

後新冠病毒疫情下古老傳染病之威脅： 瘧疾之回顧與預防

沈孜穎¹ 許瑛菘^{1,2} 侯伊倫² 賴惠雯² 陳昶華^{1,2}

彰化基督教醫院 ¹內科部 ²感染預防暨控制中心

瘧疾是一種由瘧原蟲導致的感染性疾病，由瘧蚊傳播，瘧蚊主要生活在熱帶地區，主要疫區發生在撒哈拉以南的非洲，曾經因為戰爭跟殖民反向傳染到歐洲與北美。臨床症狀包括發燒、頭痛、疲勞、肌肉痠痛，重症則可能出現意識改變、抽搐、休克、低血糖、酸中毒、腎衰竭、黃疸；肺水腫、出血、血栓等等，嚴重者會導致死亡。診斷大多使用光學顯微鏡。治療則需區分輕症與重症，使用的藥物以青蒿素為主。本篇文章從一位瘧疾病例切入，回顧瘧疾的歷史、流行病學、微生物學、臨床表現、診斷與治療，包括感染控制。期待未來在面對此疾病時，能達到及早診斷、準確治療的目的。（**感控雜誌 2022:32:369-378**）

關鍵詞： 古老傳染病、瘧疾、抗瘧疾藥物、感染控制

實際案例

一位 45 歲女性，2019 年 7 月到非洲烏干達擔任宣教士，在 2021 年 12 月時因瘧疾在當地住過院。病人於 2022 年 1 月因不孕問題返台接受治療，自述返台前一個月便有腹瀉、嘔吐與咳嗽症狀，先後到醫院就診。

後於 2022 年 3 月 16 日因間歇性發燒一周就診，寄生蟲血液抹片檢查呈現陽性，故轉至彰化某醫學中心進行診療，後疾管署正式確認報告為惡性瘧 (*Plasmodium falciparum*) 感染。住院期間施打針劑青蒿琥酯 (artesunate) 一周，後改口服蒿甲醚合併苯芴醇 (artemether + lamifantrine) 三天後痊

民國 111 年 9 月 1 日受理
民國 111 年 11 月 2 日接受刊載

通訊作者：陳昶華
通訊地址：彰化市南校街135號
連絡電話：04-7238595

DOI: 10.6526/ICJ.202212_32(6).0003

中華民國 111 年 12 月第三十二卷六期

癒出院。

流行病學

瘧疾 (malaria) 存在已經超過一千年，曾一度被以為是沼澤的髒空氣傳染；1880 年，人類才在病人的血液裡面發現，致病原其實是蚊子體內寄生蟲—瘧原蟲。一直到 1897，蘇格蘭的醫生 Ronald Ross，證實了瘧疾是由瘧蚊叮咬傳染給人類，Ronald Ross 因此獲得諾貝爾獎[1]。

根據世界衛生組織提供的資料，全世界因為瘧疾造成很多死亡。2020 年就有 2.41 億個瘧疾病例，其中 627,000 例死亡[2]。

疾病傳播強度通常以病例「發生率 (incidence)」或「盛行率 (prevalence)」來評估。瘧疾的流行病學依傳播強度分成高度流行地區 (high transmission)、中傳播地區 (moderate transmission)、低度流行地區 (low transmission) 與極低度流行地區 (very low transmission)，定義如表

表一 瘧疾疾病傳播強度的定義[3]

	發生率	流行率
高度流行地區	每 1,000 人中瘧疾發生率大於 450 人	惡性瘧的流行率大於 35%
中度流行地區	每 1,000 人中瘧疾發生率介於 250~450 人之間	惡性瘧或間日瘧流行率介於 10~35% 之間
低度流行地區	每 1,000 人中瘧疾發生率介於 100~250 人之間	惡性瘧或間日瘧流行率介於 1~10% 之間
極低度流行地區	每 1,000 人中瘧疾發生率小於 100 人	惡性瘧或間日瘧流行率介於 0~1% 之間

一。

在不同瘧疾流行率的地區，居民感染力跟免疫力不同。在中度或高度流行地區，許多人小時候就感染過瘧疾，獲得免疫力，反而較不易產生瘧疾重症[3]。

微生物學

瘧疾是一種由瘧原蟲屬的原生動物寄生蟲—瘧原蟲，感染紅血球引起。瘧原蟲有許多種類，其中四種最為知名、也最易感染人類的分別是「惡性瘧原蟲 (*Plasmodium falciparum*)」、「間日瘧原蟲 (*Plasmodium vivax*)」、「三日瘧原蟲 (*Plasmodium malariae*)」和「卵形瘧原蟲 (*Plasmodium ovale*)」。其中惡性瘧原蟲與間日瘧原蟲是造成人類疾病中最普遍的瘧原蟲病原體，而惡性瘧原蟲是最危險、可能會造成重症的瘧原蟲。除了以上四種瘧原蟲，另外還有「諾氏瘧原蟲 (*Plasmodium knowlesi*)」，感染人類的數量逐漸在上升[3]。

瘧原蟲通過「瘧蚊」為媒介傳染給人類。會感染人類的主要是雌瘧蚊。目前已知世界上有 400 多種不同種類的瘧蚊，其中約 40 種是重要的瘧疾媒介[3]。

瘧原蟲的生命週期十分複雜，圖一為惡性瘧原蟲的生命週期。當瘧蚊被瘧原蟲感染之後，瘧原蟲在瘧蚊的腸道內交配生殖，最後叮咬人類的過程中以孢子體 (sporozoites) 的形式注入人體。這些孢子體會很快入侵肝臟並行無性生殖，大量複製成裂殖子 (merozoites)，這個階段大概 7~10 天，且較無症狀，稱為「肝臟階段 (hepatic stage)」。最後這些裂殖子會把肝細胞撐破，排放到血液中，入侵紅血球，成為繁殖體 (trophozoites)，此階段為「紅血球階段 (erythrocytic stage)」。這些在紅血球裡的瘧原蟲，最後會減數分裂變成配子體 (gametocytes)，並以此形式被瘧蚊吸

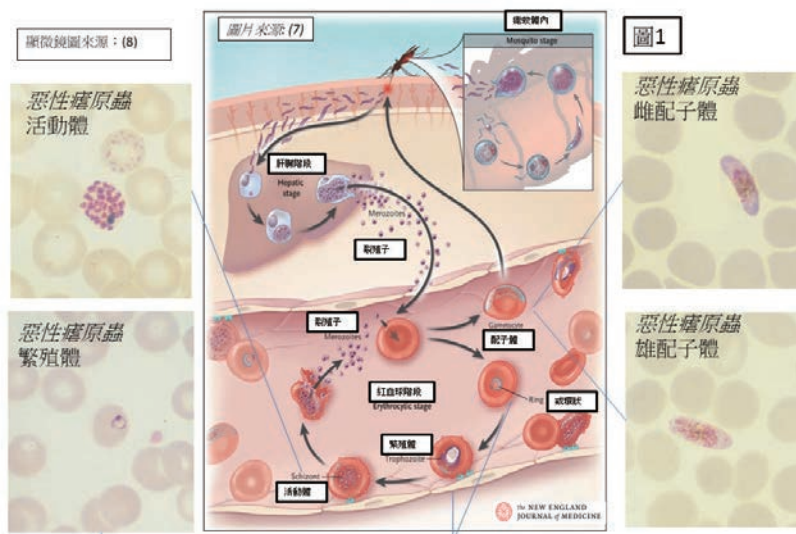
食到瘧蚊體內。當人體血液中有大概一億隻瘧原蟲 (約 $50/\mu\text{L}$ 的血液密度) 時，宿主就會出現感染的症狀[5]。

值得一提的是，在間日瘧原蟲和卵形瘧原蟲感染中，一部分病人在肝臟階段不會立即分裂，而是在 2 周至 1 年的時間內保持惰性。這些休眠形式是這些瘧原蟲日後會復發的原因之一[5]。

症狀學

瘧疾是熱帶國家發燒的常見原因。最初症狀是非特異性的，例如頭痛、疲勞、腹部不適和肌肉酸痛，然後是發燒，這些症狀與輕微病毒性疾病的症狀相似。另外瘧疾也常見噁心、嘔吐和姿勢性低血壓等症狀。

雖然在瘧疾中，病人表現的頭痛可能很嚴重，但病人不會出現在腦膜炎中出現的頸部僵硬和畏光等典型症狀。雖然肌肉疼痛可能很明顯，但它



圖一 惡性瘧原蟲生命週期

通常不像登革熱那樣嚴重，肌肉也不像鉤端螺旋體病或斑疹傷寒出現明顯壓痛。瘧疾症狀需要與其他疾病，作鑑別診斷[5]。

很多人一聽到瘧疾就想到高熱與冷顫，但這種典型的瘧疾發燒相對不常見。如果出現的話，有可能是間日瘧或卵形瘧的感染，這兩種瘧疾又正好相對容易復發。

在嚴重的急性瘧疾，尤其是惡性瘧原蟲感染，發燒表現起初通常是不規則的，惡性瘧疾的發燒型態可能會變得很不規則。在兒童或者免疫力低下的成人身上，發燒常常會超過 40 度，並且可能會伴有心跳加快，有時候還會出現譫妄。每一種瘧疾都有可能發生熱痙攣，不過全身性癲癇與惡性瘧較相關，暗示有腦部侵犯。瘧疾與皮疹無關。皮膚或粘膜的瘀點出血在嚴重的惡性瘧中很少發生，可跟病毒性出血熱和鉤端螺旋體病做鑑別診斷。

除了急性瘧疾之外，大部分高流行地區的瘧疾感染者可能只有一些輕微症狀，例如發熱、不適、輕度貧血和腫大的脾臟，其他幾乎沒有明顯異常的身體表現。輕度黃疸在成年人中很常見；它可能在非惡性的瘧疾患者中發生，通常在 1~3 週內消退。在瘧疾流行地區，任何有發熱史或體溫 $\geq 37.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 且無其他明顯原因的患者都應考慮瘧疾；在瘧疾傳播穩定的地區（或在季節性瘧疾高傳播期），手掌蒼白或血紅蛋白濃度 $< 8\text{ g/dL}$ 的兒童也

應考慮瘧疾[5]。

嚴重的瘧疾 (severe malaria) 有意識障礙、抽搐、酸中毒、低血糖、嚴重貧血、腎功能損傷、黃疸、肺水腫、出血、血栓、休克……等等併發症，嚴重會導致死亡。

診斷學

所有疑似瘧疾的病人都應該要做寄生蟲學的檢測 (parasitological examination) 進行確認。應在患者就診後盡快進行瘧原蟲檢測。

寄生蟲學檢測有兩種，一種是直接光學顯微鏡下看血液抹片尋找瘧原蟲，這是黃金診斷準則 (golden diagnosis)，也是最常用的方法。血液抹片有兩種，分別是厚片 (thick smear) 與薄片 (thin smear)——厚片用來篩檢，可以估算瘧原蟲在血液中的密度；薄片用來分辨瘧原蟲種類。圖一的顯微鏡圖為惡性瘧原蟲在紅血球裡面的表現形態。繁殖體 (trophozoits) 會出現著名的戒環狀 (ring form)；成熟的分裂體 (schizonts) 則會呈現很多細胞質集中在紅血球裡的無花果狀；瘧原蟲減數分裂後，成為配子體 (gametocyte)，紅血球則會呈現新月狀。受感染的雄配子體兩端較鈍，雌配子體則兩端較尖[3]。

在醫療資源不足的地區，可用免疫層析法 (immunochromatographic)，又稱 rapid diagnostic test (RDT)。做法與快篩類似——在手指指尖刺一滴血

後，滴在試劑上，若陽性則呈現兩條線。RDT 只允許檢測一種瘧原蟲，通常都是惡性瘧原蟲，偵測的是惡性瘧原蟲身上 horseradish peroxidase 2 (HRP2) 這個抗原；另外，有些更少用的方法可檢測一種或多種其他人類瘧疾寄生蟲（間日瘧原蟲、瘧原蟲和卵形瘧原蟲）[3]。

治療學

最早對於瘧疾的治療是發現在祕魯，當地有使用金雞納樹的樹皮泡酒來治療發燒的習俗，其實真正有療效的是樹皮裡面的「奎寧 (quinine)」[6]。因此，奎寧在 1920 年代以前是最重要的抗瘧藥物。到了 1970 年代，中國科學家屠呦呦參考中醫的醫學經典「肘後備急方」，從「青蒿」這種中藥植物提煉出「青蒿素 (artemesin)」，搭配其他抗瘧藥物，為瘧疾的治療畫下新的里程碑，屠呦呦因此獲得諾貝爾獎[7]。

根據 WHO 治療準則，瘧疾的治療首先必須區分是非嚴重瘧疾 (uncomplicated malaria) 或是嚴重瘧疾 (severe malaria)。非嚴重瘧疾的定義為確診瘧疾但「無」意識變化、癲癇、休克等重症症狀；一旦有任何一種重症症狀，即為嚴重瘧疾。

世界衛生組織 (WHO) 推薦以青蒿素為主的聯合療法 (artemisinin-based combination therapy, ACT) 作為瘧疾流行地區非嚴重惡性瘧疾的一線

治療。

ACT 裡含有兩種不同種類的藥物——一種是青蒿素類的藥物，例如青蒿琥酯 (artesunate)，蒿甲醚 (artemether) 與雙氫青蒿素 (dihydroartemisinin) 等等，需服藥三天，可以快速消除瘧原蟲，作用機轉為直接產生自由基 (free radicals) 去破壞瘧原蟲細胞；另一種是非青蒿素類藥物，使用的藥物種類就不一定，通常選用已經在當地證明對瘧疾敏感的藥物。兩種藥物共同使用，可成功治療單純性瘧疾，達到預防重症的目的 [3]。WHO 提供了幾種 ACT 配方 (表二)。

根據第 21 版哈里森內科準則 (Harrison Principle of Internal Medicine 21th edition) [5]，嚴重瘧疾的治療以血管內注射青蒿琥酯 (artesunate) 為第一優先選擇；若無青蒿琥酯針劑，可使用蒿甲醚 (artemether) 肌肉注射；若以上兩者皆無，可考慮奎寧 (quinine) 類藥物；最後才是奎尼丁 (quinidine)，且使用奎尼丁滴注必須在有心血管監測情況下進行。奎寧與奎尼丁兩種藥物都需監測濃度，適度調整藥物滴注速度，若出現心律不整或低血壓等副作用就要停止使用藥物 [3]。

另外嚴重瘧疾也有可能產生很多重症併發症，例如昏迷、發熱、抽搐、低血糖、嚴重貧血、急性肺水腫、急性腎損傷、自發性出血及凝血、代謝酸中毒、休克……等等併發

表二 WHO 建議的 ACT 配方

藥物學名	中文翻譯
artemether + lumefantrine	蒿甲醚 + 苯芴醇
artesunate + amodiaquine	青蒿琥酯 + 阿末待奎
artesunate + mefloquine	青蒿琥酯 + 美爾奎寧
dihydroartemisinin + piperaquine	雙氫青蒿素 + 哌喹
artesunate + sulfadoxine-pyrimethamine	青蒿琥酯 + 乙胺嘧啶和磺胺多辛
artesunate + pyronaridine	青蒿琥酯 + 咯萘啶

症，治療方法同一般加護病房常見的治療，優先以保護器官、及早進行替代療法為主的支持性治療[3]。

治療瘧疾的藥物很多，各有不同的機轉。早期奎寧 (quinine) 為第一線抗瘧藥物，可阻斷瘧原蟲液泡內對血紅素的分解代謝，造成對瘧原蟲的毒性，但因毒性太強，目前已被氯喹類藥物 (chloroquine) 與青蒿素類藥物 (artemisin) 所取代[6]。

一、青蒿素 (artemisin)

青蒿素是一種從中藥「青蒿」分離出來的天然產物。青蒿素的合成類似物是青蒿琥酯 (artesunate, 水溶性) 和蒿甲醚 (artemether, 脂溶性) [10]。這些藥物可以口服或血管內注射給藥，半衰期為 1~3 小時。口服生物利用度約為 30%。青蒿素在人體內會迅速代謝成活性雙氫青蒿素 (dihydroartemisinin)——這些成分快速作用在瘧原蟲繁殖週期的紅血球階段，對配子體也具有活性；但對肝臟

階段沒有影響[11]。青蒿素的作用機轉是由鐵催化裂解瘧原蟲液泡中的過氧化物鏈，產生自由基，進而破壞瘧原蟲細胞。WHO 建議青蒿素藥物可與其他藥物聯合使用，做為治療對氯喹類 (chloroquine) 有抗藥性的惡性瘧原蟲的第一線治療[10]。

青蒿素的副作用包括噁心、嘔吐和腹瀉[16]。

二、氯喹類 (chloroquine)

氯喹類 (chloroquine) 藥物的作用機轉與奎寧類似，都是在血紅素的分解代謝上產生阻斷。氯喹可自由擴散穿過寄生蟲液泡的膜，並以帶電形式被困在液泡中，所以在受感染的紅血球中發現的數量可以達到未感染紅血球中的一百倍。當氯喹類藥物集中在液泡中時，它們會增加 pH 值，而這種 pH 值的變化會破壞血紅素的聚合，從而導致對瘧原蟲的氧化損傷。如上所述，氯喹作用於瘧原蟲的無性紅血球階段 (asexual erythrocytic

stage)。此外，氯喹還可對間日瘧原蟲、卵形瘧原蟲和三日瘧原蟲的配子體發揮作用，減少瘧疾的傳播[12]。

氯喹是治療大多數由間日瘧原蟲、卵形瘧原蟲、三日瘧原蟲與對氯喹敏感的惡性瘧原蟲的首選藥物。然而，由於抗藥性的瘧原蟲的出現，氯喹對南美洲、非洲和亞洲的大多數惡性瘧原蟲無效[13]。

氯喹通常被製成口服的磷酸鹽以供服用，幾乎完全被胃腸道吸收。從組織中緩慢釋放並代謝，隨著血漿內藥物濃度的下降，其半衰期可從 3~5 天增加到數週[14]。

氯喹在哺乳動物細胞液泡會造成毒性的濃度，遠高於殺死瘧原蟲所需的濃度；因此，氯喹可以在正常治療劑量下用於治療瘧疾，且不至於產生毒性。相關的副作用包括胃腸道不適、頭痛等。然而，劑量過多會導致更嚴重的毒性，包括視網膜病變、低血壓、意識模糊、心律不整和死亡。罕見副作用包括蠶豆症 (glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency) 患者的溶血、癲癇發作、心電圖變化(QRS 增寬和 T 波異常)。此外氯喹可導致有乾癬 (psoriasis) 或紫斑症 (porphyria) 病史的患者急性發作，因此禁用。有肝病、血液或神經系統疾病病史的患者應謹慎使用[13]。

三、伯氨喹 (primaquine)

由於氯喹對間日瘧原蟲或卵形瘧原蟲的潛伏形式 (肝臟階段的休眠

型態) 沒有活性，因此需要加上伯氨喹防止這兩種瘧原蟲的複發—伯氨喹會選擇性地殺死肝臟階段的卵形瘧原蟲和間日瘧原蟲，其作用機轉為干擾瘧原蟲細胞中的線粒體的電子傳遞鏈，造成氧化損傷，對複發性瘧疾 (relapsing malaria) 的預防和治療具有重要的角色。通常與氯喹或者青蒿素一起使用，以減少出現抗藥性的可能性[15]。

伯氨喹對惡性瘧原蟲的紅血球階段無效，所以不用於治療惡性瘧。

伯氨喹的副作用包括噁心、頭暈和嘔吐，在蠶豆症的病人身上可能導致溶血[15]。

感染控制

瘧疾在台灣法定傳染疾病中屬於第二類法定傳染病，若符合臨床條件 (瘧疾相關症狀) 加上流行病學條件 (曾經到過瘧疾流行地區或有瘧蚊分布地區相關旅遊史)，或是檢驗條件 (顯微鏡血液抹片檢查陽性或分子生物學核酸檢查陽性)，亦或醫師高度懷疑，就需在 24 小時內通報相關單位，並採檢送驗。

通報後，病人住處應加裝紗窗、紗門，避免外出並作好自我保護措施。此外，各地方政府衛生局接獲病例報告，需進行個案訪視及衛教，釐清個案為境外移入或本土感染，並依規定完成疫情調查表[17]。

如醫療機構判斷感染者需使用抗

瘧藥物，就必須填妥「領用瘧疾藥品同意書」[18]，向衛福部疾管署申請寄生蟲治療藥物，並由醫療機構向該局分局電話連絡領藥事宜，後派專人領藥。病人服藥後，醫療機構須填寫「服用瘧疾藥品副作用調查表」並傳真回衛福部疾管署。

衛生局於接獲介入感染疫情時，應於 24 小時進行擴大疫情調查。原則上以病例住家/活動地點為中心向外擴大範圍，針對發燒等疑似患者採血送驗，以掌控疫情擴散狀況並進行瘧蚊調查。接觸者則由各地方政府衛生局進行訪視及衛教，如發現有瘧疾疑似症狀時，會進行疫調及採血，製作厚、薄層血片檢查後送疾病管制署確認，並請個案儘速就醫[17]。

結 語

瘧疾為一古老但至今仍持續困擾人類的傳染疾病。隨著檢驗科技的發達、完善的預防政策與新藥的使用，希望可以逐步控制瘧疾的傳染、預防重症發生，達到早期診斷、精準治療的目的。

參考文獻

1. Francis EG Cox: History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. *Parasites & Vectors* 2010;3:5.
2. World Health Organization(WHO): World Malaria Day 2022. Available <https://www.who.int/campaigns/world-malaria-day/2022>
3. Salim Abdulla, Dorothy Achu, Joseph Amon, et

- al: WHO guideline for Malaria 2022. Available <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579022/toc/?report=reader>
4. Singh B, Daneshvarb C: Human Infections and Detection of Plasmodium knowlesi. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:165-84.
5. White NJ, Ashley EA (2022): HARRISON Principles of Internal Medicine 21th Edition Chapter 224 malaria. Available <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095§ionid=265435854>
6. Achan J, Talisuna AO, Erhart A, et al: D'Alessandro U: Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malar J* 2011;10:144.
7. Faurant C: From bark to weed: the history of artemisinin. *Parasite* 2011;18:215-8.
8. Rosenthal PJ: Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 2008;358:1829-36.
9. 李淑英，許世芬，林子琦：人體血液寄生蟲圖譜。衛生福利部疾病管制署 2020:128。
10. Maude RJ, Woodrow CJ, White LJ: Artemisinin antimalarials: reserving the "Magic Bullet". *Drug Dev Res* 2010;71:12-9.
11. Brown G: Artemisinin and a new generation of antimalarial drugs. *Education in Chemistry*. Royal Soc Chemistry 2006;43.
12. Ivers LC, Ryan ET, Golan DE, et al: Lippincott Williams & Wilkins: Pharmacology of Parasitic Infections. Chp 36. In: Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. 3rd Edition. (2012) Available: <https://basicmedicalkey.com/pharmacology-of-parasitic-infections/#cocb008>
13. Slater AF: Chloroquine: mechanism of drug action and resistance in Plasmodium falciparum. *Pharmacol Ther* 1993;57:203-35
14. Krishna S, White NJ: Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. *Clinical implications*. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30:263-99.
15. Braga CB, Martins AC, Cayotopa AD, et al: Side effects of chloroquine and primaquine and symptom reduction in Malaria Endemic Area (Mâncio Lima, Acre, Brazil). *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2015;2015:346853.

16. Price R, van Vugt M, Phaipun L, et al: Adverse effects in patients with acute falciparum malaria treated with artemisinin derivatives. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:547-55.
17. 衛生福利部疾管署：瘧疾核心教材。摘自 <https://www.cdc.gov.tw/Category/DiseaseTeach/R2tEUCtZUIRpUFJUBmRyT0gxSVlpZz09>
18. 領用瘧疾藥品同意書。摘自 <https://www.cdc.gov.tw/Uploads/09ed49a6-a54e-4ae4-971a-891b012e91f5.pdf>

Threat of Ancient Infectious Diseases in the Post-COVID-19 era: Malaria Review and Prevention

Tzu-Ying Shen¹, Ing-Moi Hii^{1,2}, I-Lun Hou², Huei-Wen Lai², Chang-Hu Chen^{1,2}

¹Department of internal medicine,

²Center For Infection Prevention And Control, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan

Malaria is an infectious disease caused by the Plasmodium parasite, and is transmitted by Anopheles mosquitoes which mainly live in tropical regions. Clinical symptoms include fever, headache, fatigue, and muscle aches. In severe cases, patients may present with altered consciousness, convulsions, shock, hypoglycemia, acidosis, renal failure, jaundice, pulmonary edema, hemorrhage, thrombosis, and even death. Diagnosis is mostly done using light microscopy. Treatment needs to distinguish between uncomplicated malaria and severe malaria, and the drug used for treatment is mainly artemisinin. This article begins with a malaria case and reviews the history, epidemiology, microbiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of malaria, including infection control. We look forward to achieving early diagnosis and accurate treatment for this disease in the future.

Key words: Ancient infectious diseases, malaria, antimalarial drug, infection control