

青少年及成人百日咳——一個容易被忽略的疾病

郭貞嫻 黃玉成

長庚兒童醫院 兒童感染科

百日咳是一種急性高度傳染性疾病，主要由百日咳菌(*Bordetella pertussis*)引起。百日咳菌會製造毒素，傷害呼吸道上皮及產生全身性影響。自從嬰幼兒及孩童廣泛接種百日咳疫苗，已大幅降低了百日咳的罹病率及死亡率，但是在美國仍時有零星的局部百日咳流行。尚未施打及僅施打部分百日咳疫苗的嬰兒是最容易因感染百日咳而引起嚴重併發症甚至死亡的族群。青少年及成人則是傳染百日咳給嬰兒最主要的傳染源。百日咳的發病高峰分別在六個月以下的嬰兒和十一至十八歲的青少年。這是因為六個月以下的嬰兒尚未獲得足夠的保護力而十一至十八歲的青少年保護力逐漸減弱的緣故。由於青少年感染百日咳比例增加，消耗大量社會及醫療成本，美國小兒科醫學會建議針對十一至十八歲青少年施打 Tdap。目的主要是保護青少年避免感染百日咳進而避免他們傳染疾病給同儕及嬰兒。

前 言

2004 年五月 New England Journal of Medicine 刊登了一篇文章，描述一位資深的小兒科醫師，她在每年冬天都易有鼻塞、流鼻水和咳嗽等症狀，最後往往拖了三到四週直到服用抗生素才痊癒。當年她又出現鼻塞、流鼻水的症狀，幾天後開始咳得很厲害。雖然她自己知道這極可能是病毒感染，而抗生素可能完全沒用也不應該使用，但根據以往的經驗，她還是在咳嗽的第一天開始就“偷偷”服用 azithromycin 希望能早點痊癒。她總共吃了五天的 azithromycin。但是她發現抗生素一點也沒用，咳嗽變得越來越嚴重。除了咳嗽以外，倒沒有其他不舒服的地方。所以儘管她得吃很強效的止咳藥，卻仍照常看病、教書，做著例行的工作。她甚至穿著隔離衣，戴著口罩、手套去嬰兒室及病房查房。直到有一天她的同事提醒她說“你咳得像陣發性咳嗽”，這讓她不禁懷疑自己是不是得到百日咳!於是她去求助內科醫師。內科醫師一再保證說她的肺部聽起來很正常，只是病毒感染，不太像百日咳，但為了讓她放心，他還是驗了血中百日咳抗體濃度(此時她發病已超過兩週，所以不做培養)。你知道結果如何嗎?----她感染了百日咳!她只好懷著歉意，一個一個打電話給會與她有親密接觸而可能被傳染的人(包括病人)，請他們吃預防性抗生素，提醒他們三週內一旦開始咳嗽要立刻就醫。唯一讓她覺得慶幸的是，她有早點“偷偷”服用抗生素，這讓疾病的傳染力減弱，且在服藥五天後就沒傳染力了。事實上後來並沒有其他人被她傳染到百日咳。

細菌學與致病機轉

百日咳菌(*Bordetella pertussis*)是革蘭氏陰性球桿菌，會製造多種物質引起疾病及免疫反應，百日咳毒素(*pertussis toxin*)是主要的毒性物質。經由飛沫傳染後，典型百日咳可分成三個時期，分別是黏膜炎期(*catarrhal stage*)、陣發期(*paroxysmal stage*)、及恢復期(*convalescent stage*)。一般來說每個時期約兩個禮拜。在 3 至 12 天的潛伏期後，開始出現鼻塞、流鼻水的症狀，進入 *catarrhal stage*。反應隨著鼻炎症狀改善，開始一陣、一陣乾咳，進入 *paroxysmal stage*。接下來一週咳嗽的頻率增加，也咳得越來越嚴重，咳得最嚴重的時間可持續幾天到幾週。我們會注意到一個看似好好的小孩正在玩耍的時候突然顯得焦慮，之後便開始連續咳嗽，

咳到整個臉漲紅，舌頭眼睛凸出及流淚，接著可聽到 whoop。然後咳嗽漸漸緩解進入 convalescent stage。隨著病人年紀及免疫狀態不同，三個時期的時間長短不同。小於三個月的嬰兒，catarrhal stage 只有幾天甚至不明顯，paroxysmal stage 及 convalescent stage 則較長，甚至咳一整年。不會 whoop。打過疫苗的孩童三個時期的時間會縮短。大人則沒有明顯三個時期。在 catarrhal stage 及 paroxysmal stage 初期，鼻咽分泌物培養陽性率很高；在 paroxysmal stage 後期、打過疫苗的孩童、及接受過 macrolides 或 baktar 治療，培養陽性率會降低。越早治療臨床反應越好，一旦進入 paroxysmal stage 再治療，也無法改變病程改善咳嗽症狀，但能減少疾病的傳播。

流行病學

台灣疾病管制局統計資料顯示 1991 年到 2004 年百日咳每年的通報病例約 180-300 人，確定病例每年約 20-30 人。1997 年的通報病例數為歷年最高，高達 480 人，其中確定病例約 100 人。雖然並未觀察到發生率有逐年增加的趨勢，這可能與有些病例未被診斷出來有關。

林口長庚兒童醫院曾分析 1997 年至 2001 年該院百日咳菌感染的 46 個病例，約五成(54.3%)是男性，平均年齡 4.3 歲，年齡分布如圖一。最常發生在一歲以下的嬰兒(52.2%)，他們通常只打過一或二劑疫苗甚至沒接種過疫苗。這些嬰兒常表現非典型的症狀如發紺或呼吸暫停。44 個病例有接種過百日咳疫苗，其中五成(52.2%)打過三劑以上百日咳疫苗。在只打過一或二劑百日咳疫苗或沒接種過百日咳疫苗的患者，七成以 whooping cough 表現，二成會咳到吐，六成會發紺。打過三劑以上疫苗的病人症狀比較輕微。出現併發症的機會一歲以下是 37.5%；一歲以上是 18.2%($P < 0.05$)；以肺炎最常見，高達九成(圖一)[3]。

美國及加拿大的統計資料則顯示發生率在過去二十年有增加的趨勢，其中青少年及成人是發生率上升最快的族群。青少年往往是社區傳播百日咳主要的傳染源，而罹病的青少年通常是被同儕所傳染。為何青少年罹患百日咳的發生率增加呢？這可能與免疫力在接種疫苗數年後逐漸降低，醫師對百日咳的警覺性提高，通報及監測系統改善，實驗室診斷方法進步，及接觸 *Bordetella pertussis* 的機會增加有關。此外 1990 年代前中期所使用的全細胞百日咳疫苗效力的不穩定性，也是當今青少年易感染百日咳的可能原因一。身體對百日咳的保護力，通常在自然感染或接種百日咳疫苗後五至十年內會逐漸減弱。另外接觸百日咳的頻率可能也會影響保護力的長短，有些青少年自兒童晚期就不會接觸過 *Bordetella pertussis*，進而喪失了保護力。有研究發現，青少年早期是對百日咳感受性最強的階段，距離上一次疫苗接種的間隔長短，是預測感染百日咳的重要因素。

臨床表現

百日咳在青少年及嬰幼兒的臨床表現並不相同。一般來說，在青少年的症狀比較輕微：常見的症狀包括咳嗽持續四週以上、夜咳、進食或喝水會使咳嗽加劇等。咳嗽可能是他們唯一的症狀，所以青少年及成人若有久咳，應將百日咳列入鑑別診斷。咳到吐，哮咳(whoop)，呼吸暫停(apnea)及發紺等症狀，在青少年比嬰幼兒較少見，但是當青少年有這些典型的症狀時，就必須強烈懷疑百日咳。由於臨床表現的多樣化，診斷青少年的百日咳並不容易，可能因症狀輕微，類似更常見的上呼吸道感染，而易被忽略，甚或被誤診為氣喘或支氣管炎。

總之，當一個青少年咳嗽超過一週，尤其是陣發性咳嗽，嚴重到用藥物也無法緩解，或是伴隨有咳到吐、哮喘(whoop)、窒息時，一定要懷疑是否為百日咳！

嬰兒感染百日咳後引起嚴重併發症的機會最大，但是青少年也有可能發生併發症，包括肺炎、抽搐、和腦病變。年紀越大越易發生多重併發症。

診 斷

通報的百日咳病例，其實僅代表一部份的實際病例，更多的個案因為缺乏典型的症狀未被通報的機會更大。很多臨床醫師對百日咳仍存有錯誤觀念，就是認為百日咳主要是發生在嬰幼兒的疾病，導致沒有診斷出青少年的病例。另外缺乏一致性的百日咳臨床定義，也是未能診斷出百日咳的原因之一。世界衛生組織及美國疾病管制局已制定出百日咳臨床病例的定義(clinical case definition)(表一)，但有些症狀輕微或不典型的青少年可能無法用此定義診斷出來(例如咳嗽未滿十四天)。

我們無法單靠臨床症狀就下精確的診斷，很多青少年百日咳的表現並不典型，所以利用微生物或血清學方法來確定百日咳特別重要。一個快速且有標準化的實驗室檢測方法以協助診斷百日咳，是目前最迫切需要的。現今實驗室的診斷方法，包括鼻咽分泌物培養或聚合酶連鎖反應(PCR)、血清學的檢查(如 enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA)、直接螢光抗體檢測(direct fluorescent antibody testing; DFA)。這些檢查的陽性率在疾病早期(咳嗽兩週內)最高，它們的優缺點整理如表二。

從鼻咽分泌物分離出百日咳菌是診斷百日咳的標準，疾病早期(early catarrhal stage)鼻咽的菌數夠多，此時培養的敏感性高。檢體採集的方法也會影響培養的敏感性，必須用達克龍(dacron)或藻酸鈣(calcium alginate)的拭子來採集後鼻咽部的分泌物，再立刻塗抹到 Regan Lowe 或 Bordet-Gengou 培養基，以增加培養的陽性率。培養的敏感性比 PCR 及血清學方法低，如果病人曾經接種過疫苗、曾接受 macrolides 或 sulfamethoxazole 治療、或病程已超過兩週，培養的陽性率會大幅降低。經驗不足的實驗室人員也會降低培養的敏感性。培養一般需時七至十天。

由於上述諸多問題，利用 PCR 來偵測百日咳菌的 DNA 將成為快速診斷青少年百日咳的標準方法。經由 real time PCR 我們可在採檢當天就得知檢查結果。但是目前並非所有的實驗室都可做這項檢查，實驗方法也尚未標準化。有無接種過疫苗、接受抗生素治療、及發病到採檢的時間間隔都會影響 PCR 的敏感性。在發病兩週內做最好，要和培養同時做，而不是取代培養的角色！

當培養及 PCR 的結果呈陰性或不確定時，血清學是有用的檢查工具。最常用的檢測方法是 ELISA，係採用高度純化的抗原，而最常使用的抗原是百日咳毒素(pertussis toxin; PT)及絲狀血球凝集素(filamentous hemagglutinin)。恢復期比急性期抗百日咳毒素抗體 IgG 成兩至四倍上升表示最近有感染百日咳。缺點是抗體分析尚未標準化，且結果可能難判讀。實際上很多病患來求診時已過了急性期以致看不到抗體濃度顯著的上升；另外有時則很難取得恢復期的血液檢體。由於抗 filamentous hemagglutinin 抗體易和其他病原起交叉反應(如 Bordetella parapertussis)，單單抗 FHA 抗體濃度上升無法用來診斷百日咳。若病患求診時已發病三週以上，或可考慮驗單次抗體濃度。有研究出抗百日咳毒素(PT)抗體 IgG>94 ELISA units/mL 時，表示最近曾

或正感染百日咳，敏感性有 80%，專一性則有 93%。更有研究表示，單次抗百日咳毒素抗體是發病五至十週後診斷百日咳最好的方法。

由於培養及 PCR 的敏感性會隨時間而遞減，發病二至三週內建議利用 PCR 加上血清學檢查(比較恢復期與急性期百日咳毒素抗體濃度)；病程晚期則用單次百日咳毒素抗體濃度作為診斷依據。

疫 苗

美國小兒科醫學會及美國疾管局原本建議在十一至十二歲時接種破傷風減量白喉疫苗(Td)，且要和最後一劑 DTap 最少隔五年以上。每十年追加一劑 Td，用於傷口處理時，間隔可縮短至五年。但是美國小兒科醫學會已於 2005 年 12 月起建議青少年施打 Tdap，以 Tdap 取代十一至十二歲時接種的 Td 及傷口處理時要打的 tetanustoxoid。2005 年春天美國食品藥物檢驗局通過兩種破傷風減量白喉非細胞型百日咳疫苗 Tdap (tetanus toxoid，reduced diphtheria toxoid，and acellular pertussis)疫苗。

一、Boostrix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium)：

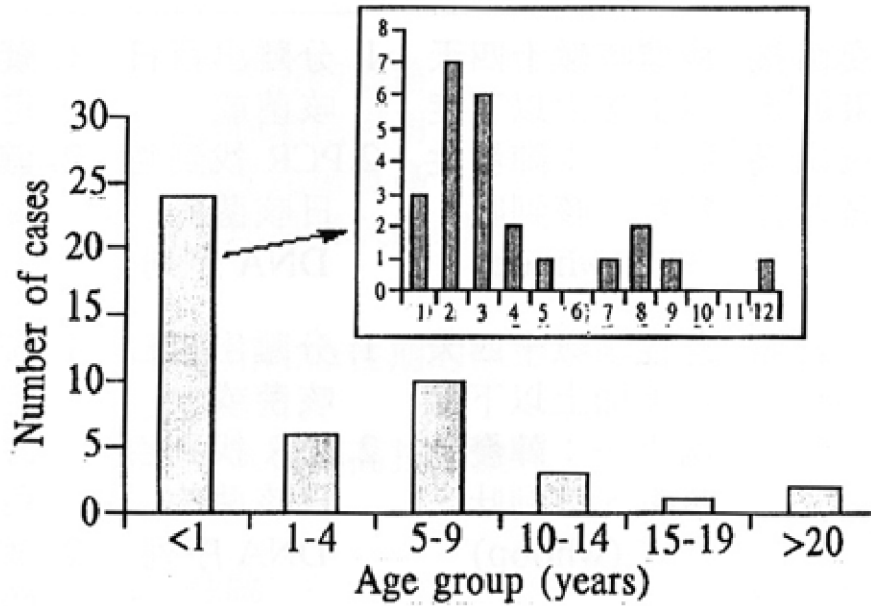
在 2005 年 5 月 3 日核准，用於十至十八歲的小孩，以鋁鹽當佐劑，有兩種包裝：一是充填好的拋棄式針筒，蓋子含有乾燥天然乳膠；一是單一劑量小玻璃瓶，不含有乳膠。

二、ADACEL(Sanofi Pasteur, Toronto, Ontario, Canada)：

在 2005 年 6 月 10 日核准，用於十一歲小孩至六十四歲的成人。劑型是單一劑量小玻璃瓶，不含有乳膠。

結 論

百日咳在青少年及成人並不少見，因為有時症狀很輕微且不典型常被診斷出來。當青少年及成人持續咳一週以上，尤其是咳得很嚴重或合併典型症狀時一定要懷疑是否為百日咳。如能在國中入學前(十一至十二歲)追加一劑 Tdap，可以有效保護青少年避免感染百日咳或傳播疾病給其他人。



圖一 百日咳感染個案在不同年齡層的分佈情形
註：摘自參考文獻 [3]

表一 百日咳臨床病例的定義

組織	宗旨	臨床定義 (clinical case definition)	實驗室定義 (laboratory definition)	分類
世界衛生組織	監測疫苗接種計畫的影響；找出高危險區及流行區	持續咳嗽十四天以上加上以下症狀之一：陣發性咳嗽、咳到吐、哮喘 (whoop)	1. 分離出百日咳菌或 2. PCR 找到百日咳菌的 DNA 序列	1. 疑似病例：僅符合臨床定義 2. 確定病例：咳嗽加上實驗室診斷確定
美國疾病管制局 (CDC)	監測百日咳	急性咳嗽十四天以上加上以下症狀之一：陣發性咳嗽、咳到吐、哮喘 (whoop)	1. 分離出百日咳菌或 2. PCR 找到百日咳菌的 DNA 序列	1. 疑似病例：僅符合臨床定義但沒有實驗室診斷確定，或流行病學上和百日咳確定病例有關聯 2. 確定病例：咳嗽加上實驗室診斷確定符合臨床定義，且與百日咳確定病例有直接接觸史

表二 用來診斷青少年百日咳的實驗室方法

診斷方法	優點	缺點
培養	1. 可馬上做 2. 標準化 3. 專一性高	1. 敏感性低，特別是發病二至三週後 2. 必須從鼻咽適當的採檢 3. 需要特殊的培養基
聚合酶連鎖反應 (PCR)	1. 不需要活的細菌 2. 病程晚期也可用 3. 敏感度比培養高 4. 結果比培養快出來	1. 可因實驗室染污導致偽陽性的結果 2. 有些實驗室無法做 3. 方法尚未標準化
血清學檢查	1. 恢復期比急性期的抗體有二至四倍上升 2. 單一恢復期高抗體濃度	1. 尚未標準化 2. 可能難取得恢復期的檢體 3. 結果可能難判讀
直接螢光抗體檢測	1. 容易做 2. 不需要活的細菌 3. 病程晚期也可用	1. 敏感性低且專一性不穩定，不建議使用 2. 與其他病源會有交叉反應

註：摘自參考文獻 [1]

參考文獻

- 1.Greenberg DP: Pertussis in adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:721-8.
- 2.Committee on Infectious Diseases: Prevention of pertussis among adolescents: recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis(Tdap) vaccine. Published online *Pediatrics* Dec 28,2005.
- 3.Lin PY, Chiu CH, Wang YH, et al: Bordetella pertussis infection in northern Taiwan, 1997-2001. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:288-94.
- 4.Klass P: Index case. *N Engl J Med* 2004;350:2023-6.
- 5.Pichichero ME, Rennels MB, Edwards KM, et al: Combined tetanus,

diphtheria,
and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents
and adults. JAMA
2005;294:3003-11.

6. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al: Efficacy
of an acellular
pertussis vaccine
among adolescents and adults. N Engl J Med 2005;353:1-9.

7. DeSerres G, Shadmani R, Duval B, et al: Morbidity of pertussis
in adolescents and adults. J
Infect Dis 2000;182:174-9.

8. Senzilet LD, Halperin SA, Spika JS, et al: Pertussis is a
frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. Clin Infect
Dis 2001;32:1691-7.

9. Chia JH, Su LH, Lin PY, et al: Comparison of
multiplex polymerase
chain reaction,
culture, and serology for the diagnosis of Bordetella
pertussis infection. Chang Gung Med J 2004;27:408-15