

流行感冒嗜血桿菌的感染

臨床表徵

流行感冒嗜血桿菌主要引起嬰幼兒的腦膜炎，中耳炎，鼻竇炎，急性會厭炎(epiglottitis)，敗血性關節炎，沒有其它病灶的菌血症，蜂窩組織炎，肺炎，和膿胸；偶而它亦可以引起新生兒腦膜炎和敗血症。其它流行感冒嗜血桿菌的感染包括化膿性心包炎，心內膜炎，結膜炎，骨髓炎，腹膜炎，副睪丸 - 睪丸炎，急性舌炎(glossitis)，敗血性血栓靜脈炎(thrombophlebitis)，和可能對有慢性肺病之成人造成慢性支氣管炎。偶而，無莢膜菌株會引起菌血症，肺炎及腦膜炎。

致病原

流行感冒嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*，簡稱Hi)是種小的，多形性的革蘭氏陰性球桿菌(coccobacilli)。有莢膜的菌種可利用可溶性的莢膜內的多醣體分成a到f型；另有無莢膜，無法分型的菌種。在嬰幼兒侵犯性疾病主要由有莢膜的菌種引起，在沒有b型流行感冒嗜血桿菌(以下簡稱Hib)疫苗使用前，主要是b型造成，但f型亦是造成侵犯性疾病的重要血清型。例外的是新生兒敗血症，可由無莢膜的菌種引起。局部呼吸道感染，包括中耳炎，鼻竇炎，氣管炎和支氣管炎，常由移生(colonized)在上呼吸道無莢膜的菌株所引起。

流行病學

致病菌的來源是人類的上呼吸道。通常是無症狀的移生(colonization)：60%到90%的小孩的咽喉培養可發現無莢膜的菌株，2%到5%可發現b型流行感冒嗜血桿菌。傳染途徑可經由人與人間直接接觸，或經由吸入含有此病原菌之呼吸道分泌物微粒。在新生兒則可由生產過程吸入含有流行感冒嗜血桿菌的羊水或生殖道分泌物造成感染。

在前面使用Hib結合疫苗以前，Hib感染在美國是造成兒童細菌性腦膜炎的主因。由Hib引起之侵犯性疾病好發於三個月至三歲之嬰幼兒。但引起急性會厭炎的好發年齡在二至四歲小孩，比其它Hib引起的侵犯性疾病，如腦膜炎等年齡稍高。侵犯性疾病也可發生在較大小孩，偶而發生於青春期和成人。

在溫帶地區，疾病之發生傾向於雙峰型季節分布，主要發生於每年十到十一月和二月到四月。在美國的統計，Hib腦膜炎好發於男孩，城市居民，黑人，阿拉斯加

的愛斯基摩人，印地安人，和托兒所的幼兒。家庭中如有一個小孩發生Hib侵犯性疾病時，則所有四歲以下小孩受到Hib侵犯性感染的危險性增加許多。在這種情況下，同一家庭中各種年齡層無症狀的流行感冒嗜血桿菌移生的機會遠比一般人口為高。患有其它疾病容易得到厲害的流行感冒嗜血桿菌感染的情況包括：鐮形細胞貧血症(sickle-cell disease)，無脾症，特殊的免疫缺乏症候群和癌症患者。但在美國自1988年Hib結合疫苗上市後，嬰幼兒侵犯性Hib感染疾病已減少99%。

台灣地區流行感冒嗜血桿菌感染的流行病學調查資料。到目前為止，有不同地區的個案報告，成大醫院劉清泉醫師等人在1993年曾報告Hib為引起南部地區兒童細菌性腦膜炎之主要原因之一，在兩個月到五歲之嬰幼兒甚至高達44%的小孩是由此菌感染造成(台灣醫誌1993年，92卷，884-888頁)。長庚醫院王清虹和林奏延醫師在1992-1994年在全台調查流行感冒嗜血桿菌感染顯示，兩個月以上兒童細菌性腦膜炎37%是Hib造成，但和西方國家相比，侵犯性Hib疾病在台灣偏低，在五歲以下兒童每年的發生率只有十萬分之1.9(台灣醫誌1996年，95卷，599-604頁)。三軍總醫院和衛生署合作在1996年到1997年四月為期十六個月期間在全台調查侵襲性流行感冒嗜血桿菌感染病例顯示，在收集的43個病例中有33例(76.7%)是Hib感染。在33例侵襲性Hib感染中年齡皆小於五歲，其中73%小於兩歲，且小於一歲者佔46%，並沒有小於三個月的個案。其中76%是細菌性腦膜炎，12%是肺炎，9%為菌血症；個案死亡率9%，27%有後遺症。估計這期間五歲以下兒童每年侵犯性b型流行感冒嗜血桿菌疾病的發生率只有十萬分之1.6(微免感誌1999年，32卷，257-260頁)。

潛伏期：流行感冒嗜血桿菌感染潛伏期變化極大，目前仍不清楚。

診斷

脊髓液，血液，關節液，肋膜液和中耳的抽取液皆需培養在含因子X和V的增富培養基上，如巧克力培養基(chocolate agar)。體液之革蘭氏染色抹片可早期診斷此病；對於脊髓液可利用乳膠顆液凝集(latex particle agglutination)，或其它快速方法，偵測莢膜抗原，做細菌培養前或使用抗生素後之快速診斷。目前已不建議用血清或尿液來偵測莢膜抗原，因為在無症狀的Hib帶菌者，剛接受Hib預防接種之兒童或尿液受糞便污染時皆可能偵測出莢膜抗原(偽陽性)。所有臨床分離出之重要菌株皆應做分型及抗生素敏感試驗。

治療

1. 由Hib引起之腦膜炎可用安比西林(ampicillin)和氯黴素，cefotaxime，或ceftriaxone等做第一線的治療。從1974年開始發現Hib因能製造beta-lactamase，故對安比西林產生抗藥性，依照國家、地區的不同，抗藥性發生的嚴重度也不同；在美國約有10%-40%為安比西林抗藥性菌株。但在台灣地區，朱夢麟醫師等在1985-1986年對全島做的Hib臨床分離菌株的抗菌性試驗發現，依檢體來源之不同，安比西林抗藥性為21%-39%。其中有27%是同時對安比西林和氯黴素有抗藥性的；但對第二代和第三代頭孢菌素(cephalosporin)皆有很好的感受性(JAMA SEA 1988;4:S8-11)。因此在台灣地區，對於Hib腦膜炎治療在抗生素敏感試驗未知前，以一種第三代頭孢菌素治療是較安全有效的方法，但當抗生素敏感性知道時，就應依據試驗結果給藥。
2. 對一般沒有併發症的腦膜炎病人，以高劑量的抗生素靜脈注射治療，到第十天就足夠；對於有併發症的患者，則治療需超過十天以上。
3. 對於其它侵犯性感染的治療，治療原則同腦膜炎，但治療時間則視疾病種類及臨床症狀來決定。
4. 對於大於兩個月大的小孩之細菌性腦膜炎，皆應考慮早期使用dexamethasone治療。其給藥方式為在給第一劑抗生素給藥前，就每公斤體重給予0.15mg dexamethasone靜注，以後每隔六小時給藥一次(0.6mg/kg/d)，共四天。
5. 會厭炎是小兒科急症，需儘早以氣管插管或氣切術維持呼吸道之暢通。
6. 受感染之關節液，肋膜液，心包液需做引流。
7. 對中耳炎，大多專家建議以口服amoxicillin做第一線治療，治療時間為5-10天，5天療程建議使用大於兩歲以上兒童。但對抗藥性菌株可改用trimethoprim-sulfamethoxazole，cefaclor，cefixime，cefuroxime axetil和amoxicillin-clavulanic acid等藥物治療。

住院病患的隔離

住院病人在開始使用有效的藥物治療後，需呼吸道隔離24小時。

對侵犯性b型流行感冒嗜血桿菌感染的防治措施

(一) 對接觸者的照顧

1. 在家庭中接觸的幼兒，托兒所和育嬰中心之嬰幼兒且無Hib疫苗接種者需注意觀察。接觸之兒童如有發燒之症狀產生需立刻做醫療評估，必要時，應該給

予針對侵犯性Hib感染的適當抗生素治療。

2. Rifampin的化學藥物預防。同一家庭內接觸者小於四歲的幼兒引起Hib繼發性感染的危險性會增加，而家庭中接觸者成為無症狀帶菌者的機會亦遠高於一般人口。Rifampin可95%有效地根除咽喉內之Hib帶菌者，但並非毫無限制的使用rifampin於所有接觸者。目前建議對接觸者使用原則如下：

- (1) 家庭成員。家中如有一個以上(含)小於四歲之幼兒，且未完成Hib疫苗接種者，則所有接觸者，不分年齡，皆應做抗生素預防；如果無小於四歲之幼兒，則不需要預防。抗生素預防愈早愈好，最好在病人出院前就給予。
- (2) 托兒所和育嬰中心。如果只有單一個案發生，在托兒所內幼兒年齡如有小於兩歲者時，所有成員皆應做抗生素預防，否則不必。但如在六十天內有兩個以上(含)病例發生，則不管年齡所有成員皆應做抗生素預防。
- (3) 接受過預防接種之兒童。接受過Hib預防接種者如家中有免疫不全兒童仍應接受抗生素預防治療。
- (4) 孕婦。因rifampin對胎兒之影響目前仍不清楚，故懷孕婦女不被建議接受抗生素預防。
- (5) 劑量。口服rifampin，劑量20mg/kg(最大劑量600mg/天)，一天一次服用四天。對於小於1個月之嬰兒建議減為10mg/kg/d；對成人每次給予600mg。

(二) 預防接種

1985年，含有純化的b型荚膜多醣體(polyribosyl-ribitol-phosphate，簡稱PRP)的b型流行感冒嗜血桿菌多醣疫苗在美國上市；這種疫苗祇對年齡大於18個月之小孩才能產生有效保護作用。但Hib感染好發於2個月上之嬰兒，經過不斷的開發研究，將原來之PRP加上carrier protein後可產生更強的免疫效果，且對於小於18個月的幼兒有效，此即為結合疫苗(Hib conjugate vaccine，簡稱HbCV)。目前Hib結合疫苗已取代純化的多醣疫苗(PRP疫苗)，已被用作為protein carriers的包括白喉類毒素，CRM₁₉₇(一種無毒性的白喉毒素變株)，OMP(一種腦膜炎球菌之外膜蛋白複合物)，和破傷風類毒素(表一)。

表一 美國已上市b型流行感冒嗜血桿菌結合疫苗(HbCV)

疫苗製造廠商	疫苗的縮寫 (商品名)	Carrier protein	醣體	Spacer	FDA核准 使用對象
Pasteur Merieux Connaught	PRP-D (ProHIBit)	白喉類毒素	多醣	六碳	使用於 ≥12個月兒童
Lederle Laboratories	HbOC (HibTITER)	CRM ₁₉₇ (一種無 毒性的白喉毒 素變株)	寡醣	無	使用於 ≥2個月兒童
Merk & Co, Inc.	PRP-OMP (Pedvax HIB)	OMP(一種腦膜 炎球菌外膜蛋 白複合物)	多醣	Complex	使用於 ≥2個月兒童
Pasteur Merieux Serums & Vaccins	PRP-T (ActHIB, OmniHIB)	破傷風類毒素	多醣	六碳	使用於 ≥2個月兒童

表一所列為目前在美國核准上市使用之Hib結合疫苗，原來祇准許用於大於18個月之兒童，但經過大量的臨床試用後，在1990年10月，首先核准HbOC疫苗用於兩個月大之嬰兒；1990年12月PRP-OMP疫苗亦被核准使用於兩個月大的嬰兒；接著PRP-T亦被核准使用於兩個月大的嬰兒。故在美國目前共有三種結合疫苗於兩個月大之嬰兒(HbOC，PRP-OMP和PRP-T疫苗)。以下僅就美國小兒科醫學會之建議做一摘要敘述。

- 1.劑量和使用途徑。每一劑Hib結合疫苗為0.5c.c.，肌肉注射。
- 2.適用對象及預防注射時間表，請參考表二。
- 3.安全性。到目前為止之臨床使用經驗顯示，Hib結合疫苗對嬰兒之安全性，免疫力和預防疾病之效力(efficacy)皆效果顯著，美國自1988年Hib結合疫苗上市後，嬰幼兒侵犯性Hib感染疾病已減少99%。。

由臨床的經驗及流行病學調查顯示，台灣地區的侵犯性Hib感染並沒有歐美國家多，但在所有兒童細菌性腦膜炎中，Hib為引起兒童細菌性腦膜炎之主要原因(約佔四成)，確實發生率正繼續調查研究中。目前衛生署已開放一些廠牌疫苗的進口，並鼓勵家長自費接種此疫苗。是否全面接種，衛生署在全面的評估後，已將此疫苗列為第一優先考慮加入常規疫苗接種項目中。

表二 美國小兒科醫學會建議b型流行感冒嗜血桿菌結合疫苗預防注射時間表

初接種之年齡(月)	初接種之疫苗	應接種劑數	目前建議疫苗接種時間表
2-6	HbOC或PRP-T	4	前三劑分別間隔二個月打HbOC或PRP-T；第四劑於12-15個月接種任何一種結合疫苗
	PRP-OMP	3	前兩劑間隔二個月打PRP-OMP，第三劑於12-15個月大接種任何一種結合疫苗
7-11	HbOC, PRP-T 或PRP-OMP	3	前二劑間隔二個月打；第三劑於12-15個月接種任何一種結合疫苗
12-14	HbOC, PRP-T, PRP-OMP 或 PRP-D	2	兩劑間隔2月
15-59	HbOC, PRP-T, PRP-OMP 或 PRP-D	1	任選一種結合疫苗
≥60 [@]	HbOC, PRP-T, PRP-OMP 或 PRP-D	1	任選一種結合疫苗

*摘錄自2000 Red Book, pp 268-71。

[@]只適用於易得到Hib感染之慢性病兒童。