

# 弓形蟲感染症簡介

王登鶴<sup>1,2</sup> 王震宇<sup>3</sup> 翁夢璐<sup>2</sup> 陳敏芳<sup>2</sup> 陳淑廷<sup>1,2</sup>

市立聯合醫院忠孝院區 <sup>1</sup> 感染科 <sup>2</sup> 感控室 <sup>3</sup> 腎臟科

弓形蟲普遍存在世界大多數地區。它可以感染大部分溫血動物。貓科動物是弓形蟲的最終宿主。人類感染經由下列三種方式之一：食入未煮熟已遭弓形蟲組織囊腫感染的動物肉類；食入受貓糞污染的水或泥土中弓形蟲卵囊；或經由先天性胎盤傳遞（從在懷孕期間感染弓形蟲的母親傳遞給胎兒）。免疫力正常的人感染弓形蟲通常沒有症狀。但有少數患者出現急性感染表現出淋巴結腫大，倦怠，衰弱，中度發燒（38-38.5℃），甚至眼部疾病。然而，免疫功能低下的人感染弓形蟲如果沒有治療將可能引起致命腦炎。每年通報到台灣疾管局的弓形蟲病病例個案數，根據 Wallace 在 1976 年對台灣弓形蟲感染的血清學調查來看，被嚴重低估了。我們希望這篇文章可以提醒所有醫師記住這個非罕見疾病。

## 前 言

弓形蟲病是由原生動物弓形蟲感染所引起的疾病，廣泛分布於自然環境中，主要宿主為溫血的脊椎動物。在美國疾管局統計，12 歲及以上人口估計有 22.5% 感染過弓形蟲。在世界不同的地方，有不同的流行率，炎熱、潮濕氣候和低海拔地區感染往往較高。免疫力正常的人感染弓形蟲通常沒有症狀，但有少數患者出現急性感染表現出淋巴結腫大，倦怠，衰弱，中度發燒（38-38.5℃），甚至眼部疾病。免疫功能低下的人感染弓形蟲如果沒有治療將可能引起致命腦膿瘍。另外需特別注意未曾感染的懷孕

婦女於懷孕期間感染弓形蟲，可經由胎盤傳染給胎兒，造成孕婦流產、死胎或胎兒異常，倖存的新生兒，日後可能出現視力不良、學習障礙或發展遲緩等。衛生署疾病管制局於二月發布今年首例弓形蟲感染症確定病例，個案是一名新生兒男嬰，母親於懷孕期間生食醃豬肉，研判可能是母親遭受感染後，經由母子垂直感染。在此呼籲應避免生食肉類，以免遭感染。

## 疾病史

弓形蟲於 1908 年首先由 Nicolle 和 Manceaux 在倉鼠般的老鼠 (*Ctenodactylus gundi*) 組織中發現的原蟲，當時他們在巴斯德研究所正在做利什

曼原蟲 (*Leishmania*) 的研究 [1]。Nicolle 起初以為，這種寄生蟲是 *piroplasm* 原蟲，但很快意識到自己發現了一個新的生物體，一年後把它命名為弓形蟲 (因其形狀)。在接下來的 30 年，類弓形蟲生物體在一些其他宿主被發現，特別是鳥類。在當時還不知道其人類醫療的重要性，直到 1939 年 Wolf 等人在感染的嬰兒組織中發現弓形蟲，其醫療重要性才被確定 [2]。Sabin 和 Feldman 在 1948 年發明了弓形蟲血清學檢驗方法即 Sabin-Feldman dye test，使得人們認識到弓形蟲原來是一種全球常見的溫血動物寄生蟲 [3]。之後發現弓形蟲會引起羊隻流產，在獸醫上的重要性開始被重視。然而人類先天性感染發生次數不足以解釋全世界人類和動物的普遍感染。Weinman 和 Chandler 於是提出吃了遭感染未煮熟的肉可能感染弓形蟲 [4]。Desmonts 等人在 1965 年證實這個假說。在實驗中，他們比較了進入療養院前後兒童弓形蟲感染率。從原本 10% 弓形蟲抗體陽性率，在增加了生牛肉或馬肉的日常飲食後，弓形蟲抗體陽性率上升到 50%，再增加了幾乎未煮的羊排後，弓形蟲抗體陽性率上升到 100% [5]。Kean 等人也在 1969 年描述了一群醫學生吃了未煮熟的漢堡而得到弓形蟲病 [6]。證實了除了先天性傳染外，肉食者吃了受感染未煮熟的肉也會感染弓形蟲。不過顯然仍不能解釋為何素食者和食草動物也會被感染？這個問題到了 1965

年，Hutchison 發現了弓形蟲感染和貓糞相關 [6]。最後 Frenkel 等人在 1970 年發現了在貓小腸上皮弓形蟲的有性生殖期，整個弓形蟲的生活史完全清楚了 [6]。發現貓科動物是其最終宿主，且感染的貓糞常帶有弓形蟲卵囊 (oocyst)。雖然弓形蟲廣泛分佈全世界，且或許是所有寄生蟲中宿主範圍最廣泛的，可是在 *Toxoplasma* 屬裡面，只有一個物種就是 *gondii*。因為弓形蟲對人類醫療和獸醫學重要性，以及其為單細胞有機體適合作細胞生物學和分子生物學的研究模型，因此弓形蟲已正被充分研究中。

### 弓形蟲生活史

弓形蟲卵囊 (oocyst) 或組織囊腫 (tissue cyst)，被貓攝食後，卵囊要先經過 24-48 小時的芽孢化 (sporulation) 才具感染力，芽孢化會形成 sporozoites，再分化成 tachyzoites 侵入腸道上皮組織，Nicolle 和 Manceaux 在 1909 年當時發現弓形蟲時的型態即是 tachyzoites，是弦月形，也被稱為滋養體、增殖形、進食形、或稱 endozoite [7]。而 tissue cyst 被貓攝食進入小腸上皮後會釋出 bradyzoites 侵入腸上皮組織，bradyzoites 在上皮可分化成 gametocytes (雌雄) 進行有性生殖形成卵囊 (oocyst)，或分化成 tachyzoites 進行無性生殖，繼續侵犯身體其他組織，形成更多的 tachyzoites，tachyzoites 可再分化成 bradyzoites 而特別容易在腦、肝、肌肉形成 tissue

cyst，再傳染給吃了未煮熟肉的人或動物。目前已知只有貓科動物會從糞便中排出弓形蟲卵囊。卵囊對環境耐受性佳，在適當條件下可存活1年以上，但是在70℃乾熱、煮沸、強碘及強氨下，很快被殺滅。卵囊排泄進入環境，可造成人類疾病群突發。在台灣，根據Wallace在1976年的統計約有6%的成年華人和1%的原住民檢測有弓形蟲抗體[8]。在太平洋孤島(Wallace, 1969年)，澳大利亞(Munday, 1972年)和美國(Dubey, 1997年)的血清流行病學研究證實島嶼上沒有貓就沒有弓形蟲感染症，確認貓在弓形蟲自然傳播的重要性[7]。

### 先天性弓形蟲感染症

Wolf, Cowen, Paige三位病理學家，在1939年從美國紐約，在一個剖腹產女嬰的屍體解剖確認人類第一例先天性弓形蟲感染[2]。女嬰在出生3天後抽搐發作，在兩眼黃斑部出現病灶，一個月後死亡。屍體解剖發現腦脊髓炎及視網膜炎，其病變內有自由型和細胞內弓形蟲被發現，取出女孩的組織接種在動物上也分離出活的弓形蟲。目前已知的先天性弓形蟲病症狀，包括有：腦水腫或小腦症，腦內鈣化，脈絡膜視網膜炎。這些症狀有助於臨床上識別先天性弓形蟲感染症。感染先天性弓形蟲病的胎兒在剛出生時，大部分並無症狀，典型的三特徵為脈絡膜視網膜炎、水腦、顱內鈣化，只有在極少數病例可以同時見

到。其它症狀尚有發燒、肝脾腫大、黃膽、早產、低體重、貧血、血小板降低、嗜伊紅性白血球增加、腹瀉及腦脊髓白血球增多等。此病會緩慢進行，有些病人在出生時並無症狀，之後慢慢出現脈絡視網膜炎、抽搐及心智發育遲緩。診斷上除了臨床症狀外，最主要的方法是血清學檢查。可用Sabin-Feldman dye test或間接螢光抗體法或酵素免疫法來測定抗體。若IgM抗體陽性或出生後一年IgM抗體仍不降低則能診斷為先天性弓形蟲病。顱內鈣化是預後不好的一個指標，出生時就有臨床症狀者預後較差。

### 後天弓形蟲感染症

Sabin在1941年報告了一例6歲男童後天弓形蟲感染症，表現頭痛、抽搐、淋巴結腫大和脾臟腫大，最後引起死亡[2]。同年Pinkerton從二個死在密蘇里州患者(分別為50歲和40歲)的組織中分離出弓形蟲，這是急性後天弓形蟲感染而沒有神經症狀的首次報告[2]。之後Beverley和Beatley在1958年報告了30例病人，證實淋巴結腫大，尤其是頸部淋巴結腫大是後天弓形蟲感染常見的症狀[9]。在以前，幾乎所有眼弓形蟲病都被認為是先天性感染導致。Silveria等人在1988年報告後天弓形蟲感染病人原先沒有視網膜脈絡膜疤痕，在7年追蹤後有8.3%病人產生視網膜病變[10]。Burnett在1998年報告了加拿大發

生 95 例與水相關的急性弓形蟲感染群突發，其中 20 例診斷為眼弓形蟲病。確認後天弓形蟲感染也會產生眼弓形蟲病 [11]。在後天免疫不全症候群流行前，成人很少被報導神經弓形蟲病，基本上僅限於腫瘤治療或那些器官移植的患者。但 Luft 等人在 1983 年的報告，即便是免疫力正常的人也會得弓形蟲引起的急性腦炎，如果不治療是致命的 [12]。愛滋病流行後，成人腦弓形蟲病在愛滋病人更常被發現。在愛滋病人，弓形蟲病臨床疾病的發生是因免疫力下降導致慢性感染的重新復發。這些弓形蟲病也常被誤認為是淋巴瘤。

### 診 斷

Sabin-Feldman dye test：Sabin 和 Feldman 在 1948 年發展了血清學試驗，這也是弓形蟲病診斷上最大的進步 [13]。此檢測具高度的敏感性和特異性，用在人類身上幾乎沒有錯誤過。基於此簡單的血清學檢測得以進行弓形蟲感染的流行病學研究。繼而發現人類弓形蟲感染在許多國家都是廣泛流行的。

IgM 抗體的檢測：檢驗嬰兒血清或臍帶血中的 IgM 抗體來診斷先天性弓形蟲病是有用的，因為 IgM 抗體不穿過胎盤，而 IgG 抗體則會。抗體的檢測可用間接螢光抗體檢驗、酵素連結免疫分析法來檢測臍帶血中的 IgM 及 IgG 抗體。

弓形蟲 DNA 的檢測：Burg 等人

在 1989 年首次報導使用聚合酉每鏈反應 (PCR) 方法去檢測弓形蟲 tachyzoite B1 基因 [14]。隨後的幾個 PCR 方法已被發展檢測不同的基因目標。總體而言，這一技術已被證明診斷弓形蟲病非常有用。

### 治 療

大部份免疫功能正常感染者，即使有淋巴病變，也是自癒性的，無需治療，除非其有嚴重或持續性病變出現且顯著器官傷害，否則並不需要特別的抗微生物製劑治療。需要治療的情況，包括：視網膜脈絡炎或明顯的器官傷患者，此時可合併使用 pyrimethamine 與 sulfonamides。sulfonamides 加上 pyrimethamine 對治療弓形蟲病具協同效應。pyrimethamine 是葉酸合成抑制劑，抑制了弓形蟲 dihydrofolate reductase 使其 tachyzoites 無法合成 tetrahydrofolic acid。治療愛滋病腦弓形蟲患者，可用 (1). sulfadiazine 1-1.5gm( 體重小於 60 公斤用 1 公克，體重大於或等於 60 公斤用 1.5 公克 ) q6h + pyrimethamine 200mg 第一天，之後 75 mg/day + leucovorin(folic acid) 10-25 mg/day，治療到沒症狀後再 6 週，之後 suppressive Tx，即 sulfadiazine 0.5-1gm 一週四次 + pyrimethamine 25-50 mg/day + leucovorin(folic acid) 10-25 mg/day 到 CD4 > 200 連續三個月以上。或 (2) TMP-SMX 每天 10/50mg/kg 分成兩次，口服或針劑，使用 30 天，之後

繼續 suppressive Tx 如上。但 sulfonamides 和 pyrimethamine 對 tissue cyst 是無效的。如因副作用或過敏無法使用 sulfonamides 時，可使用 clindamycin 取代 sulfonamides 加上 pyrimethamine 來治療病人。另外若愛滋病人免疫力太低，CD4 < 100 時且弓形蟲血清抗體 IgG 陽性者，可給予初級預防 --- 給予 TMP-SMZ (160 mg/800 mg) qd 直到 CD4 > 200，持續 3 個月以上時，可中止初級預防。愛滋病弓形蟲患者在治療後為預防再復發，可給予次級預防 --- 可用 sulfonamides + pyrimethamine + leucovorin 或 TMP-SMZ 做為終生抑制療法。HAART 治療良好且 CD4 > 200 以上可考慮中止次級預防。

### 預防與控制

Chodos 在 1961 年已嘗試用 spiramycin 治療眼弓形蟲症 [15]。如今 spiramycin 已被用於預防懷孕婦女母子垂直感染。Desmonts 於 1960 年代在巴黎展開研究，看懷孕期間血清抗體陽轉婦女其垂直傳染的情形 [16]。分別在首次看診時，懷孕七個月時，分娩時取血檢驗。並對懷孕期間血清陽轉婦女展開預防性治療。15 年的研究結果顯示：(1) 懷孕前兩個月 trimesters 感染弓形蟲對胎兒損傷最大；(2) 並非所有女性感染弓形蟲都會傳染給胎兒；(3) 在懷孕前血清陽性的婦女不會傳染給胎兒；(4) spiramycin 治療可減少先天性傳染，

但對已傳染弓形蟲嬰兒的臨床疾病無效。這些實驗結果已幫助我們了解弓形蟲病的母子垂直感染情形並運用於預防。

### 預防衛生措施

在 1970 年發現弓形蟲的生活史後，提醒孕婦和其他易感人群應避免接觸貓排泄弓形蟲卵囊。提醒消費者注意肉類的安全。在人類或動物攝取肉類前，肉類放在家用冰箱冷凍庫，使用前先解凍並加熱至少 83°C 以上，依然是最簡單，最經濟的方法以減少弓形蟲傳染。目前還沒有疫苗能夠預防人類弓形蟲感染，注意衛生仍然是最好的預防措施。

### 參考文獻

1. Dlugonska H: *Toxoplasma gondii*-known and unknown parasite. *Wiad Parazytol* 2008;54: 199-204.
2. Weiss LM, Dubey JP: Toxoplasmosis: a history of clinical observations. *Int J Parasitol* 2009; 39:895-901.
3. Sukthana Y, Chintana T, Supatanapong W, et al: Predictive value of latex agglutination test in serological screening for *Toxoplasma gondii*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001;32:314-8.
4. Gormley PD, Pavesio CE, Luthert P, et al: Retinochoroiditis is Induced by Oral Administration of *Toxoplasma Gondii* Cysts in the Hamster Model. *Exp Eye Res* 1999;68:657-61.
5. Ferguson DJP: Identification of faecal transmission of *Toxoplasma gondii*: small science large characters. *Int J Parasitol* 2009;39:871-5.
6. Dubey JP: History of the discovery of the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol* 2009;39:877-82.
7. Dubey JP: The history of *Toxoplasma gondii*-The First 100 Years. *J Eukaryot Microbiol* 2008;

- 55:467-75.
8. Wallace GD: The prevalence of toxoplasmosis on pacific islands, and the influence of ethnic group. *Am J Trop Med Hyg* 1976;25:48-53.
  9. Beverley JK, Beattie CP: Glandular toxoplasmosis; A survey of 30 cases. *Lancet* 1958;23:379-84.
  10. Silveira C, Belfort R, Muccioli C, et al: A follow-up study of *Toxoplasma gondii* infection in southern Brazil. *Am J Ophthalmol* 2001;131:351-4.
  11. Burnett AJ, Shortt SG, Isaac-Renton J, et al: Multiple cases of acquired toxoplasmosis retinitis presenting in an outbreak. *Ophthalmology* 1998;105:1032-7.
  12. Luft BJ, Conley FK, Remington JS, et al: Outbreak of central nervous system toxoplasmosis in Western Europe and North America. *Lancet* 1983;1:781-4.
  13. Tizard IR, Fish NA, Quinn JP: Some observations on the epidemiology of toxoplasmosis in Canada. *J Hyg Camb* 1976;77:11-21.
  14. Burg JL, Grover CM, Pouletty P, et al: Direct and sensitive detection of a pathogenic protozoan, *Toxoplasma gondii*, by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1989;27:1787-92.
  15. Chodos JB, Habegger-Chodos HE: The treatment of ocular toxoplasmosis with spiramycin. *Arch Ophthalmol* 1961;65:401-9.
  16. Desmonts G, Couvreur J: Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. *Bull N Y Acad Med* 1974;50:146-59.

# Toxoplasmosis

*Teng-Ho Wang*<sup>1,2</sup>, *Jenn-Yeu Wang*<sup>3</sup>, *Meng-Lu Weng*<sup>2</sup>,  
*Min-Fong Chen*<sup>2</sup>, *Shu-Ting Chen*<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Taipei City Hospital, Zhongxiao Branch;

<sup>2</sup>Department of infection control, Taipei City Hospital, Zhongxiao Branch; <sup>3</sup>Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Taipei City Hospital, Zhongxiao Branch, Taipei, Taiwan

*Toxoplasma gondii*, a protozoan that is widespread in most areas of the world, infects most of the warm-blooded animals. The cat species is the final host of *T. gondii*. Humans acquire *T. gondii* infection through one of the following 3 routes: ingestion of *T. gondii* tissue cysts present in the undercooked meat of infected animals; ingestion of oocysts present in the water, exposure to soil contaminated with infected cat feces; or congenital transplacental transmission (from mothers who become infected during pregnancy and pass the infection to the fetus). Immunocompetent people with *T. gondii* infection are usually asymptomatic. However, few patients with acute infection develop swollen lymph nodes, malaise, weakness, moderate fever (38-38.5 °C), and even ocular disease. Immunocompromised people infected with *T. gondii* develop fatal encephalitis if left untreated. The annual number of toxoplasmosis cases reported in the Centre for Disease Control (CDC) in Taiwan are severely underestimated according to Wallace's serological evaluation (1969). We hope that this article on toxoplasmosis will enable all physicians to be aware of the existence of this common disease.