

白喉與疫苗

李文珍

一、前言

白喉造成人類疾病已經有2,500年的歷史[1]。它的名字來自於希臘文，“korynee”意指其杵狀端，“diphtheria”則形容它在人類咽喉形成皮革狀的被膜。歷史上，早在西元前1,500年埃及人的記載，便提及一種主要發生在兒童且會造成呼吸困難及肢體麻痺的咽喉疾病[2]。十七世紀的西班牙，則開始看到正式的病例報告。十八世紀的西南歐，每12年就暴發一次流行。十八世紀初，在新英格蘭的白喉大流行，使得2.5%的人口死亡，有三分之一的兒童死於此次流行[3]。在類毒素治療發明之前，白喉是15歲以下兒童的三大死因之一[4]。西元1884年，Friedrich Löffler首次分離出白喉桿菌，1890年發現抗毒素血清，可使動物免於白喉疾病。1913年，Theobald Smith及von Behring成功地以毒素－抗毒素混合液注射兒童，達到免疫的目的。1930～1945年間，大部分的西方國家均完成兒童預防注射的規劃並實施。

此病的致病源是革蘭氏陽性的白喉棒狀桿菌（*Corynebacterium diphtheriae*），人類是唯一已知的宿主，傳染的途徑是經由與病患或帶原者之呼吸道分泌物接觸，極罕見的情況下，皮膚和非活體媒介亦會傳染[4]。

1920年代在美國，每年有十萬至二十萬個白喉患者，且每年有13,000～15,000名因此死亡，1940年代晚期，白喉類毒素之普遍使用，使得白喉的病患數下降，美國自1980年～1999年，僅有49個白喉個案被報告[1,4]。

臺灣地區於民國37年及43年分別引進類毒素及白喉、百日咳、破傷風三合一疫苗。民國46年臺灣地區白喉有2,186病例（發生率為每千萬人口1,260人）。民國69年則降至4個病例（發生率為每千萬人口23人），70至76年並無病例發生，民國77年曾出現一病例，之後再無病例發生。死亡人數則從民國46年220人（死亡率每千萬人口265人），降至民國62年4人死亡（死亡率每千萬人口2.6人），致死率亦從民國42年16%降至62年4%，之後再無死亡病例[5]。

臺灣地區過去流行季節係自晚秋開始，而以11月、12月為最高峰，春末以後逐漸降低至夏季最低[5]。但夏季仍偶有皮膚白喉的盛行[7]。就流行地區而言，白喉的發生和人口密度有關聯，臺北市的病患為最多，彰化及臺北二縣也頗多，以鄉鎮分析則以人口密度高之鄉鎮病患較多[5]。

近年來無論在發展中國家（包括中國大陸、約旦、蘇丹、葉門、阿爾及利亞等），及已發展國家（美國、瑞典、德國）均有小範圍的白喉流行。最著名的大型流行是發生在東歐，大多為蘇聯、烏克蘭及其鄰近之國家。自1990年初～1996年底，於前蘇聯（former Soviet Union）及其15個新獨立洲國家（new Independent States），白喉的流行造成了幾乎15萬的報告案例及5,000名病患的死亡。特別的是，大多數的個案為成人，甚至有些國家成人的案例佔80%左右[3,7,8]。這樣的經驗，和疫苗發明之前的年代，白喉是兒童殺手的經驗是不同的。這一次的大流行是全面實施預防接種後的第一次大流行。中國大陸於民國77～78年曾有一次小流

行，共有103個白喉的案例。根據世界衛生組織的報告，2000～2005年，在世界上每年還有上百以上白喉案例的國家，有印度、印尼、阿富汗、孟加拉、俄羅斯等。爲了防堵白喉的威脅，這些國家必須重新檢討預防計劃，並執行其他公衛方面的努力。

二、微生物

白喉桿菌（*Corynebacterium diphtheriae*）是一種革蘭氏陽性桿菌，非運動型，兼性厭氧，在有氧及37℃的環境下，生長最好。生長的需求較爲複雜，需要八種必需氨基酸。它會分解葡萄糖和麥芽糖，產生酸但不產氣，也不會產生尿素酶，可將硝酸鹽還原成亞硝酸鹽。在含potassium tellurite之選擇性培養基上，可長出灰黑色的菌落。顯微鏡之下，可見革蘭氏陽性桿菌並列成行，或相互形成銳角，如“V”或“L”字型[10]。分離出來後，必須和皮膚和咽喉內常在之其他（*Corynebacterium*）菌種作鑑別診斷[4,6,7]。世界衛生組織白喉工作小組建立了ribotype的資料庫，目前已發現有45種分型的菌株[2]。

會製造毒素的菌株，才會引起嚴重的病症。依照生長在培養基的情形，將菌株依集落型態分爲沉重型、中間型、belfanti及輕型四種，雖然最嚴重的疾病常是由沉重型所引起，但任何菌株均有可能產生毒素[3,5,6]。缺乏含溶素原之噬菌體（lysogenic phage）的白喉桿菌，不會分泌外毒素，在實驗室或自然界中，此類白喉桿菌會受到噬菌體的感染而成爲可釋出毒素之菌株[3]。

三、致病機轉或免疫學

人類的鼻咽部若受到會製造毒素的白喉桿菌之感染，此毒素會抑制正常細胞之蛋白質合成，引起局部組織破壞及膜之形成，毒素可經由血液到達全身，主要會造成心肌炎、神經炎，血小板

低下及蛋白尿[4,6]。

白喉毒素是62,000 dalton之多胜肽（polypeptide），包含兩個部分，A節段進入真核細胞，使其無法合成蛋白質的前驅物。B節段負責和細胞之接受體結合。白喉毒素的毒性很強，單一分子即可於數小時之內阻斷蛋白質合成[3]。

經由自然感染或疫苗接種方式，均可產生中和毒素之抗體，得以預防疾病。經由接種疫苗產生之中和抗體力價，會隨著時間逐漸降低[11]。

1990年至1995年間東歐地區、蘇聯新獨立聯邦所爆發之大規模白喉流行的原因，與部分成人缺乏常規追加接種白喉類毒素、嬰幼兒接種不足、環境擁擠、蘇聯解體所帶來之經濟崩解、人口流動有關[12]。

根據預防醫學研究所民國88年所發表的研究，分析臺北市及金山鄉0～91歲，對白喉之免疫性，整體白喉抗體陽性（白喉抗體力價 ≥ 0.01 IU/ml）為79.9%，4歲以下為97%，20～29歲降至最低點為38.0%，30歲以上逐漸上升，至50歲以上族群，抗體陽性率在88.1%以上，且鄉村之陽性率遠低於都市。民國63年以後，國內白喉疾病漸消失，故35歲以下之成年人較少有機會自環境中得到免疫效果[11]。

四、臨床表現

白喉的潛伏期是2～5日（1～10日間均有報告）。依照疾病發生的部位可分為5種[4]：

（一）鼻腔前部之白喉（Anterior nasal diphtheria）

黏液及膿狀鼻涕，常伴隨血絲，鼻中隔會有白色膜狀物出現。因毒素吸收不易，故此型較輕微。

（二）咽喉及扁桃腺之白喉（Pharyngeal and tonsillar diphtheria）

起初僅有喉嚨不適、食慾差、微燒，2～3日之內出現白色膜狀物，覆蓋於扁桃腺、軟顎上。白色膜狀物和組織緊密相貼，可能會引起呼吸到阻塞。若此時已有相當量之毒素吸收入體內，病患會有臉色蒼白，脈搏快速、昏迷，甚至死亡。

（三）喉部之白喉（Laryngeal diphtheria）

可能單獨發生，或為咽部白喉的延伸，病患會有狗吠似的咳嗽及聲音嘶啞，也會造成呼吸到阻塞、死亡。

（四）皮膚之白喉（Cutaneous diphtheria）

皮膚白喉常發生在熱帶地區的流浪漢，任何的慢性皮膚潰瘍均可能和白喉有關。

（五）其他部位之白喉，曾有報告的有結膜、生殖器、外耳道。

大多數白喉併發症均和毒素有關，而且併發症的嚴重程度與局部病症的程度有關。心律不整會在疾病之早期或數星期後發生，會引起心衰竭。若出現心肌炎，則病人常會死亡。神經方面的併發症常影響運動神經。軟顎、聲帶、眼肌、四肢及橫隔膜之麻痺最為常見，也可能出現類似Guillain-Barré症候群之症狀。白喉死亡率為5～10%，但在5歲以下及40歲以上的病患可高達20%[4]。

五、診斷

臨床上若發現以下症狀要懷疑白喉桿菌感染[3]：

- （一）扁桃腺或咽喉之膜狀發炎，特別是膜狀物延伸至懸雍垂及軟顎。

- (二) 頸部淋巴結腫大，特別是伴隨扁桃腺或咽喉之膜狀發炎。
- (三) 聲音沙啞和喘鳴。
- (四) 咽喉部麻痺。
- (五) 鼻咽有膜狀物且流出血絲狀黏液。
- (六) 體溫甚少高於攝氏39.4度。

採取鼻咽部未知分泌物作培養，檢體必須採自白膜下方或白膜本身。培養基必須含有tellurite，以提供白喉桿菌特別的營養需求。革蘭氏染色下可看見「Chinese character-like」之革蘭氏陽性桿菌[4,6]。Tinsdale培養基上可見圍繞著灰黑色圈之黑色菌落[3]。

因為白喉桿菌易在乾燥環境下存活，所以在偏遠地區，可將喉嚨擦拭棒存在於矽膠培養皿（silica gel pack），再轉送相關實驗室做培養。培養結果最快可在8小時之內判讀[7]。最近有以免疫螢光染色法鑑定，可於4小時內判讀結果[2]。當培養出白喉桿菌時，須測定其毒性強度[7]。毒性可以Elek plate precipitin strips 鑑定，或以PCR偵測toxin A 次單元的基因[3]。

六、治療

（一）白喉抗毒素

當臨床上懷疑病患是白喉時，因病情可能急速惡化，故可先給馬血清製成之抗毒素[7]。抗毒素無法中和已和組織結合之毒素，僅能中和未結合型之毒素[6]。劑量視感染部位、白膜大小、毒性強度、病程長短而定。通常散發之頸部淋巴結炎常暗示中度至重度毒素吸收[7]。

建議劑量：咽門白喉或喉白喉在發病48小時內給20,000～40,000單位；鼻咽白喉，給予40,000～60,000單位。若疾病較為嚴重或發病超過3天，或頸部有瀰漫性腫大，80,000～120,000單位。

以靜脈給予為優，給予前先做過敏試驗：以一滴1:100生理食鹽水稀釋的血清，滴在以器械刮搔的前臂內側皮膚，同時須做組織胺及生理食鹽水的陽性及陰性對照組。15到20分鐘後判讀，若測試皮膚紅腫比生理食鹽水處大3mm以上，則為陽性反應。若陰性，則做皮內測試。抗毒素以生理食鹽水1:1,000稀釋，取0.02ml做皮內試驗。判讀標準則同刮搔試驗。若為陰性，則再以1:100稀釋的血清，再做一次。應特別注意，皮內試驗仍可能造成過敏性休克；且即使陰性，在以抗毒素時的病患，仍然有發生過敏性休克的風險。如對抗毒素過敏，須先執行減敏感試驗，請參考reference 12 page 62-4。至於皮膚白喉使用抗毒素大概無效，但仍有專家建議20,000~40,000單位來治療[4,6,7,13]。

（二）抗生素治療

紅黴素40~50mg/kg/day, 最大量2gm/day，連續口服或注射14日或盤尼西林G（水溶性製劑，每公斤100,000~150,000單位，分為四次靜脈，最大劑量每次1.2百萬單位）14天，或procain盤尼西林G（每日25,000~50,000U/kg，max, 1.2百萬U）每日肌肉注射兩次，共14日。抗生素開始治療48小時後，一般認為不再具傳染力，治療完成後追蹤兩次培養陰性，才表示治療成功。皮膚白喉病患須以肥皂及水清洗病灶，及10日份抗生素治療[6,13]。

（三）帶原者

若先前未曾接受疫苗之帶原者，先接受疫苗接種。若先前已接受完整接種，且五年內未追加者，需再追加一劑含白喉之DPT或DT、dT、DTaP、Tdap疫苗，此外並同時給予抗生素，口服紅黴素或盤尼西林G10到14日；或單次肌肉注射benzathine盤尼西林（6歲以下（或30公斤以下）600,000單位，6歲以上（或30公斤以上）1,200,000單位）。帶菌者必須接受抗生素治療，並密切追

蹤，一旦開始出現疾病，即刻給予抗毒素，帶菌者在治療完成後24小時內，需再做培養，若仍長白喉桿菌，需再以紅黴素治療10日[6,7,13]。

（四）住院病患的隔離

對於咽白喉患者及帶有致病菌株的帶原者皆應執行飛沫隔離，直到二次鼻、喉白喉培養皆為陰性，皮膚白喉應列入接觸隔離，直到二次皮膚部位白喉培養為陰性。以上的白喉培養應在完成抗生素之後，至少滿24小時以上再採取。[13]

（五）接觸者的處置

和懷疑為白喉病患有親密接觸者，應：

1. 必須嚴格監控病情發展7日。
2. 施行白喉桿菌之培養。
3. 給予紅黴素40～50mg/kg/day 7日（最大劑量2g/day），或肌肉注射一劑benzathine盤尼西林，並追蹤培養結果及病徵的進展。
4. 曾接種完整疫苗，但五年內未曾追加含白喉疫苗者，需追加含白喉之疫苗。
5. 若疫苗接種不明或含白喉疫苗少於3劑者，必須追加含白喉之疫苗[6,7,13]。

七、疫苗

十九世紀，在白喉的主動免疫史上最重要的，是白喉毒素及抗毒素的發展。首先，白喉毒素及抗毒素的混合液成功的使接種的動物及人類達成免疫。第二個重要的進展，Schick皮內測試，雖然有判讀未客觀，與偽陽性的缺點，但是在當時的醫療界予以評估白喉的免疫性，仍然具重大貢獻。Ramon將白喉毒素，以福

馬林處理，降低毒性卻仍維持免疫性，是為白喉類毒素；1926年，Glenny等，則發現以鋁沉澱之白喉毒素，免疫效果更佳，這也是現在白喉類毒素的前身[14]。

目前含有白喉類毒素的疫苗，包括DTP、DTaP、DT、Td、Tdap、DTaP-Hib、DTaP-Hib-IPV及DTaP-Hib-IPV-HBV。白喉類毒素的含量，是公定的單位—Lf（flocculating units），1Lf代表可凝聚1單位白喉抗毒素的類毒素。七歲前接種之白喉類毒素的劑量為6.7-25Lf/0.5mL。七歲以上或成人型的白喉類毒素劑量則須小於2Lf/dose。

2個月至6歲之兒童，必須接種5劑白喉類毒素，前三劑於2個月、4個月、6個月大接種，可接種DTP、DTaP、DTaP-Hib-IPV或DTaP-Hib-IPV-HBV，第四劑於18個月接種，第五劑則於6-7歲時給予。DTaP、DTaP-Hib-IPV及DTaP-Hib-IPV-HBV可以和其他疫苗同時接種，而DTP與日本腦炎疫苗應間隔一個月[7]。

當7歲以下之兒童不適合使用百日咳疫苗時，則以DT取代DTP，若兒童小於1歲，則三劑DT需間隔2個月給予，第四劑則需在第三劑注射完6～12個月給予，第五劑DT則在4～6歲給予。若為1歲至6歲之間未注射過白喉之疫苗者，則給予兩劑DT，間隔2個月，6～12個月後給予第三劑DT，除非第三劑DT施打時超過4歲，否則4～6歲仍需施打DT，若一歲以內已施打過一至二劑DTaP, DTP或DT，而百日咳疫苗無法使用，則接下來應注射DT，直到完成五劑的白喉、破傷風疫苗[7]。

年齡較大的兒童，當兒童已滿7足歲，需接種成人型之Td或Tdap。Td及Tdap的白喉類毒素含量不超過2Lf，DTP, DTaP, DT的白喉類毒素含量為6.7～25Lf。前兩劑相隔1～2個月，第三劑則隔第二劑6～12個月。當基礎注射計劃於4至6歲時完成，建議於16歲之前（約11～12歲）再追加一次，此後每10年追加一次Td[7]。

白喉類毒素接種後的不良反應，通常只是局部紅腫癢等。嚴重的過敏性休克則罕見。白喉類毒素接種的禁忌，如前一劑曾發生神經學病變或過敏性休克、急性發熱疾病。由於是肌肉注射，凝血異常者則建議使用較細的針頭。

免疫效果，在三劑初始白喉類毒素完成之嬰兒，幾乎百分之百可達成體內白喉抗體超過0.01IU/mL。成人的成果也類似，甚至於達成0.1IU/mL。雖然許多已發展國家的成人血清白喉抗體，隨著白喉案例下降，缺乏自然接續免疫而下降。根據歷史的經驗，孩童接受主動白喉類毒素免疫的比例，達到所有孩童的70%以上，就可以杜絕群突發的產生。而群體免疫所需的閥值，要達成80～85%[14]。

白喉病患在恢復期時應再追加白喉類毒素之注射，已達主動免疫之目的[7]。全面接種白喉類毒素是唯一有效的方法。許多已開發及開發中國家的高接種率使得白喉個案數明顯下降，使得接觸到患者或帶原者的機率減少，因此降低了二度接觸所產生之群體免疫追加作用，所以在完成既定之基礎疫苗接種後，每隔10年應追加一劑白喉類毒素以保證良好免疫狀況[7]。尤其是臺灣周圍的印尼、菲律賓、越南等國家每年都還有不少白喉案例報告。

未來需要努力的方向，還有許多：目前的白喉類毒素是一種細菌分泌的外毒素，只能預防會產生毒素的細菌所導致的疾病，不產毒素的細菌，雖罕見，仍然可能引發侵襲性疾病。故研究白喉的其他基因，仍然有發展的空間。白喉類毒素所造成的不良反應，限制了每次施打的劑量，需要以多次的注射來達成免疫的目的。此外，缺乏專業的醫護人員也限制了開發中國家注射疫苗的困難。所以，發展出更有效、少副作用、以局部吸入或口服的新疫苗，仍然是可以研究的方向。

【作者簡介】

李文珍

◎現職

長庚兒童醫院感染科主治醫師

◎學歷

國立臺灣大學醫學院醫學系畢

◎經歷

馬偕紀念醫院小兒科住院醫師

馬偕紀念醫院小兒感染科總醫師

馬偕紀念醫院小兒感染科主治醫師

中華民國小兒科專科醫師

中華民國感染症專科醫師



【參考文獻】

1. Eskola J, Lumio J, Vuopio-Vorkilo J. Resurgent diphtheria, are we safe? Brit Med Bull 1998 ; 54:635-45.
2. Zink A, Reischl U, Wolf H, et al. Corynebacterium in ancient Egypt. Med History 2001 ; 45:267-72.
3. MacGregor RR. Corynebacterium diphtheriae. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Vol.2. Chirchill livingstone.2000 ; 2190-8.
4. Feigin RD, Stechenberg BW, Aguilar LK. Diphtheria. In Feigin RD, Cherry JD eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998 ; 1168-84.

5. 朱柔澍，林奏延。本土醫學 p60-1。
6. Anonymous. Diphtheria, In: Ackinson W, Humiston S. eds. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 6th ed. Center of Disease Control and Prevention. 2000, 45-56.
7. 白喉預防接種及重要感染症手冊。行政院衛生署1995年。
8. Popovic T, Wharton M, Wenger JD, McIntyre L, Wachsmuth IK. Are we ready for Diphtheria?A report from the Diphtheria diagnostic workshop, Atlanta, 11 and 12 July 1994. J Infect Dis 1995 : 171:765-7.
9. Vitek CR, Wenger J. Diphtheria. Bull WHO1998 : 76:129-30.
10. Anonymous. Diphtheria. In: Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Shreckenber PC, Win WC. Eds. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott : 673-9.
11. 李漢芳，鄭麗容，樂怡雲，吳盈昌。臺灣居民對白喉之免疫性。微免感誌 1999 : 32:706-12。
12. Vitek CR, Wharton M. Diphtheria in the Former Soviet Union: Reemergence of a Pandemic Disease. Emerg Infect Dis.1998 : 4:539-50.
13. Committee on infectious diseases, American academy of Pediatrics. Diphtheria. Red book 27th ed 2006 : 277-81
14. Wharton M, Vitek CR. Diphtheria toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA. Eds. Vaccines. 4th ed Saunders 2004 : 211-28.