

同時通報多種法定傳染病個案之檢驗及診斷研究

鄒宗珮^{1,2*}、黃頌恩³、劉敏芝⁴

摘要

針對單一個案同時通報多種法定傳染病，乃我國目前疾病監測及檢驗體系下獨有之狀況，然而對此類個案之臨床與公共衛生意義，及最佳檢驗方法則少有研究。本研究針對2009年1至6月間，於疾病管制署「傳染病個案通報系統」同時通報三種（含）以上法定傳染病之個案，進行通報資料與病歷回顧分析，以結構性問卷收集個案資料，並根據上述結果設計檢驗流程。研究期間內，共有623名個案同時通報三種（含）以上法定傳染病，以恙蟲病(n=575, 92.3%)、Q熱(n=552, 88.6%)、地方性斑疹傷寒(n=485, 77.8%)為最多。最常見之通報疾病組合為「恙蟲病、Q熱、地方性斑疹傷寒」(n=215)。在完成病歷回顧之551名個案中，111名(20.1%)確診為法定傳染病，118名(21.4%)有非法定傳染病之臨床確定診斷。以症候群統計個案之臨床表現，以發燒出疹為最多(18.1%)，其次為肝功能上升與黃疸(14.3%)、肺炎／急性呼吸衰竭(12.5%)。然縱使採用「依病患特徵排序檢驗」、「依疾病陽性率排序檢驗」與「一採可確診疾病優先檢驗」三種檢驗流程，尚無法有效達成檢體減量之目的。

由於症狀相近且醫院無自行診斷能力，臨床醫師通報多重法定傳染病常見且不可避免。現行通報與檢驗流程需耗費大量檢驗資源，建議應重新思考監測此類法定傳染病之目的，並設計更有效率之監測方法。

關鍵字：法定傳染病、通報、檢驗、疾病監測、疾病診斷

前言

依傳染病防治法之規定，「醫師診治病人發現傳染病或疑似傳染病時，應立即報告當地主管機關」，而根據傳染病之嚴重程度，疾病管制署（以下簡稱疾管署）

¹衛生福利部疾病管制署新興傳染病整備組

²衛生福利部疾病管制署檢驗及疫苗研製中心

³衛生福利部疾病管制署急性傳染病組

⁴國立臺灣大學醫學院附設醫院新竹分院

DOI : 10.6524/EB.20171121.33(22).001

通訊作者：鄒宗珮^{1,2*}

E-mail : tsungpei@cdc.gov.tw

投稿日期：2016年12月12日

接受日期：2017年05月08日

(2016 年底) 訂有 66 項法定傳染病 (以下簡稱法傳), 醫師需依其懷疑之疾病分別通報並採檢送驗, 以及時診斷並採取適當防疫措施。

然而, 由於許多傳染病均以非特異性症狀表現, 加上同一群病原體感染之臨床表現相似, 醫師常需同時通報多個症狀相似、均無法排除之法傳。此類通報行為耗費極大檢驗能量, 但是否真對診斷及疾病防治有益則缺乏證據。

本研究之目的在分析資料庫中同時通報多種法傳之個案, 佐以醫院病歷資料, 以了解此類個案特徵。

材料與方法

針對 2009 年 1 至 6 月間, 以身分證字號為單一識別碼篩選於疾管署「傳染病個案通報系統」通報三種 (含) 以上法傳之個案 (以下簡稱多重通報個案) 進行通報資料分析及病歷回顧。本研究經疾管署臨床試驗倫理委員會審查通過 (TwCDCIRB100021)。

一、通報資料分析

自疾管署「疫情資料倉儲系統(BO)」中擷取多重通報個案基本資料、通報與送驗疾病資料、檢驗結果、確診疾病等資訊。並統計同時段通報與確診單一法傳個案數以供比較。

二、病歷回顧分析

由防疫醫師至通報醫院調閱病歷, 以結構式問卷做病歷回顧, 問卷內容包括通報醫師、症狀及徵候、預後及出院診斷。若有客觀證據如病理報告、培養陽性、影像學變化或血液檢查結果, 搭配符合病程之臨床症狀, 則研判該個案具有臨床確定診斷, 並將其分為感染症與非感染症兩大類。

三、檢驗量分析

針對多重通報個案檢驗量進行以下三項統計：

- (一) 多重通報個案急性期 (初次採檢) 與恢復期 (再次採檢) 採檢數。
- (二) 在已有陽性確診後仍繼續進行其他法傳檢驗之多重通報個案數及採檢數。
- (三) 住院之多重通報患者, 於臨床診斷確定後仍進行之法傳採檢數。

四、統計資料與方法

統計所需之人口資料來自內政部統計年報, 統計分析使用 Microsoft Excel 與 Epi Info 軟體。

結果

一、通報資料分析 (n = 623)

(一) 基本資料

研究期間內多重通報個案有 623 位。男女比 406: 217 (1.87: 1), 平均年齡 46.5 歲 (標準差 17.4 歲)。以通報個案數為分子, 同年底該縣市人口數為分母計算之分區每十萬人通報率, 以高屏區(7.88/100,000)最高,

宜花東(3.86/100,000)、雲嘉南(2.86/100,000)、中彰投(2.12/100,000)、桃竹苗(1.11/100,000)、北北基(1.09/100,000)次之($p < 0.001$)。若將「多重通報」視為一法傳項目，則其通報數居於法傳通報數第十位。

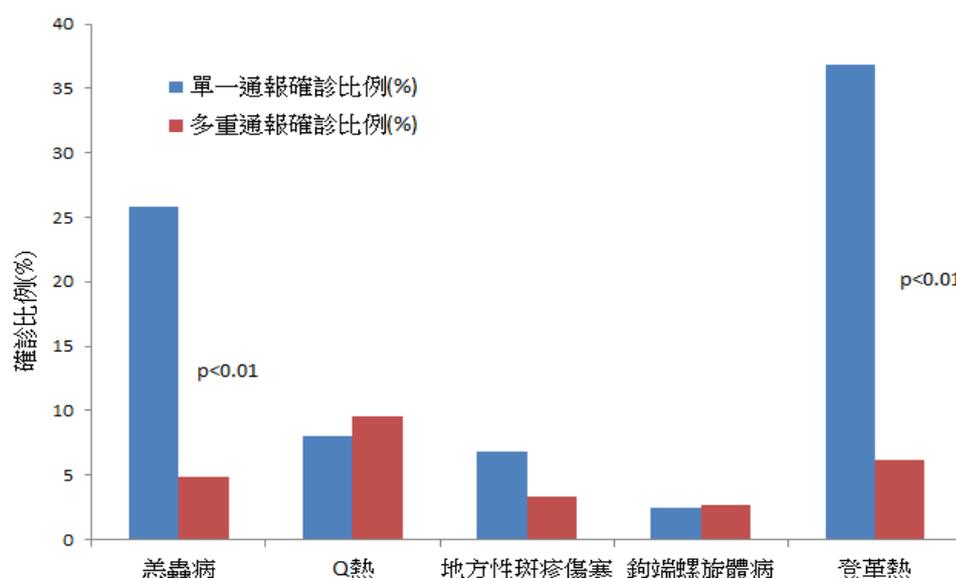
(二) 通報疾病項次、數目及組合

623 名個案共通報 2,209 種疾病，通報三種疾病者共 357 名，通報四、五、六、七種疾病者分別為 209、43、11 名與 3 名。通報次數前五名者為恙蟲病($n = 575, 92.3\%$)、Q 熱($n = 552, 88.6\%$)、地方性斑疹傷寒($n = 485, 77.8\%$)、鉤端螺旋體病($n = 297, 47.7\%$)及登革熱($n = 97, 15.6\%$)。其他包括萊姆病($n = 28$)、退伍軍人症($n = 23$)、E 型肝炎($n = 21$)、日本腦炎($n = 19$)、流感併發重症($n = 17$)及貓抓病($n = 10$)等。

通報三種疾病最常見的組合為恙蟲病、Q 熱及地方性斑疹傷寒($n = 215, 34.5\%$)，通報四種疾病最常見的組合則為上述三項加上鉤端螺旋體病($n = 119, 19.1\%$)。

(三) 確診法傳

623 名個案中，有 127 位(20.4%)在「傳染病個案通報系統」中有確診法傳。通報三種疾病之個案，確診率為 20.4% (73/357)；通報四種者為 19.6% (41/209)；通報五種者為 23.3% (10/43)；通報六種者為 27.3% (3/11)，通報七種者為 33.3% (1/3)。統計同一時段系統內通報單一與多重通報個案確診率之差異(圖一)。單一通報恙蟲病與登革熱之病患，其確診率顯著高於同時通報多重疾病之病患。但對 Q 熱、鉤端螺旋體病及地方性斑疹傷寒，通報單一與多重疾病之確診率則無明顯差異。



圖一、2009 年 1 至 6 月通報單一與多重疾病確診率比較

註：通報單一疾病之個案數如下：恙蟲病($n = 430$)、Q 熱($n = 100$)、地方性斑疹傷寒($n = 59$)、鉤端螺旋體病($n = 242$)、登革熱($n = 233$)。

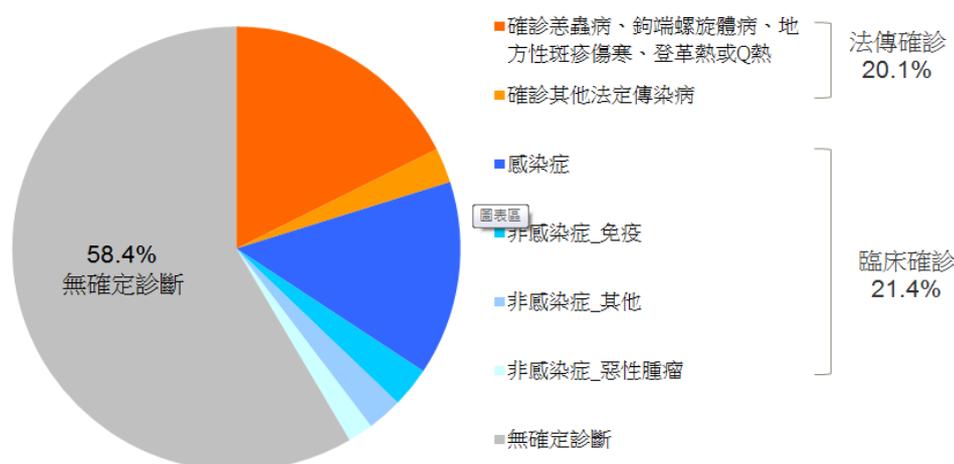
二、病歷回顧分析 (n = 551)

(一) 個案基本資料

完成病歷回顧之 551(88.4%)名個案平均年齡為 46.7 歲 (標準差 17.2 歲)，男女比 1.83:1，和所有通報個案相似。

(二) 確診疾病分析

個案中有 111 名(20.1%)於法傳系統中有確診疾病，以 Q 熱(n = 49)、恙蟲病(n = 23)、地方性斑疹傷寒(n = 13)、鉤端螺旋體病(n = 8)及登革熱(n = 4)為最多。其他包括傷寒(n = 3)、急性 A 型肝炎(n = 3)、急性 E 型肝炎(n = 2)、貓抓病(n = 2)、結核病(n = 1)、麻疹(n = 1)、德國麻疹(n = 1)與類鼻疽(n = 1)。118 名(21.4%)具有臨床確定診斷，包括：感染症 78 名(66.1%)，如抗藥性金黃色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)菌血症、*Klebsiella pneumoniae* 肝膿瘍、大腸桿菌(*E. coli*)尿道感染、肺炎等；免疫疾病 16 名(13.6%)，包括紅斑性狼瘡、史迪爾氏症候群(adult onset Still's disease)、菊地氏病(Kikuchi's disease)等；其他 14 名(11.9%)，包括膽管炎(cholangitis)、藥物疹(drug eruption)等；惡性腫瘤 10 名(8.5%)，包括淋巴瘤、肺癌等。322 名(58.4%)在出院時仍無任何確定診斷，3 名同時有法傳與非法傳之確定診斷 (圖二)。

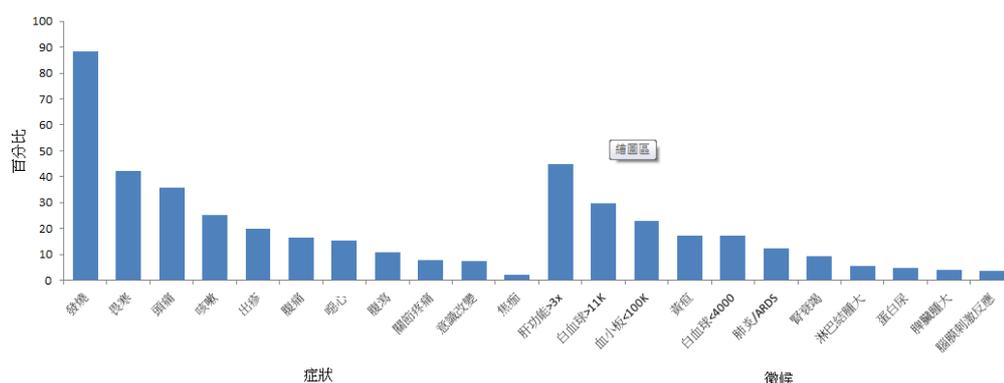


圖二、2009 年 1 至 6 月多重通報個案診斷分布

註：三名個案同時具有法定傳染病另一非法定傳染病之臨床確診疾病，包括鉤端螺旋體病+急性腎盂腎炎、Q 熱+*K.pneumoniae* 肝膿瘍、恙蟲病+蜂窩組織炎。此三名個案於圖中被歸類於「法傳確診」類別。

(三) 預後與症狀分析

512 名個案有記載預後，其中 39 名死亡(7.6%)，其他包括非病危自動出院(5.5%, n = 28)、轉院(2.7%, n = 14)、後遺症(1%, n = 5)。預後良好者佔 83.2%(n = 426)。在有法傳確診之個案中，並無死亡或病危出院之個案 (圖三)。



圖三、2009年1至6月多重通報個案臨床症狀與徵候統計 (n = 551)

統計個案之臨床症候群表現如下：「發燒+出疹」(n = 100, 18.1%)、「肝功能異常+黃疸」(n = 79, 14.3%)、「肺炎／呼吸窘迫徵候群(ARDS)」(n = 69, 12.5%)、「白血球低下+血小板低下」(n = 42, 7.6%)與「腦炎／腦膜炎」(n = 20, 3.6%)。120名個案同時符合兩種症候群表現。

(四) 流行病學資料分析

共 164 名(29.8%)病歷記載於發病前有旅遊史，其中 47 名有海外旅遊史，以前往中國大陸(n = 19)最多。

三、檢驗量分析 (n = 623)

623 名個案，通報 2,209 種疾病中，有 535 名(85.9%)針對其中 1,429 疾病有再次採檢；初次與再次採檢共計 3,638 項次。

(一) 具法傳確診個案之檢驗時序及可節省檢驗量

在檢驗資源有限，與個案同時感染兩種法傳之機會甚低之前提下，若個案於初次採檢後已有法傳確診，則應可免除其他通報疾病之二次採檢。然在有法傳確診之 127 名多重通報個案中，有 27 名於確診後仍進行針對其他法傳再次採檢，該 27 名個案共通報 57 種疾病進行再次採檢，約為所有多重通報檢驗量之 1.6%(57/3,638)。

(二) 具臨床確診疾病個案之檢驗時序及可節省檢驗量

具臨床確診之 118 名個案中，97 名於病歷有記載確診時間，其中 31 名個案在已有臨床確定診斷後才通報共 111 項法傳並進行初次採檢，另有 68 名個案在已有臨床確診後，仍針對其通報之 182 種法傳再次採檢。若針對已具臨床確診之個案停止檢驗，則共可減少所有多重通報檢驗量之 8.1%(293/3,638)。

(三) 如何設計檢驗流程以降低成本

1. 以個案臨床特徵決定檢驗優先順序

比較常見多重通報疾病確診病患之臨床特徵中(表一)，發現白血球低下與旅遊史較常見於登革熱，而恙蟲病病患則較多嘔吐症狀。以症候群分類，確診為地方性斑疹傷寒者，有較高比例以肺炎或呼吸

窘迫徵候群，或肝功能異常與黃疸表現($p < 0.01$)。白血球及血小板低下則較常見於登革熱確診者($p < 0.01$)。

表一、2009 年 1 至 6 月法定傳染病確診個案臨床表現比較

	Q 熱	地方性 斑疹傷寒	恙蟲病	登革熱	鉤端 螺旋體病
確診個案數	49	13	24	4	8
具以下症狀表現之比例(個案數)					
白血球 $< 4,000/uL$ *	18.4% (9)	0	8.3% (2)	75% (3)	0
嘔吐*	4.1% (2)	0	12.5% (3)	0	0
旅遊史*	24.5% (12)	46.1% (6)	41.7% (10)	100% (4)	25% (2)
具症候群表現之比例(個案數)					
肺炎/呼吸窘迫症候群*	0	46.1% (6)	8.3% (2)	0	0
發燒出疹	10.2% (5)	38.4% (5)	25.0% (6)	50.0% (2)	12.5% (1)
肝功能異常 ¹ +黃疸	6.1% (3)	30.7% (4)	4.2% (1)	0	12.5% (1)
腦炎/腦膜炎	0	0	8.3% (2)	0	0
白血球及血小板低下 ^{2*}	6.1% (3)	0	4.2% (1)	75% (3)	0

* p -value < 0.05

1. 肝功能上升超過正常值三倍

2. 白血球 $< 4,000/uL$ ，血小板 $< 100,000/uL$

根據以上統計，若針對所有肺炎或呼吸窘迫症候群表現之個案均先檢驗地方性斑疹傷寒，則有 8.7% (6/69) 可正確診斷。而若針對白血球與血小板低下或具國外旅遊史之個案均先檢驗登革熱，則有 7.1% (3/42) 與 8.5% (4/47) 可正確診斷。而對於無法診斷之個案，仍須完成其他通報疾病之檢驗，可見確診病患特徵雖有些微差異，但實際應用上仍有困難。

2. 依陽性率決定檢驗優先順序

個案中最常被確診之疾病為 Q 熱(圖一)，確診率為 9.6% (53/552)。另統計個案回顧之 551 名個案，Q 熱之初次採檢確診率為 4.1% (2/49)。若針對所有多重通報個案均優先檢驗 Q 熱，則有 0.4% (9.6% x 4.1%) 可於初次採檢時確診，其餘個案仍須完成其他檢驗。

3. 依一採可診斷之法傳決定檢驗優先順序

個案中共有 27 名(4.3%) 為初次採檢確診，若針對可由 PCR 診斷且症狀特異者(如麻疹、德國麻疹) 優先檢驗，應可儘早確診。然而，多重通報個案中同時通報此類疾病者極少，即使此類個案均先檢驗初次採檢可診斷疾病，對於整體檢驗量之影響亦微乎其微。

綜上所述，針對常見多重通報之法傳項目，唯有設計一機制使臨床診斷即時回饋至法傳系統，則在原訂再次採檢時程前已有確定診斷的狀況下，可節省至少 8% 多重通報檢驗量。

討論

搜集他國通報與檢驗相關資料，法定傳染病多在實驗室確診後再行通報，並無我國所見為了檢驗而通報之情形。以美國為例，檢視我國常見多重通報之五種法定傳染病，僅 Q 熱與落磯山斑點熱(Rocky mountain spotted fever)被列為全國性法定傳染病(national notifiable disease)，須由醫院確診後通報，州公衛實驗室僅負責群聚或特殊案件檢驗，並不常規負責臨床檢體之檢驗[1]。英國之法定傳染病通報分為疾病(notifiable diseases report)與實驗室通報(causative agent reports)兩大部份。前者並未將我國常見多重通報疾病之任一種列入，後者則規定全國各實驗室須通報 *Coxiella burnetti*, *Dengue virus*, *Rickettsia spp.* 或 *Leptospirosis interrogans* 陽性個案，因此除非個案同時多種病原體檢驗陽性，亦無多重通報之情形[2]。

本研究雖礙於研究期程限制，未完成所有通報個案之病歷回顧，無法排除選擇偏差(selection bias)之可能性。但已完成逾八成之個案，仍可對此一主題提供有參考價值之資訊。本研究針對我國獨有之多重通報現象討論如下：

一、多重通報個案之特徵與原因分析

(一) 個案特徵

1. 南部縣市通報。
2. 中壯年男性。
3. 通報疾病以立克次體疾病等非典型感染症為主。
4. 臨床表現差異大。
5. 有 20% 個案確診為法定傳染病，另 20% 有臨床確診，餘 60% 則至出院時仍無確定診斷。
6. 確診為法定傳染病者預後均佳，無死亡個案。

(二) 原因分析

個案多為南部通報，應與疾病地域性有關。而通報疾病組合重複性高，表示此類疾病臨床表現難以分辨。針對 Q 熱與地方性斑疹傷寒，多重通報個案數均遠超過單一通報個案數，顯示醫師認為診斷不易，習慣同時通報多種疾病。相反地，恙蟲病與登革熱之單一通報個案數則多於多重通報個案數，此兩種疾病單一通報之確診率亦較多重通報為高，顯示醫師有時可依病人典型臨床表現或流病資訊高度懷疑此兩種疾病，但當表現不典型時，則傾向同時通報多種疾病，這類不典型表現也提高診斷之困難度。

多重通報個案其臨床表現差異極大。除逾八成有發燒外，其餘症狀及徵候均在 <50% 個案中出現。將個案分成常見臨床症候群如發燒出疹、肝功能異常／黃疸等，亦僅有 56% 個案符合其中之一，顯示個案臨床表現缺乏特異性且不典型。回顧文獻發現，許多國家均曾針對立克次體疾病、登革熱與鉤端螺旋體病之臨床表現做過比較分析，期能在資源不足情況下給與經驗性診斷及治療。在寮國一項統計 427 名發燒成人的研究

發現，確診為恙蟲病之個案與確診為地方性斑疹傷寒者相比，較常有淋巴結腫大與胸部 X 光片異常，其餘各種立克次體疾病表現則沒有明顯差異[3]，類似研究尚有許多，但缺乏一致的結論[4-6]，顯見用臨床症狀分辨此類疾病有其困難，既然如此，亦無法據以禁止醫師多重通報之行為。

二、多重通報法定傳染病個案檢驗流程設計

目前疾管署為求診斷時效，乃將多重通報所有疾病之檢體同時檢驗，若修改系統使個案於法傳系統中已有確診疾病後可停止其他疾病之檢驗，則每年約可減少 1.6% 之檢驗量。若新增系統功能，使臨床醫師可將診斷回饋至法傳系統，而針對已有臨床確診之個案停止後續檢驗，則每年可減少至少約 8% 之檢驗量。此機制是否可行，有賴醫師之即時通報，但期望醫師於每日繁重工作之餘，尚須於法傳系統中更新病人診斷，在缺乏明顯誘因之狀況下可能落於不切實際。而若回饋無法即時，則雖可增進疾管署對通報法傳個案之了解與分類，對檢驗減量之實際助益將極為有限。

本研究發現不論依病患特徵或疾病陽性率排序檢驗，或針對初次採檢可確診疾病優先檢驗，均無法有效降低檢驗量。因此請醫師將通報疾病排序並無法達到檢驗減量與增進診斷率之目的。若要針對個案逐一設定檢驗流程，所耗費之系統與人力成本亦需列入考量，相較於可節省之檢驗成本，實難判定此為一有效率之檢驗策略。

三、法定傳染病通報與監測之再思

長久以來，疾管署檢驗中心即為全國檢驗恙蟲病、Q 熱、地方性斑疹傷寒、鉤端螺旋體病與登革熱之主要單位。近年來雖逐步開放實驗室認可，但除登革熱外，其餘疾病並無檢驗機構申請認可，因此即使市面上已有試劑套組可供使用，仍需仰賴疾管署之檢驗確診。此類通報個案實為疾管署檢驗量最大之項目，所耗費檢驗及公共衛生成本不可忽視。

以臨床角度觀之，由於此類病患無法單由臨床表現有效鑑別，加上傳染病防治法規定疑似即應通報，因此醫師通報多為「排除(rule out)」而非「確定(rule in)」診斷。而由於此類疾病或無特殊治療（如登革熱），或多基於時效考量而於診斷確定前即已給予經驗性治療（如立克次體疾病給予 doxycycline），檢驗確診與否對病人治療之影響極為有限。因此，推論醫師通報之原因一為符合傳染病防治法之要求，二為希望疾管署協助檢驗，並非因臨床診療之需要。

以疾管署公衛主管機關之角度而言，將疾病列為法傳進行監測須考量是否可協助相關單位早期採取防疫作為，進而降低疾病發生率或死亡率。在政府預算有限之下，亦需考量監測作為之成本及其公共衛生效益是否相當。而針對常見多重通報之法傳項目，以恙蟲病為例，個案確診後之防疫作為多為個人與環境防護，並無其他之防治措施可降低發生率。加以疾病死亡率低，考量其通報與檢驗量及逐案進行疫調與採檢之資源支出，建議可重新評估其

監測目的，並據以設計更符合成本效益之監測方法。若僅需監測群聚事件之發生，可考慮採用非逐案確診之趨勢監測，針對疑似群聚之個案再逐案檢驗。若經評估後確認常見多重通報之法傳需實驗室逐案確診才可符合監測目的，則建議疾管署檢驗中心應朝向開發一操作容易、診斷率高之檢驗試劑套組，並推廣至各醫療院所使用之方向努力。屆時個案可於檢驗確診後再通報，當大幅降低目前重覆通報之個案數，並節省疫調與採檢所需之公共衛生人力。

誌謝

本研究感謝疾病管制署檢驗中心同仁提供檢驗諮詢，與各醫療院所協助病歷調閱，特此致謝。

參考文獻

1. Summary of Notifiable Diseases — United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 58(53): 1–100.
2. McCormick A. The notification of infectious diseases in England and Wales. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1993; 3: R19–25.
3. Phongmany S, Rolain J-M, Phetsouvanh R, et al. Rickettsial infections and fever, Vientiane, Laos. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(2): 256–62.
4. Punjabi NH, Taylor WR, Murphy GS, et al. Etiology of acute, non-malaria, febrile illnesses in Jayapura, Northeastern Papua, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 86(1): 46–51.
5. Prabhu M, Nicholson WL, Roche AJ, et al. Q fever, spotted fever group, and typhus group rickettsioses among hospitalized febrile patients in northern Tanzania. *Clin Infect Dis* 2011; 53: e8–15.
6. Lai CH, Huang CK, Chen YH, et al. Epidemiology of acute Q fever, scrub typhus, and murine typhus, and identification of their clinical characteristics compared to patients with acute febrile illness in southern Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 367–76.