

百日咳

臨床表徵

百日咳為一種侵犯呼吸道的急性細菌性疾病，以輕微之咳嗽症狀開始(卡他期)，1~2週後，疾病症狀成為陣發性咳嗽(發作期)，典型症狀為呼吸性哮聲(whoop)，併伴隨嘔吐。常無或祇輕微發燒症狀。症狀可持續1~2個月或更長，然後發作逐漸減少且較不嚴重(恢復期)，繼續咳嗽2~3週後即痊癒。較大兒童及成人患者並無此典型症狀，常以持續咳嗽，但無哮聲表現。在小於六個月之嬰兒停止呼吸(apnea)是一個常見之症狀，但可能沒有呼吸聲現象。如果沒有併發症整個病程約六至十週；併發症包括痙攣、肺炎、腦病變及死亡。百日咳對一歲以下之小孩是特別嚴重之疾病，在美國最近之統計報告顯示，週歲以下嬰兒罹患此病後引起肺炎、痙攣及腦病變併發症分別為17%，2.5%及0.9%，致死率於六個月以下嬰兒為0.5%。預防接種後小孩及大小孩得到此病，通常祇是輕微症狀。

致病原

百日咳桿菌(*Bordetella pertussis*)是一種絕對嗜氧性，短橢圓形之革蘭氏陰性桿菌。但副百日咳桿菌，砂眼披衣菌及腺病毒等亦可引起百日咳之症狀。

流行病學

人類是百日咳桿菌目前唯一已知的宿主。傳染途徑主要是由空氣傳染(間接)或由有呼吸道症狀之患者飛沫傳染(直接)。對沒有免疫力之接觸者，百分之九十會得到感染。嬰幼兒經常由父母或較年長兄姊感染後帶回家散播得到疾病。在美國最近報告顯示，青少年及成人常是幼兒百日咳的來源約佔46%。有少數的人為無症狀的帶菌者，他們在疾病傳染之角色仍未確定。台灣地區過去四十年來由於預防注射普及，百日咳發生率逐年下降，從民國四十四年每千萬人口775人降至民國六十六年每千萬人口僅4人左右，而民國六十六年之後至八十年僅有少數零星病例；死亡率也從民國六十四年之後至今並無死亡病例。但在民國八十一年夏季在花地區曾爆發一次小流行，其它地區也有散發之個案報告，主要為國小學童得到感染，其原因和預防接種普及率有關，經過全面補接種後，疾病迅速被控制，未造成大流行。

可傳染期

卡他期及早期陣發性咳嗽未出現之前疾病具有高度傳染性，之後傳染力逐漸降低，約三週之後縱使病人仍有持續痙攣性咳嗽或呼哮仍不具傳染性。

為防治疾病發生，一般計算傳染時間是依有無接受抗生素治療分為二種：

- 一、未經抗生素治療者其傳染持續期是從卡他早期至陣發性症狀出現後三週為止。
- 二、服用紅黴素之病人其傳染持續期只計算藥效發生後五天左右，一般治療五天後之鼻咽培養變為陰性。

潛伏期：6~20天，一般是7~10天。

診斷

在卡他期或發作期早期可用鼻咽腔捲棉拭子取標本後，種入Regan-Lowe或新鮮Bordet-Gengou等增富培養基內培養7天。因為這些培養並非常規檢查，故必需事先和實驗室聯絡好。需注意的是此菌祇有在卡他期或發作期早期才可被培養出來，在疾病發作四星期後，很少被培養出。陽性培養即可確定診斷，偽陰性常發生，尤其在病程之後期或接受抗生素治療後。採取鼻咽腔標本做塗片，用螢光抗體直接檢查可迅速得到細菌學診斷，但此檢查須有經驗，否則易有偽陽性或偽陰性出現。故每個疑似百日咳之個案，除快速診斷外，皆需再做培養確定。雖然在典型的百日咳病患，常有淋巴球增多現象，但並非特異的實驗室表徵，因為在嬰兒期其它感染也很容易有淋巴球增多之情形。淋巴球增多情形常和病人咳嗽之嚴重度成正比，故在有局部免疫力之病人或非典型症狀之病人，可能看不到淋巴球增多現象。血清學診斷，如果兩次檢查百日咳凝集抗體有四倍以上之上升，可確定診斷，但此檢查敏感性低。新的血清學檢查，如ELISA試驗，敏感性及特異性皆高，但目前祇有在研究性的實驗室使用。

治療

小於六個月之嬰兒或其它易變成嚴重疾病者，需住院症狀治療呼哮、停止呼吸、發紺、餵食困難，或其它併發症。對重症者，需住到加護病房處理。

在卡他期給予抗生素治療可減輕疾病症狀。在卡他期以後，抗生素對病程沒幫助，但可防止病菌之散播。抗生素以紅黴素，每公斤體重每天40~50mg，分四次口服給予，最大劑量為2公克。治療時間為14天。而Azithromycin (10-12mg/kg/day口服一劑)或Clarithromycin (15-20mg/kg/day分二劑口服，最大劑量1g/d)治療5-7天也有效。

在小於6週的嬰兒給予紅黴素和嬰兒增生性幽門狹窄(infantile hypertrophic pyloric stenosis, IHPS)有相關性的報導，由於確定紅黴素是造成IHPS的原因仍需進一步的研究，且代替的治療仍沒有結果，目前美國小兒科醫學會仍建議使用紅黴素來對百日咳做預防及治療。

類固醇或支氣管擴張劑如salbutamol等，可減輕陣發性咳嗽，但需進一步評估療效，才能推廣使用。百日咳免疫球蛋白目前仍屬研發中的產品。

住院病患的隔離

住院病人在使用紅黴素後，需呼吸道隔離5天。如不使用抗生素治療，則需從發作期開始以後隔離三星期。

防治措施

(一)托兒所：

在托兒所內如有未完成DTP預防注射之兒童，在接觸病患後，需密切觀察呼吸道症狀21天。對家中成員及其他密切接觸者，需給予百日咳預防注射及預防性藥物治療。有咳嗽症狀之兒童在醫師評估前不可到托兒所上課。百日咳患兒，在紅黴素治療後5天，如健康情況許可，就可回托兒所。

(二)家中成員及其他密切接觸者：

1. 預防注射：與病患密切接觸之七足歲以下兒童且未完成適當預防注射(少於四劑)或三年內無DTP注射者應儘快給予DTP注射。對於已有四劑(含)以上DTP接種者，除非是三年內有DTP接種過或已大於七歲，皆應追加一劑DTP。
2. 藥物預防：對家中成員及其他密切接觸者，如托兒所師生，需給予紅黴素(40~50mg/kg/d，分四次口服，最大劑量2公克/日)14天。早期給予紅黴素預防治療，可減少繼續發生傳染。預防性藥物治療，不管年齡層及是否完成預防接種者皆給。此因百日咳疫苗免疫力並非絕對有效，且在大小孩及成人常因症狀輕微而未被診斷出，但卻有傳染力。對紅黴素忍受不良之病人可給予 trimethoprim-sulfamethoxazole，但其療效未確定。

對接觸過病患後的人，需觀察20天看是否有呼吸道症狀。

(三)預防注射：(請參閱第一章)

一般採用自動免疫，對小於七足歲以下之兒童接種三合一疫苗(DTP)。我國現行之預防注射時間表請見第一章第4頁。

- 在百日咳流行期，預防注射可提早到六週大嬰兒開始接種，之後每隔四週注射第

二、三劑。須注意的是，大於七足歲之兒童，不可接種百日咳疫苗。

- 劑量：DTP疫苗為0.5cc肌肉注射。
- 退燒之預防：在DTP注射後馬上並每隔4小時一次，共三次給予退燒劑(如acetaminophen 15mg/kg/次)，可減少發燒及局部反應之副作用。因為DTP接種後之痙攣常伴隨在發燒後，故退燒劑對有痙攣體質的兒童有所助益。對於這類兒童，在DTP接種後，應考慮每隔4~6小時給予退燒劑一次。但同時需注意退燒劑可能會使同時間發生之其它感染症狀變得不明顯。
- 特情況下之百日咳疫苗接種之建議：
 1. 因故延誤接種之兒童，不管其最後一劑之間隔多長，再接種之劑數包括以前已接種過的。(不必由第一劑開始算起)。
 2. 如果滿四週歲以後仍未接種第四劑DTP，則不必再接種百日咳疫苗。
 3. 對於已接種足夠劑數DT的兒童，如能夠打單劑之百日咳疫苗者最好，否則可補接種DTP，完成足夠劑數之百日咳接種，但需注意在4週歲以前不可打DT或DTP疫苗超過六劑以上。
 4. 經培養証實得過百日咳之兒童，不需再接受百日咳預防注射。
 5. 在百日咳流行期，對於如在醫院之成人接觸者，百日咳預防接種並不被建議。

- 非細胞型百日咳疫苗(DTaP)

在美國2000年起共有5種非細胞的百日咳疫苗(DTaP)上市(如表一)其中四種可用在嬰兒當作基礎免疫注射，非細胞型疫苗和全細胞型的抗原免疫力的產生類似，但抗體的產生卻無法和對疾病保護呈相關性，因此無法預測保護效力，所以非細胞型百日咳疫苗注射保護的時間長短目前仍不確定。

非細胞型的百日咳疫苗局部反應(注射部位的紅腫)，發燒及其他全身性的症狀(嗜睡，躁動不安，厭食)的比例較全細胞型百日咳疫苗來得低。目前在美國，因為疫苗相關的副作用，如發燒和局部反應遠較DTP為少，DTaP是主要被建議接種的疫苗。

劑量：同全細胞型疫苗

交替注射可行性：應該是目前三劑用同樣的疫苗，因並無資料顯示，不同的疫苗用在基礎免疫注射其安全性，免疫產生及效力會有差別。

兒童常規免疫注射的建議：前四劑同全細胞型疫苗。

入學前總共應接種五劑，第五劑在4-6歲時給。

- 百日咳(DTP)疫苗接種後之副作用：在所有預防注射中，不可諱言，百日咳疫苗造成副作用的比例最高，常見副作用摘要如表二：

1. 局部及發燒反應：

注射部位之紅、腫、熱、痛及嗜睡、煩躁不安、厭食、嘔吐、哭鬧不安，及輕度至中度之發燒皆是百日咳接種後常碰到之副作用。但接受DTaP的兒童較DTP少發生。這些症狀常在注射後數小時發生，且自然消失後不會留下後遺症。有這些反應之兒童，仍可照常接種下一劑，但可能仍會有同樣之反應。這些反應隨著年齡增加而增加。

2. 過敏反應：

嚴重的過敏性反應可能導致死亡，但相當罕見。DTP接種後，偶而會出現一過性的蕁麻疹，除非是注射後幾分鐘內就出現，否則不會造成過敏性休克。一般而言，這種反應不會在下次接種出現，故並非下次接種之禁忌。而接受DTaP疫苗後的過敏反應發生率目前不知道。

3. 痙攣：

百日咳接種後48小時內引起痙攣之機會為萬分之六。大多數之痙攣發生在DTP接種後，常發生在發燒之兒童，通常為短暫性、全身性、自動會消失。這種痙攣並不會造成發育上或反覆非熱性痙攣(如癲癇)或其它神經症狀之後遺症。容易發生注射後痙攣之原因包括：原來就有痙攣體質者，過去曾有痙攣病史者，及有痙攣家族史的人。

4. 不平常的尖叫、哭鬧：

百日咳接種後48小時內，約有百分之一之兒童會有持續性的哭鬧不安超過3小時以上的現象，注射DTaP的兒童發生這種現象的較少。另外有千分之一的小孩會有尖叫哭鬧的情形，這些不平常的哭鬧、尖叫，其意義不明，但目前研究顯示和後遺症並無相關性。

5. 休克：

百日咳接種後約有萬分之六兒童發生休克症狀，目前研究結果顯示，發生這些症狀小孩並沒有嚴重神經損傷或智能障礙。

● 與其他嚴重反應之相關性

目前研究結果顯示百日咳接種後，和一些嚴重副作用，如死亡、腦病變、痙攣、發育遲緩、學習或行為問題間並無相關性。常常這些症狀是由其它原因造成，如病毒性腦炎，同時併有感染，原來就有神經性疾病，及代謝和其他先天性異常。另外如嬰兒性痙攣(infantile spasms)和嬰兒猝死症(sudden infant death syndrome, SIDS)也和DTP接種無關，祇因他們好發在小於6個月以下嬰兒，而剛好這段時間是DTP接種時期。

● 評估：

所有預防注射伴隨之嚴重反應，皆應做適當的檢查，以區別其和疫苗接種之相關性；然而，縱使經過研究，檢查後，有許多事件仍無法確認其相關性。

- 急性嚴重的神經疾病和永久性腦損傷：

在過去認為永久性腦損傷及死亡和百日咳疫苗有關，但最近在英國之研究報告及美國之研究報告認為，百日咳疫苗並未被証實會造成永久性腦損傷。但對於每一劑DTP接種前，預防注射人員，皆應問家長或監護人上次接種後是否發生任何副作用以供參考。

- 百日咳預防注射之禁忌：

在百日咳接種後，如有下列情況發生則不宜再接種：

1. 立即發生的過敏性反應。
2. 七天內發生腦病變，並找不到其他原因。DTP引發的腦病變一般發生在三天內，但如在七天內發生急性神經性疾病亦應視為禁忌。以後之接種改為DT。

- 百日咳預防注射的注意事項：

過去這些為注射禁忌，但現改為應特別小心注意的事項。

1. 接種後三天內發生痙攣，不管是否伴隨發燒。
2. 持續嚴重哭鬧超過3小時，或48小時內發生不平常的尖叫。
3. 48小時內發生休克症狀。
4. 48小時內發燒且體溫超過40.5°C，且無其它明顯原因。

總之，疫苗於下列情況注射時間宜延後：

- 有間斷性發燒之嬰兒，但輕微發熱如感冒則不影響。
- 嬰兒有可疑之神經系統疾病，可觀察一段時間等候疾病明朗化再決定是否注射，但觀察時間最好不超過一年。
- 接受疫苗注射後若出現痙攣、持續性尖叫、昏暈、腦性病變、體溫大於40.5度等現象不宜進一步接受注射。現在有較少副作用之次單元百日咳疫苗(acellular pertussis vaccine)可使用。
- 嬰幼兒有潛在性神經疾病情況：
 1. 進行性之神經性疾病，如發育遲緩，或神經系統症狀(如嬰兒性痙攣，不能控制的癲癇)，百日咳預防注射宜延後。
 2. 過去曾有痙攣史，會增加抽筋的機會(七倍)。對這些最近曾有痙攣病史者，注射應延後，直到確定診斷及無進行性神經系統疾病的情況下，才可接種。
 3. 嬰幼兒有神經系統的異常，並且易造成痙攣或神經性症狀的惡化，如tuberous sclerosis，或一些遺傳代謝或退化疾病，需延後接種，但如為早產兒或其它已穩定之神經變病，如發育遲緩，或腦性麻痺，則仍可接種。

- 有痙攣家族史之兒童：
有痙攣家族史之兒童，雖然DTP接種後，引起之痙攣機會較高，但常伴隨發燒且預後良好，故並非為接種之禁忌。
- 對痙攣機會較高的兒童父母之建議：
雖然這些兒童有較高痙攣之機會，但需告訴父母在此種情況下，百日咳預防注射之利弊，並包括發燒和發燒之控制，及痙攣時如何處理等。

表一、美國已上市含非細胞型百日咳疫苗之三合一疫苗

	Tripedia (DTaP)	ACEL-IMUNE (DTaP)	Infanrix (DTaP)	Certiva (DTaP)	TriHIBit (DTaP-Hib)
製造藥廠	Aventis Pasteur	Lederle Laboratories	SmithKline Beecham	North American Vaccine, Inc	Aventis Pasteur
疫苗抗原	PT, FHA	PT, FHA, fimbria 2, pertactin	PT, FHA, pertactin	PT	PT, FHA
建議使用	前四劑，在6週至6歲 的兒童使用；在使用 過一劑(含)以上的全 細胞型疫苗者可當作 第五劑使用	全部五劑，兒童6週至 6歲	前四劑，在6週至6歲 的兒童使用；在使用 過一劑(含)以上的全 細胞型疫苗者可當作 第五劑使用	前四劑，在6週至6歲 的兒童使用；在使用 過一劑(含)以上的全 細胞型疫苗者可當作 第五劑使用	只有第四劑可用；在 使用三劑DTaP或 DTP及任何Hib疫苗 完成初接種者

註一：DTaP建議接種時間表為二、四、六個月、15至18個月、及四到六歲共五劑。第四劑可於12個月大接種，但需和第三劑間隔六個月以上。如第四劑接種時已大於四歲，則不需接種第五劑。

註二：Hib, *Haemophilus influenzae* type b vaccine；PT, pertussis toxoid；FHA, filamentous hemagglutinin。TriHIBit is ActHib reconstituted with Tripedia。

表二、百日咳預防接種後48小時內常發生之副作用

項 目	百分比(%) / 劑
注射部位發紅	37.4
發紅直徑大於2.4公分	7.2
注射部位腫脹	40.4
腫脹大於2.4公分	8.9
注射部位疼痛	51
發燒 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	47
發燒 $\geq 40.5^{\circ}\text{C}$	0.3
嗜睡	32
煩躁不安	53
厭食	21
嘔吐	6
持續性哭鬧3~21小時	1
尖叫，不平常的哭鬧	0.1
痙攣	0.06
休克狀	0.06

摘錄自Cody et al. Pediatrics 1981; 68:650-60.