

認識萊姆病

認識萊姆病

羅文聰 1 王志堅 1 師健民 2

1 三軍總醫院小兒感染科 2 國防大學國防醫學院寄生蟲及熱帶醫學科

前 言

回顧 1970 年代中期，美國東北岸康乃迪克州鄰近康乃迪克河(Old Lyme river, Connecticut)之萊姆鎮突然出現原因不明的兒童關節炎之群突發，並在 1977 年將其定名為萊姆關節炎(Lyme arthritis)，經過一系列流行病學的調查之後最後終於分離出其致病原。如今，在美國地區，萊姆病(Lyme disease)已成為最常見及重要的病媒傳播疾病(vector-borne disease)；此外，隨著近年來對萊姆病的了解日深，全美各地每年報告的個案數及其分布的地理區域亦隨之逐漸增加及擴大[1,2]。而反觀台灣由於地處亞熱帶氣候區，再加上種種有利萊姆病散播之因素，例如：人口稠密、人畜接觸機會頻繁、至流行區從事旅遊或工作機會增加、非法輸入未經檢疫之野生動物和各類流浪動物管理未臻完善等等，除將導致民眾感染萊姆病的危險性升高之外，並且進一步突顯出其防疫工作的重要及迫切性[3]。

致病原

萊姆病的致病原為 *Borrelia burgdorferi* 螺旋體[4,5]，其形狀是呈圓筒形(cylindrical)，屬於挑剔性(fastidious)之微量需氧(microaero-philic)的致病菌，於體外培養時需要使用特殊之培養基且其生長速度十分緩慢。

Borrelia burgdorferi 螺旋體的細胞膜上覆蓋有纖毛(flagella)和鬆散的外膜(outer membrane)結構。外膜結構上含有三種主要的外膜蛋白(outer-surface protein, Osp)，分別稱之為 OspA、OspB 及 OspC(其分子大小分別為 31 kDa、34 kDa 和 23 kDa)，再加上分子大小為 41 kDa 的纖毛蛋白，四者共同為

引發人體免疫反應的重要結構；此外，不同型的 *Borrelia burgdorferi* 螺旋體其蛋白分子結構亦有所差異。

Borrelia burgdorferi 螺旋體是經由病媒蜱(tick)的叮咬而傳播，在美國東北和中西部地區主要以肩板硬蜱(*Ixodes scapularis*, the deer tick)為主；太平洋沿岸地區則為太平洋硬蜱(*Ixodes pacificus*, the Western

black-legged tick)。依據師健民教授之研究室近年來進行野外採集篩檢結果發現台灣地區疑似病媒蜱種主要以寄生在鼠類及犬類宿主身上之粒形硬蜱(*Ixodes granulatus* Supino)、卵形硬蜱(*Ixodes ovatus* Neumann)、台灣血蜱(*Haemaphysalis formosensis* Neumann)和血紅扇頭蜱(*Rhipicephalus sanguineus* Latreille)，目前正積極研究確認中[3]。

病媒蜱的生活史總共約二年，當中區分為三個階段，分別為：幼蜱(larva)、稚蜱(nymph)及成蜱(adult)，每一階段皆需仰賴吸食血液維生，且因個體大小的不同其達到完全飽食狀態所需的時間由幼蜱的 2-4 天至成蜱的 5-10 天。*Borrelia burgdorferi* 螺旋體在自然界中主要以野生小型齧齒類動物為儲菌宿主，病媒蜱於吸食血液的過程中獲得螺旋體感染並進而以蟄伏狀態寄生於病媒蜱腸道內，之後經由伺機性的叮咬而感染人類；當中尤其以稚蜱於吸附人體後無特殊感覺且肉眼不易辨識，一般被認定是叮咬人類而傳播萊姆病的主要媒介[3]。

致病機轉

有關萊姆病的詳細致病機轉目前尚未完全清楚了解。目前已知當感染性病媒蜱叮咬人體後，*Borrelia burgdorferi* 螺旋體便經由皮膚傷口進入人體內並且先在局部進行散播，大約 90% 有感染症狀的病人此時會因局部發炎而導致遊走性紅疹(erythema migrans)的出現，之後經過幾天至幾週的時間，螺旋體會藉由血流或淋巴系統進一步擴散至身體其他部位而造成各種臨床症狀，包括：眼睛、肌肉、骨骼、關節滑液膜組織、中樞神經系統和心臟等等。

流行病學調查

根據美國疾病管制及預防中心近年來的統計資料顯示全美各地每年皆有超過上萬個萊姆病的確定病例報告，且其分佈區域遍及全美各州。此外，雖然一年四季皆有個案發生；但根據流行病學的統計資料顯示萊姆病盛行於夏季且主要集中於六月至八月間。好發年齡則為介於 5 至 9 歲的兒童以及 45 至 54 歲的成人，呈現雙峰分布的趨勢，而其中又以男性略多(52%)。

雖然萊姆病在世界各地大多已有詳盡的病例報告、致病原分離和病媒蜱確認等相關資料，例如：歐洲地區[6]、前蘇聯[7]、加拿大[8]、甚至是亞洲的日本[9]、韓國[10]和中國大陸[11]；但反觀在臺灣地區則多半付之闕如。有關本土蜱媒介人畜共通致病原之篩檢及調查工作目前一部分由衛生署支援之師健民教授的研究室負責，根據其研究結果指出台灣地區萊姆病之季節盛行率以六月至十月為高峰期，年齡分布則多為介於 21 至 60 歲之間的成人；但在性別上並無顯著差異[3]。

感染症狀及臨床表徵

萊姆病的臨床表徵一般區分為兩個階段：早期萊姆病(early Lyme disease)及晚期萊姆病(late Lyme disease)；而早期萊姆病更可進一步加以區分為早期侷限性萊姆病(early localized disease)和早期散播性萊姆病(early disseminated disease)兩類。不同階段萊姆病之臨床表現詳如表一所列。根據美國康乃迪克州地區針對 201 位確定感染萊姆病兒童所做的大規模研究調查結果[12]，發現其最初感染的臨床症狀按出現比例高低排列分別為：單一的遊走性紅疹(66%)、多發性遊走性紅疹(23%)、關節炎(7%)、顏面神經麻痺(3%)、無菌性腦膜炎(1%)及心臟炎(0.5%)。至於台灣本土的臨床表徵統計資料方面，則以典型遊走性紅疹為最多，其他依次為：其他皮膚表徵、皮膚紅疹合併關節炎、神經炎症合併關節炎、神經炎症以及皮膚表徵合併發燒等等[3]。

遊走性紅疹通常出現於病媒蜱叮咬後的 3-32 天(平均 7-14 天)，典型的皮膚病灶將於叮咬處逐漸擴散為外圈呈現紅色而中間泛白類似靶狀之紅暈[13]，紅疹本身可能會有搔癢感、疼痛或甚至無任何症。雖然其可能分布於身體各部位；但在年紀較小的兒童多傾向出現於頭頸部，而年紀稍大的兒童則多出現於四肢。臨牀上遊走性紅疹容易與其他的皮膚病灶混淆，包括：錢癬(ringworm)、錢幣形濕疹(nummular eczema)、蜂窩性組織炎(cellulitis)、環狀肉芽腫(granuloma annulare)及昆蟲叮咬(insect bites)；但是一般而言，快速且持續地擴散是遊走性紅疹典型的表現。

由於感染萊姆病後會產生多系統的病變，特別當病人未能及時診斷和接受適當治療的情況下，將導致後續出現心肌、神經系統和骨骼關節等方面的病變。此外，雖有零星病例報告指出 Borrelia

burgdorferi 螺旋體可能造成新生兒畸形及死胎等併發症[14-16]；但截至目前為止並無肯定的證據可加以佐證；另外哺餵母乳是否會傳染 *Borrelia burgdorferi* 螺旋體亦尚未證實。

實驗室檢查及診斷

由於常規的實驗室診斷多呈現非特異性結果，對於萊姆病的診斷幫助極微；而適當的培養基(BSK medium)除了價格昂貴外，其敏感性亦未臻理想，另外培養所耗費的時間甚至可長達四星期以上，對於快速診斷又緩不濟急，因此目前萊姆病的實驗室初步診斷主要是使用酵素免疫分析方法(enzyme immunoassay; EIA)來偵測對抗 *Borrelia burgdorferi* 螺旋體的抗體，此外亦可採用西方墨點試驗(western blot)來進一步偵測血清中對抗 *Borrelia burgdorferi* 螺旋體特殊蛋白的特異性抗體，而此兩者已成為目前診斷萊姆病所使用的兩階段步驟(two-step approach)。雖然如此，於診斷萊姆病時不能單純就上述血清學結果遽下結論，仍應根據病人臨牀上是否合併出現早期典型症狀以及是否有曾被病媒蜱叮咬的過去病史作一整體考量，方不致於產生誤判[17,18]。

治療及預後

愈來愈多的醫學文獻報告指出早期使用適當的抗生素將可有效治療萊姆病；但由於兒童治療方面之資料較為缺乏，因此目前兒童萊姆病的治療建議多源自於成人的經驗。**表二**詳列兒童萊姆病之抗生素治療建議。

九歲以下之兒童因考量 doxycycline 會造成永久性的牙齒色素沉積，故不建議使用於此年齡層的兒童，另外於接受 doxycycline 治療期間亦須注意是否產生和此藥物相關的日光誘發性皮膚炎(sun-induced dermatitis)。倘若病人無法使用 doxycycline 或 amoxicillin 治療，則可選擇 cefuroxime 或 erythromycin 予以取代；此外，孕婦若罹患萊姆病其治療方式須根據疾病的階段及嚴重程度加以斟酌(doxycycline 亦不建議使用於懷孕婦女)。當病人接受正確治療症狀緩解後，因為血清中對抗 *Borrelia burgdorferi* 螺旋體的抗體仍會持續存在，因此目前並不建議常規追蹤其抗體效價。

有鑑於萊姆病的日漸廣為人知，若能再配合正確早期的診斷及使用適當的抗生素治療，此疾病的癒後相當良好；反之，導致治療失敗的根本原因則多源於錯誤的診斷，因此不可不慎！

預防措施

防治萊姆病的有效策略必須同時仰賴病媒管制及宿主防護兩方面工作之齊頭並行，才能達到事半功倍的效果。建議採取的措施如下：

一、減少環境中病媒蜱族群

定期清理居家附近草叢及噴灑有效的殺蜱藥劑。

二、家飼寵物之防護措施

(一)居家環境儘量避免人畜共處。

(二)有效防治各種鼠類之入侵。

(三)於萊姆病盛行季節前施打有效的動物疫苗[19]。

(四)嚴格管制及加強檢疫境外輸入之不明野生或豢養動物。

三、個人防護措施

(一)儘量避免暴露於病媒蜱滋生的環境，例如流行區域內之草叢。

(二)倘若不可避免地進入流行區之草叢內時，儘量穿著淺色質輕的長褲，並將褲管塞入襪中。

(三)野外活動後仔細檢視全身是否遭病媒蜱吸附及叮咬。

(四)若不幸遭蜱吸附則須小心將之移除並進行相關螺旋體檢測。

(五)選擇使用適當防蜱吸附的驅蟲劑；但因其不當塗抹會經皮膚吸收，故孕婦及幼童應儘量避免使用。

結 語

台灣地區因地理位置、氣候型態、人口分布及人畜接觸機會頻繁等等特殊因素，在在皆為萊姆病或其他重要的病媒蜱媒介傳染病散播之有利因素。一般民眾除了於進入流行或危險區前做好個人防護工作之外，更應配合各項病媒管制措施，方能收立竿見影之效；而目前萊姆病已列為第四類通報。

傳染病之一，醫護人員亦應了解萊姆病之各項臨床表徵，加強留意病人是否有病媒蜱叮咬的病史，並將疑似病例之採集檢體送交相關研究單位進行確認，如此才能早期診斷並正確治療，進一步達到維護全民健康之目標。

表一 萊姆病的臨床表徵

早期侷限性萊姆病 (early localized disease)

單一遊走性紅疹 (erythema migrans, single)

肌肉疼痛 (myalgia)

疲倦 (fatigue)

頭痛 (headache)

發燒 (fever)

局部淋巴結病變 (lymphadenopathy, regional)

關節疼痛 (arthralgia)

早期散播性萊姆病 (early disseminated disease)

多發性遊走性紅疹 (erythema migrans, multiple)

局部或全身性淋巴結病變 (lymphadenopathy, regional or generalized)

結膜炎 (conjunctivitis)

顱神經炎 (顏面神經麻痺) (cranial neuritis, especially facial palsy)

無菌性腦膜炎 (aseptic meningitis)

心臟炎 (carditis, usually manifests as heart block)

神經根神經炎 (radiculoneuritis)

發燒 (fever)

頭痛 (headache)

肌肉疼痛 (myalgia)

關節疼痛 (arthralgia)

疲倦 (fatigue)

晚期萊姆病 (late Lyme disease)

關節炎 (arthritis)

摘自：參考文獻 [2] 。

表二 萊姆病之抗生素治療

早期萊姆病 (early Lyme disease)

遊走性紅疹及早期侷限性萊姆病

Doxycycline, 100 mg bid for 14-21 days (do not use in children <9 yrs) or amoxicillin, 50 mg/kg/day divided tid (maximum 500 mg/dose) for 14-21 days

Alternative agent: cefuroxime axetil (preferred), 30-50 mg/kg/day divided bid (maximum 500 mg/dose) or erythromycin, 30-50 mg/kg/day divided qid (maximum 250 mg/dose) for 14-21 days

顏面神經或其他顱神經麻痺

治療方式同遊走性紅疹且治療時間亦為 14-21 天：不建議使用類固醇 (corticosteroids)。

心臟炎

第一度或第二度心臟傳導阻斷：治療方式同上。

第三度心臟傳導阻斷：治療方式同腦膜炎。

腦膜炎

Ceftriaxone, 75-100 mg/kg/day in a single dose (maximum 2 g) for 14-28 days administered IV or IM or cefotaxime, 150-200 mg/kg/day (maximum 6 g/day) divided q8h administered IV for 14-28 days or penicillin G, 200,000-400,000 units/kg/day (maximum 20 million units/day) divided q4h administered IV for 14-28 days

晚期萊姆病 (late Lyme disease)

神經學症狀 (中樞或周邊神經系統)

治療方式同腦膜炎。

關節炎

起始治療同遊走性紅疹：但治療時間為 28 天。如果關節炎症狀於治療完成後兩個月未緩解或產生復發，則建議進行第二次口服療程或使用靜脈注射之抗生素予以治療，而且治療方式同腦膜炎。

摘自：參考文獻 [1] 。

參考文獻

1.Shapiro ED: *Borrelia burgdorferi (Lyme Disease)*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 2nd. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2003:965-9.

2.Shapiro ED: *Lyme Disease*. In: Jenson HB, Baltimore RS, eds. *Pediatric Infectious Diseases Principles and Practice*, 2nd. ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2002:348-53.

3.師健民：台灣地區萊姆病感染之現況。新興及再浮現病媒傳染病研討會手冊 2002:39-52。

4. Steere AC: Lyme disease. N Engl J Med 1989;321:586-96.

5. Shapiro ED, Gerber MA: State-of-the-Art Clinical Article: Lyme disease. Clin Infect Dis 2000;31:533-42.

6. Barbour AG, Burgdorfer W, Hayes SF, et al: Isolation of acultivable spirochete from Ixodes ricinus ticks of Switzerland. Current Microbiol 1983;8:123-6.

7. Dekonenko EJ, Steere AC, Berardi VP, et al: Lyme borreliosis in the Soviet Union: a cooperative US-USSR report. J Infect Dis 1988;158:748-53.

8. Anonymous: Lyme disease-Canada. MMWR 1989;38:677-8.

9. Kawabata M, Baba S, Iguchi K, et al: Lyme disease in Japan and its possible incriminated tick vector, Ixodes persulcatus. J Infect Dis 1987;156:854.

10. Park KH, Chang WH, Schwan TG: Identification and characterization of Lyme disease spirochetes, *Borrelia burgdorferi seneu lato*, isolated in Korea. J Clin Microbiol 1993;31:1831-7.

11. Ai CX, Wen YX, Zhang YG, et al: Clinical manifestations and epidemiological characteristics of Lyme disease in Hailin county, Heilongjiang Province, China. An NY Acad Sci 1988;539:302-13.

12.Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, et al: Lyme disease in children in southeastern Connecticut. Pediatric Lyme Disease Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1270-4.

13.Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, et al: The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983;99:76-82.

14.Schlesinger PA, Duray PH, Burke BA, et al: Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Ann Intern Med* 1985;103:67-8.

15.Markowitz LE, Steere AC, Benach JL, et al: Lyme disease during pregnancy. *J Am Med Assoc* 1986;255:3394-6.

16.MacDonald AB, Benach JL, Burgdofer W: Stillbirth following maternal Lyme disease. *NY State J Med* 1987;87:615-6.

17.Magnarelli LA, Meegan JM, Anderson JF, et al: Comparison of an indirect fluorescent antibody test with an enzyme-linked immunosorbent assay for serological studies of Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1984;20:181-4.

18.Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, et al: Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 1993;167:392-400.

19.Chiu HJ, Chavez LG, Blumer BM, et al: Immunogenicity and efficacy study of a commercial *Borrelia burgdorferi* bacterin. *J Am Vet Med Assoc* 1992;201:403-11.

