

瘧疾

黃高彬

一、介紹及歷史

瘧疾為一古老疾病，遠在三千年前，在埃及、印度、以及中國的醫事古籍中均記載相似的病症。直到西元1880年，一位法國軍醫Charles Louis Alphonse Laveran在阿爾及利亞的研究，首次觀察到病人紅血球中寄生著一種原蟲——瘧原蟲，隨後於1897年，英國軍醫Ronald Ross在印度進一步發現瘧蚊是傳播此病的主要媒介，終於解開了這困惑人類已久的千年之謎，這兩位軍醫的寶貴貢獻也因此分別獲頒1907年與1902年的諾貝爾生理及醫學獎。

第二次世界大戰期間及戰後，因有效運用氯奎寧抗瘧藥物及殺蟲劑DDT（dichlorodiphenyltrichloroethane），確實為全球根除瘧疾的希望帶來一線曙光。然而氯奎寧抗藥性的惡性瘧疾遍布全世界，其他抗瘧藥物之抗藥性也不斷在各地發生，對氯奎寧抗藥性的間日瘧已在印尼、巴布亞新幾內亞（Papua New Guinea）、索羅門群島（Solomon Islands）和緬甸有報告，導致人類對抗瘧疾的戰役再度陷入困境，現今瘧疾仍是熱帶發展國家一個棘手的問題，每年約有3億到5億人發病，有上百萬人死於瘧疾，而全世界仍有40%的人口生活在瘧疾流行區，包括拉丁美洲、亞洲、中

東、以及非洲。在撒哈拉以南非洲(sub-Saharan Africa)，嚴重瘧疾和死於瘧疾的大多都是小於5歲的孩童及懷孕婦女，是懷孕婦女和胎兒自然流產和死產的危險因子。

臺灣在積極防治下，於1965年獲得世界衛生組織宣佈為瘧疾根除區域，至今雖然沒有本土性疫情，但現在每年約有20到30的境外移入病例，主要來源是東南亞地區、非洲及大洋洲，而以間日瘧為最多，次為惡性瘧，三日瘧及卵形瘧則罕見。

間日瘧和惡性瘧是最常見的種類，間日瘧流行於印度次大陸和中美洲，惡性瘧則多見於非洲、海地(Haiti)和巴布亞新幾內亞(Papua New Guinea)。南亞、東南亞、大洋洲和南美洲以間日瘧和惡性瘧最多。熱帶瘧之病例雖然少見，分佈亦廣。卵圓瘧常見於西非，但也在其他地區出現。由於社會變遷與交通公具發達，不同區域之間相互往來密切，類似這種盛行於某些地區的傳染病當然是旅遊醫學中必要注意的課題，近年來地球暖化問題日益嚴重，這些熱帶性傳染病極可能再度反撲釀成災禍，所以研發有效的防治策略已成為熱帶醫學研究刻不容緩的一大課題。

間日瘧和卵圓瘧因潛伏肝時期感染，所以容易復發，持續性低濃度寄生蟲血症也會導致惡性瘧和熱帶瘧的再發。在高度流行的非洲和亞洲，具有部分免疫力病人的再感染往往只是寄生蟲血症，而沒有症狀。

二、微生物

瘧原蟲屬(*Plasmodium*)屬於原生生物門，孢子蟲綱，血孢子目，瘧原蟲科，瘧原蟲屬，是一類單細胞、寄生性的原生動物。本屬生物通稱為瘧原蟲。本屬生物中有四種瘧原蟲會使人類感染瘧疾，包括惡性瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)、三日瘧原蟲(*Plasmodium malariae*)、卵圓瘧原蟲(*Plasmodium ovale*)及

間日瘧原蟲（*Plasmodium vivax*）。而其他種類的瘧原蟲會感染它種動物，包括其他靈長目動物、齧齒類動物、鳥類及爬蟲類。寄生於人的瘧原蟲可引起週期性的發冷發熱，俗稱「打擺子」。

瘧原蟲的生活史中有兩種寄主，瘧蚊為傳播媒介以及終寄主，脊椎動物（如：人）為中間寄主。無性生殖發生在人體中，可以分為紅血球內時期（erythrocytic phase）和紅血球外時期（extra-erythrocytic phase）。有性生殖發生在瘧蚊，分別為配子生殖期和孢子生殖期。譬如，寄生於人的間日瘧原蟲的生活史可分3個時期：（1）裂體生殖：在人體中進行。帶蟲的媒介雌蚊，其唾液中有許多細小長形的芽孢（sporozoites）。瘧蚊吸人血時，芽孢隨唾液注入人體血中，在半小時內即進入肝臟的實質細胞進行裂體生殖，這一階段稱紅血球外期。紅血球外期短的為7天，可產生1萬個以上的裂殖子（merozoites）；有的芽孢進入肝細胞不馬上發育，而呈休眠狀態，稱隱眠體（hypnozoites），數月或更長的時間後才開始裂體生殖形成裂殖子。所有在肝細胞中形成的裂殖子，都不重新感染新的肝細胞，而是直接進入血液侵入紅血球中，開始紅血球內的裂體生殖，這一階段稱紅血球內期。裂殖子先形成早期的滋養體。此時細胞質包圍了一大空泡，並與核形成戒指狀，特稱為環狀體期。早期滋養體用胞口吞食紅血球的細胞質，不斷長大，統稱滋養體。此時經消化吸收後殘留下的血紅素，在蟲體內成為許多黃褐色的顆粒狀物，稱為瘧色粒。與此同時，紅血球細胞膜出現點狀損傷，用Giemsa液染色時呈現淡紅色小點，稱薛氏點。滋養體長大之後，核開始連續分裂，即所謂裂殖體（schizocytes）。裂殖體成熟時（核數目12~24個，通常16個），核分裂停止，細胞質圍繞著核開始分成與核數目相等的裂殖子，裂殖子的集團在未破紅血球而出之前合稱為分裂體，紅血球破裂，分裂體中的裂殖子散出，各侵入一個新的紅血球，

再重複其紅血球內的裂體生殖。每個無性生殖（即裂體生殖週期）就是裂殖子侵入紅血球至下一代裂殖子破紅血球而出的一個週期，共需48小時。每當紅血球破裂，裂殖子散出時，其瘧色粒和其他代謝產物進入血液，使患者最初出現寒顫繼而發高熱。

（2）配子生殖，從人體開始，在蚊胃完成。在人體紅血球中進行反覆裂體生殖後，一部分進入紅血球的滋養體不再進行裂體生殖（即核不再分裂），而是長成雌配子母細胞或雄配子母細胞（gametocytes）。當媒介蚊吸病人的血時，雌雄配子母細胞便進入蚊胃，雄配子母細胞核分裂成4~8個，隨即有4~8條細胞質的絲狀突出，每一條含一個核，稱「出絲」，最後形成相同數目的絲狀小配子（雄性）。每一雌配子母細胞在蚊胃中進一步成熟為一個大配子（雌性）。雄配子在胃中與雌配子結合成合子，完成配子生殖的過程。（3）孢子生殖，在蚊體中進行。受精後的合子延長成錐狀，能動，故稱動合子。動合子穿過胃壁在血腔一側的蚊胃彈性纖維膜下形成了圓形的卵囊，卵囊逐漸增大，突出在胃腔中，其中的核進行反覆分裂，最後移入突出的細胞質中形成眾多的長形或新月形的子孢子。子孢子鑽破卵囊而出，進入蚊的血體腔中，隨蚊的血液淋巴到達蚊的唾液腺內。在外界溫度為攝氏25度時，約需8~12天完成。

公認的寄生人體的瘧原蟲有4種，即間日瘧原蟲、惡性瘧原蟲、卵圓瘧原蟲和三日熱帶瘧原蟲。前3種在人體的裂體生殖週期均為48小時，第四種為72小時，4種中以間日瘧原蟲和惡性瘧原蟲流行最廣，在亞、非、拉丁美洲為害最烈。

三、致病機轉及免疫學

疾病發作間隔是以各種瘧原蟲在人體血液內進行無性分裂週期而定，和釋放出裂殖子及升高TNF- γ 有關，如間日瘧及

卵形瘧均為48小時，三日瘧為72小時，惡性瘧則不規則。若病患在接受藥物治療期間，發病週期會有混亂的情況，而又以惡性瘧最為嚴重，甚至有脾腫大、黃疸、休克或肝、腎衰竭、急性腦病變、昏迷、死亡，死亡率超過百分之十以上，對於間日瘧、三日瘧、卵圓瘧則較不具致命性。傳染方式：主要病媒蚊是瘧蚊（*Anopheles*），在臺灣地區則是矮小瘧蚊（*Anopheles minimus*）。此外，傳播亦可由輸血或消毒不良的注射器所引起，先天性感染則罕見。

四、臨床表現

典型的症狀是陣發性的發燒、寒顫、冒冷汗與頭痛。當感染趨於一致時，陣發性反應即變為週期性，感染的蟲種不同，發燒的週期也不同，可能隔天或隔三天。其他的症狀包含噁心和嘔吐、下痢、咳嗽、關節痛和腹背痛，貧血和血小板減少相當常見，溶血所致的臉色蒼白和黃疸與肝脾腫大均可能發生。

惡性瘧多較嚴重，臨床表徵常是熱性非特異性類流感病徵，且沒有局部症候。嚴重者會有下列症狀：

- 腦性瘧疾，會有各種不同的神經表徵，包括痙攣、腦壓升高症候、意識不清、呆滯、昏迷和死亡。
- 嚴重貧血，是重度寄生蟲血症和溶血所致。
- 低血糖，有時與quinine之使用有關，需緊急處置。
- 呼吸衰竭和代謝性酸血症。
- 非心因性肺水腫，不易治療，易致死，但小孩少見。
- 腎衰竭，起因於急性腎小管壞死（小於8歲的小孩少見）
- 休克，合併低體溫和腎上腺功能不足。
- 無脾症的小孩容易致死。

間日瘧和卵圓瘧常會有下列症狀：

- 脾功能亢進(hypersplenism)，易脾臟破裂。
- 貧血，歸因於急性寄生蟲血症。
- 復發，初感染後5年內發生，起因於肝時期的潛伏。

熱帶瘧有關的症候是：

- 腎病症狀，免疫複合體沈積在腎臟。
- 慢性無症狀的寄生蟲血症，可持續好幾年。

先天性瘧疾少見，起因於週產期之感染，臨床表徵類似新生兒敗血症，病兒會發燒、食慾不振、煩躁不安和嗜睡。

五、診斷

瘧疾診斷的首要為病史及症狀，包括患者曾否到過瘧疾流行地區旅遊或居住，或近期接受過輸血或曾患過瘧疾等，凡在三個月內去過流行地區且有症狀者，均要高度懷疑被感染。另外，其他診斷就得端賴於周邊血液抹片來鑑定出各種瘧原蟲（特別是在發冷期間），此為瘧疾的標準檢查。雖然Wright solution即可將此寄生蟲染出來，但是Giemsa stain可將其型態的細節加以強調，而獲得更大的準確性。所謂的厚片塗片(thick smear)，必須在染色前去除掉血紅素，此法在篩檢大量血液中所含的寄生蟲方面，較之薄片塗片(thin smears)更有效率，而薄片塗片是目前對瘧原蟲種類鑑別最有用的診斷方法。且利用血液塗片來估計血液中瘧原蟲的密度，這可以反映出疾病的嚴重度。在某些情況下，在獲取血液塗片的24至48小時的期間內即予檢查，對於診斷的確立是有必要的，若初次檢查為陰性，則必須在12到24小時重複檢查，到72小時才能停止。在高度流行地區不能只靠抹片，還要參考臨床表徵，因為此地區之小孩常有低濃度的寄生蟲血症和部分免疫力。

另有，針對顯微鏡檢查不能提供或缺乏專業訓練人員的地區，快速診斷方法可以當作輔助診斷，有兩種形式：ParaSight

F和OptiMAL test，兩者的敏感度和特異性分別為77～100%和83～100%。ParaSight F是針對惡性瘧原蟲的histidine-rich protein 2（HRP-2），而OptiMAL test是偵測瘧原蟲的LDH（lactate dehydrogenase）。

至於針對各種瘧原蟲的抗體所做的血清學檢查，並不能區分是現在的或是過去的感染，所以血清學的測試對於急性瘧疾的診斷價值仍是有限的。新的診斷方法包括聚合酶連鎖反應（PCR）、DNA探針和ribosomal RNA，可以提供快速而正確的診斷。

六、治療

早期診斷和正確治療，是決定瘧疾預後的重要關鍵。抗瘧藥物的使用決定於瘧原蟲種類、抗藥性和疾病之嚴重度，當寄生蟲血症大於5%、腦性瘧疾、休克、酸血症和/或低血糖時稱為重度瘧疾，病人需要加護病房照顧和靜脈藥物治療至寄生蟲血症小於1%，且已可口服藥物。當寄生蟲血症超過10%時，可用換血治療。惡性瘧病人需要不斷的做抹片檢查來監測治療效果，現又有新藥在做臨床治療和預防試驗中。

在輕度瘧疾病人，若為惡性瘧感染且又對氯奎寧有效的話，可以使用氯奎寧做治療；但在有抗藥性地區，WHO建議用兩種不同機制的藥物合併治療，且要以青蒿素類（artemisinin-based drug）藥物為主的合併治療，目的是為了避免抗藥性產生和增加治癒率。熱帶瘧比較單純，仍可以氯奎寧做治療。但間日瘧和卵形瘧就比較麻煩，因為可以隱藏在肝臟等數星期或數年後再復發，所以在治療完血液中的瘧原蟲後，需要加primaquine做根治治療（radical treatment）。當然，在瘧疾輕症的病人也要密集監測，以防變為瘧疾重症。

七、預防

根據WHO建議，目前預防用藥只有給予短期要前往高危險疫區的觀光客以及高流行區工作的軍人、警察或勞工等。而預防用藥必須依不同地區的抗藥性而給予不同藥物。

控制的措施包括病人的治療、化學藥物預防法（chemoprophylaxis）防止瘧疾的急性感染、使用含有DEET的防蚊藥膏、防護衣物與蚊帳以減少被蚊子叮咬的機會、利用殺蟲劑或其他方法消除病媒蚊的存在等。

流行區旅行者的化學藥物預防法：適當的化學藥物預防取決於旅遊地區得到瘧疾的危險性或暴露於對氯奎寧有抗藥性的惡性瘧原蟲的危險性。預防的藥物必須在抵達疫區前一星期即開始給予，以便有足夠時間可以達到理想的血中濃度，並且也可評估其副作用。

除了巴拿馬運河以西的中美洲、海地、多明尼加共和國、中東與埃及以外，對氯奎寧產生抗藥性的惡性瘧原蟲在所有的瘧疾疫區都被報告過。旅客到未報告有抗藥性地區旅遊時，只要在暴露期間單獨服用氯奎寧，一週一次。另外，在離開疫區後，仍須服用氯奎寧四週。

但在對氯奎寧有抗藥性瘧原蟲存在的地區旅遊，需要在出發前一週起，開始服用mefloquine，一週一次，旅行期間也要繼續每週服用一次，至旅行結束四星期後才可以停藥。

懷孕期間若感染瘧疾，會增加母親死亡或流產的危險性，也會導致死胎或嬰兒體重不足的現象，所以建議懷孕婦女盡量不要去危險疫區旅行；若真的必要，需要做好完善的預防措施，如預防蚊子叮咬，或正確使用預防藥物。藥物的選擇除了考慮依不同地區的抗藥性外，還要考慮藥物的安全性。Mefloquine不建議

在第一產期使用，doxycycline更不可以在懷孕任何時期使用。另外，體重小於5公斤的小孩、用 β -blockers的病人，有癲癇或嚴重精神異常的病人，都不建議使用mefloquine做預防藥物。

Doxycycline是無法使用mefloquine的短程旅客的另一種替代藥物，其副作用包括腹瀉、光敏感度與得到念珠菌陰道炎危險增加等。在懷孕時期和小於8歲的孩童是禁止服用的，因為會有牙斑染色（dental staining）的危險。

當旅客對mefloquine是禁忌或不適用doxycycline的時候，malarone（atovaquone/proquanil）可以當替代用藥。

在離開間日瘧或卵圓瘧流行的疫區後，如欲防止復發，可以考慮使用primaquine phosphate，但不可使用在G6PD缺乏的人身上。

曾經前往疫區的人必須瞭解，不管是否有服用預防藥物，返國後三個月內若有不明原因發燒，都應該要及早就醫，並主動告知旅遊史，以有利於早期診斷與治療。

【參考文獻】

1. Polhemus ME, Remich S, Ogutu B, Waitumbi J, Lievens M, Ballou WR, Heppner DG Jr.: Malaria Treatment with Atovaquone-Proguanil in Malaria-immune Adults; Implications for Malaria Intervention Trials and for Pre-Exposure Prophylaxis of Malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2008.
2. Rakotonirina H, Barnadas C, Raherijafy R, Andrianantenaina H, Ratsimbaoa A, Randrianasolo L, Jahevitra M, Andrianantoanirina V, Menard D.: Accuracy and reliability of malaria diagnostic techniques for guiding febrile outpatient treatment in malaria-endemic countries. *Am J Trop Med Hyg* 2008;78 (2) :217-21.
3. Laufer MK, Djimde AA, Plowe CV.: Monitoring and deterring drug-resistant malaria in the era of combination therapy. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77 (6 Suppl) :160-9.
4. Price RN, Tjitra E, Guerra CA, Yeung S, White NJ, Anstey NM.: Vivax malaria: neglected and not benign. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77 (6 Suppl) :79-87.
5. Day N, Dondorp AM.: The management of patients with severe malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77 (6 Suppl) :29-35.
6. Gwer S, Newton CR, Berkley JA.: Over-diagnosis and co-morbidity of severe malaria in African children: a guide for clinicians. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77 (6 Suppl) :6-13.
7. Haldar K, Murphy SC, Milner DA, Taylor TE.: Malaria: Mechanisms of Erythrocytic Infection and Pathological Correlates of Severe Disease. *Annu Rev Pathol* 2007;2:217-249.
8. Dal-Bianco MP, Koster KB, Kombila UD, Kun JF, Grobusch MP, Ngoma GM, Mastsiegui PB, Supan C, Ospina Salazar CL, Missinou MA, Issifou S, Lell B, Kremsner P.: High Prevalence of Asymptomatic Plasmodium falciparum Infection in Gabonese Adults. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77 (5) :939-942.
9. Song JY, Park CW, Jo YM, Kim JY, Kim JH, Yoon HJ, Kim CH, Lim CS, Cheong HJ, Kim WJ.: Two cases of Plasmodium vivax Malaria with the clinical picture resembling toxic shock. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77 (4) :609-11.

10. Grobusch MP, Egan A, Gosling RD, Newman RD.: Intermittent preventive therapy for malaria: progress and future directions. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20 (6) :613-20.
11. Egan TJ, Kaschula CH.: Strategies to reverse drug resistance in malaria. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20 (6) :598-604.
12. AlKadi HO.: Antimalarial drug toxicity: a review. *Chemotherapy* 2007;53 (6) :385-91.
13. Bacon DJ, Jambou R, Fandeur T, Le Bras J, Wongsrichanalai C, Fukuda MM, Ringwald P, Sibley CH, Kyle DE.: World Antimalarial Resistance Network (WARN) II: in vitro antimalarial drug susceptibility. *Malar J* 2007;6:120.
14. Price RN, Dorsey G, Ashley EA, Barnes KI, Baird JK, d'Alessandro U, Guerin PJ, Laufer MK, Naidoo I, Nosten F, Olariu P, Plowe CV, Ringwald P, Sibley CH, Stepniewska K, White NJ. : World Antimalarial Resistance Network I: clinical efficacy of antimalarial drugs. *Malar J* 2007;6:119.
15. Tripathy R, Parida S, Das L, Mishra DP, Tripathy D, Das MC, Chen H, Maguire JH, Panigrahi P.: Clinical manifestations and predictors of severe malaria in Indian children. *Pediatrics* 2007;120 (3) :e454-60.
16. Adeoye GO, Nga IC.: Comparison of Quantitative Buffy Coat technique (QBC) with Giemsa-stained Thick Film (GTF) for diagnosis of malaria. *Parasitol Int* 2007;56 (4) :308-12.
17. Chung HC, Wang JT, Sun HY, Wang JL, Lo YC, Sheng WH, Hsieh SM, Fang CT, Hsueh PR, Chen YC, Chang SC.: Clinical experience of 17 cases of imported malaria at a Taiwan university hospital, 1999-2005. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40 (3) :209-15.
18. Elsheikha HM, Sheashaa HA.: Epidemiology, pathophysiology, management and outcome of renal dysfunction associated with plasmodia infection. *Parasitol Res* 2007;101 (5) :1183-90.
19. Kristoff J.: Malaria stage-specific vaccine candidates. *Curr Pharm Des* 2007;13 (19) :1989-99.

20. Kato Y, Ohnishi K, Sawada Y, Suenaga M.: Purpura fulminans: an unusual manifestation of severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101 (10) :1045-7.
21. Faye B, Ndiaye JL, Ndiaye D, Dieng Y, Faye O, Gaye O.: Efficacy and tolerability of four antimalarial combinations in the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Senegal. *Malar J* 2007;16:80.
22. Legros F, Bouchaud O, Ancelle T, Arnaud A, Cojean S, Le Bras J, Danis M, Fontanet A, Durand R; for the French National Reference Centers for Imported and Autochthonous Malaria Epidemiology and Chemosensitivity Network.: Risk factors for imported fatal Plasmodium falciparum malaria, France, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2007;13 (6) :883-8.
23. Tetteh KK, Polley SD.: Progress and challenges towards the development of malaria vaccines. *BioDrugs* 2007;21 (6) :357-73.
24. Gamain B, Smith JD, Viebig NK, Gysin J, Scherf A.: Pregnancy-associated malaria: parasite binding, natural immunity and vaccine development. *Int J Parasitol* 2007;37 (3-4) :273-83.