現時間相差一個月）

檢體採檢

■ 採檢時機

- 疑似病例通報
- 確定病例治療期間**每日採檢**，追蹤治療效果
- 病例治癒後**隔月開始逐月追蹤**（一年）

■ 採檢送驗

- 醫療院所採血製作厚、薄層血片，先行染色檢驗並顯微鏡照相，將瘧疾原蟲影像圖檔上傳傳染病通報系統；厚、薄層血片及血液檢體 (3 ml) 打入紫頭管（加抗凝劑）併防疫檢體送驗單送疾病管制署確認



原蟲學診斷：血片鏡檢為主

■ 一般醫療院所及衛生局、所

- 採取病患血液檢體，製作厚層（原蟲篩檢）、薄層血片（原蟲種類鑑定），血片及全血送疾病管制署作顯微鏡及PCR檢查（原蟲種類及混合感染鑑定）

邊境管制措施

■ 發燒篩檢

- 發燒旅客並曾赴瘧疾流行地區停留一週（含）以上，建議儘速就醫並進行後續健康追蹤

瘧疾境外移入傳染病防制

- 加強「旅客前往瘧疾流行地區」之衛教宣導
- 旅行業者如發現團員有健康狀況（尤其自非洲或東南亞叢林、野外及偏遠鄉下地區返國），應於入境時通報機場檢疫單位
- 民眾入境時如有任何不適症狀請主動聯絡機場檢疫人員，並填寫「傳染病防制調查表」
- 進入瘧疾流行區後7天至3個月內，如有任何不明原因發燒，請儘速就醫，並於就醫時告知醫師旅遊史，以供診治參考

敬請指教