

# 隱孢子蟲症(cryptosporidiosis)

---

劉振軒 邱麗容

國立台灣大學 獸醫學系

## 前 言

隱孢子蟲分布全世界各地，可以感染許多種動物；包括哺乳類，鳥類，爬蟲類與魚類等。人類的隱孢子蟲症大部分是由 *Cryptosporidium parvum* 所引起。一般以腸道寄生為主。卵囊排出時就具感染力，可以經糞口傳染，在人與人或動物與人之間傳播。整個消化道都可能被隱孢子蟲寄生，尤其是迴腸，病變特徵為絨毛萎縮、消失或黏連，微絨毛上附著許多隱孢子蟲。此外，原蟲亦可以寄生於胃腸道以外，包括膽管、胰臟、呼吸道、扁桃腺、額竇及禽類滑氏囊等組織。診斷以抗酸染色或單株抗體免疫螢光染色檢查糞便或飲水中卵囊。目前尚無有效的治療藥物和疫苗，落實個人衛生可預防本病之感染。

## 病因－病原

隱孢子蟲係屬於 Apicomplexa 門，Conoidasida 綱，Coccidiasina 亞綱，Eucoccidiorida 目，Eimeriorina 亞目，Cryptosporidiidae 科，*Cryptosporidium* 屬，目前在哺乳類動物已發現有 80 種(species)、鳥類有 30 種、爬蟲類有 57 種、兩棲類有 1 種、魚類有 10 種的隱孢子蟲。*Cryptosporidium parvum* 主要是感染所有的哺乳類(人、牛、羊為主)，*C. muris* 感染鼠類和牛，*C. wrairi* 感染天竺鼠，*C. canis* 感染食肉目，*C. baileyi* 和 *C. meleagridis* 感染小雞和火雞，*C. serpentis* 感染蛇類及 *C. molnari* 感染海洋魚類。人類的隱孢子蟲症絕大部份是由 *C. parvum* 原蟲所引起，在免疫不全病人也有 *C. felis*, *C. muris*, *C. meleagridis* 感染的零星報告。人經口食入、鼻腔吸入或其它黏膜接觸罹病動物糞便中的卵囊(oocyst)而感染，卵囊對腸道、膽道、呼吸道、結膜上皮具親和力，尤其是迴腸黏膜，然後卵囊內的 4 個弧狀孢子蟲(sporozoites)脫出，鑽進上皮微絨毛後，開始細胞內細胞質外(intracellular-extracytoplasmic)寄生。首先發育成圓形滋養體(trophozoite)。數小時後，滋養體內分裂形成第一代裂殖體(meront)。第一代裂殖體含有 6-8 個裂殖子(merozoites)。當裂殖體成熟，釋放出第一代裂殖子侵入宿主上皮細胞，形成第二代裂殖體，釋放出的 4 個第二代的裂殖子。第二代的裂殖子再侵入上皮細胞形成大配子體(macrogametocyte)與小配子體(microgametocyte)。小配子體分裂產生許多小配子(microgametes)，大配子體不分裂，發育成大配子(macrogamete)。大小配子結合成合子(zygote)，合子分裂成 4 個孢子蟲，外包莢膜(capsule)形成卵囊，卵囊突破宿主上皮細胞而游離至腸腔，有 20% 是薄壁卵囊可在體內就地反覆自我感染，80% 是厚壁卵囊則隨糞便排出體外。卵囊可以在涼爽潮濕的環境存活達 18 個月，只要 10-100 個卵囊就足以造成感染[1,2]。

## 病 史

本蟲首先在 1907 年，由 Tyzzer 在小白鼠的胃中發現，但是遲至 1970 年代才開始為獸醫研究人員所重視，其後不斷有牛、羊、豬及雞等動物感染的病例報告。第一個人類病例是在 1976 年發現於一名三歲小孩身上，1982 年以後，由於成為愛滋病(AIDS)的重要伺機感染病原，及在歐美數個地區的爆發流行，才又受到世人的矚目。

## 流行病學

隱孢子蟲分布在全世界各地，可以感染許多種動物；包括哺乳類、鳥類、爬蟲類與魚類等。卵囊排出時就具感染力，藉由被糞便、唾液或嘔吐物污染的水、食物或手而傳染給其它人或動物，和患者有親密接觸者，看護病人或公共游泳池，是人與人之間常見的傳染方式，畜牧業大量飼養的牛羊亦可能是導致人類罹病的來源。根據美國的調查報告，1984 年德州有 2,006 人，1987 年喬治亞州有 12,960 人，1991 年賓州有 551 人，1992 年奧勒岡有 15,000 人感染，最嚴重的一次爆發案例在 1993 年威斯康辛州 Milwaukee，隱孢子蟲污染自來水，暴露人口 403,000 人，感染人口也是 403,000 人，震驚全美。1989-1991 年在英國有數起因進入農場及喝了公共飲水而爆發超過 500 人感染的病例[3]。2000 年在北愛爾蘭也有疫情[4]。開發中國家總人口約有 10%可在糞便中檢查到卵囊，已開發國家則是 1-3%；此外隱孢子蟲症在不同下痢族群中所占的比例如表一[1]。

交叉感染試驗研究顯示許多隱孢子蟲病原缺少宿主專一性。在實驗動物中，羔羊，仔牛，豬，兔子，天竺鼠，小鼠，狗，貓，和靈長類等皆能感染隱孢子蟲。隱孢子蟲病常見於年輕的動物，特別是反芻獸和小豬。

## 臨床症狀

依免疫力強弱，人類和動物的感染可以由無症狀到產生危及生命的下痢。一至三週齡的牛與羊尤具感受性，引起持續性下痢，脫水，體重下降，以及發育不良。沒有併發症，一般會痊癒。但情況嚴重時，受感染的仔牛會死亡。本蟲感染具有抑制免疫能力的作用，導致受感染仔牛容易遭受其它病原二次性感染，例如輪狀病毒或冠狀病毒[5]。

人類大多以迴腸感染的症狀表現，水樣下痢，脫水，體重下降，發熱，腹痛，食慾不振及嘔吐。本蟲可以在體內反覆感染，潛伏期約 2-10 天，症狀持續 1-2 週，甚至更久，病情拖延可能導致死亡。一般人和  $CD4+ \text{ count} > 200 \text{ cells/mm}^3$  的 AIDS 病人最後多能因產生抵抗力把原蟲排除而痊癒。 $CD4+ \text{ count} < 100 \text{ cells/mm}^3$  時，腹瀉可以超過 2 個月且容易出現腸道外感染，較多寄生在膽管上皮，病人有右上腹痛，噁心，嘔吐，發熱，但不影響整體存活率，少數會造成間質性肺炎，咳嗽，呼吸困難，發熱，胸痛。 $CD4+ \text{ count} < 50 \text{ cells/mm}^3$  時，免疫力往往無法去除此寄生蟲，每天腹瀉 2 公升以上，導致猛爆性下痢而死亡[1]。

## 診 斷

### 一、臨床診斷

病人如有急性持續下痢、右上腹痛或呼吸症狀，尤其是嬰兒和免疫不全者，都要懷疑此病。如果膽道感染，肝臟超音波會看到膽管壁增厚，或膽囊漲大；內視鏡逆行膽道攝影(ERCP)可見肝內外膽管呈現不規則扭曲，局部擴大和狹窄，壺部狹窄及總膽管漲大；肝臟切片對於診斷沒有幫助；病人生化檢測，ALT 700-800IU/L，AST 65-123IU/L [1,6]。

## 二、實驗室診斷

(一)一般的例行糞檢並不包括隱孢子蟲的檢查，需特殊檢查才能發現糞便或腸液、嘔吐物內 4-6  $\mu$ m 大小的隱孢子蟲卵囊。檢體最好先保存在 10% buffered formalin 或 sodium acetate/acetic acid-formalin(SAF) 18-24 小時以減低卵囊的感染力，操作時要注意安全。以下的檢查方法敏感性和特異性依序遞減，但病人在恢復期時，不典型的卵囊的"ghosts"會增加，容易得到偽陰性[2,7]。

1.抗酸染色(Acid-fast stain)常用來檢查球蟲綱的卵囊，卵囊呈明亮的粉紅色到紅色，背景為綠色(圖一)。檢查 200-300 個 40x 物鏡下的視野，再用油鏡檢查卵囊內細部構造。

### (1)Kinyoun's modified acid-fast stain

- (a)1-2 滴檢體在玻片上抹開，在 60°C 下乾燥。
- (b)絕對酒精固定 30 秒。
- (c)Kinyoun's carbol fuchsin 1 分鐘，蒸餾水沖洗。
- (d)酸性酒精脫色 2 分鐘，蒸餾水沖洗。
- (e)Malachite green 2 分鐘，蒸餾水沖洗。
- (f)60°C 乾燥 5 分鐘，封片，檢查。

### (2)Modified Ziehl-Neelsen Karbofuchsin stain [8]

- (a)薄層抹片，風乾。
- (b)絕對酒精固定 5 分鐘，風乾。
- (c)Modified Ziehl-Neelsen Karbofuchsin 40 分鐘以上，沖水。
- (d)2.5%硫酸酒精脫色 20 秒，沖水。
- (e)5%Malachite green 3-5min，沖水。
- (f)風乾，檢查。

2.免疫螢光鏡檢：在某些實驗室認為係檢查隱孢子蟲屬的黃金標準。

3.EIA：不使用濃縮處理的檢體，用商品化的抗體偵測隱孢子蟲的抗原，敏感性 66.3-100%，特異性 93-100%。

4.Safranin stain：隱孢子蟲卵囊的染色性不如 cyclospora 穩定。

5.Wet mount：如用懸浮濃縮法則卵囊會浮到蓋玻片之下，要注意對焦的位置才會看到，無法和大小相似的酵母菌區別。

6.Giemsa stain：無法和大小相似的酵母菌區別。

7.Trichrome stain：常用來做糞便檢體的永久染色，但卵囊有時會染不上。

8.螢光染色(如 auramine-rhodamine 及 auramine-O)：敏感性高但特異性差。

(二)多聚合酸鏈反應(PCR)：用於鑑別隱孢子蟲種類及診斷是否為病原株，研判傳染途徑，並可以用於檢測已固定的組織。常見的有 bovine genotype II， human genotype I。

(三)血清 ELISA 抗體測定：敏感度約 83-95%，但尚未商品化。檢驗疫區人口血中抗隱孢子蟲抗體，發現抗體陽性率比糞檢陽性率高，顯示有許多人是不顯性感染[9]。

### 三、病理學診斷

#### (一)肉眼病變

腸黏膜充血及黃色腸內容物。

#### (二)組織病理

整個消化道都可能是隱孢子蟲寄生的部位，尤其小腸後段的迴腸，病變有絨毛萎縮、消失或黏連，微絨毛上附著許多隱孢子蟲(圖二與圖三)。此外，原蟲亦可以寄生於膽管、胰、呼吸道(圖四)、額竇、扁桃腺及禽類的滑氏囊等組織。以穿透式(圖五)及掃描式(圖六)電子顯微鏡觀察受感染的小腸黏膜上皮，更可清晰發現其內部與外部構造。

### 鑑別診斷

目前知道三種感染人類腸道的球蟲症除了 Cryptosporidiasis 外，Cyclosporiasis 也很重要，較少的是 Isosporiasis。三者症狀相似，都是下痢和腹痛[6]。分析非洲 AIDS 病人下痢檢體中的原蟲發現 37%是 Isosporiasis，16%是 Microsporidiosis，只有 7%是 Cryptosporidiosis[10]。此三種常見引起下痢的原蟲卵囊特徵如表二。

*Cyclospora cayetanensis* 分離自 1994 年秘魯的人類感染病例，大部份病例在熱帶亞熱帶地區，流行地區可能出現無症狀感染。秘魯兒童如果家中有畜養動物較易罹患 Cyclosporiasis，如果居家中沒有廁所則易罹患 Cryptosporidiosis[11]。美加地區最近十年有 11 件因食物污染而引起 Cyclosporiasis 的流行，有 3,600 人受害。潛伏期 1 週，沒有投予 trimethoprim-sulfamethoxazole，症狀可持續 10-12 週，病程可以再發。

*Isospora belli* 感染全世界人和動物，但以熱帶及亞熱帶為多，美國的免疫不全病人也曾有感染的案例。症狀持續數週，小孩和免疫不全者會嚴重下痢，可用 trimethoprim-sulfamethoxazole 治療。血中 Eosinophilia 是其特徵。

## 治療與預防

一、一般健康人及動物感染隱孢子蟲，會自我痊癒，因此可用支持療法及防止脫水。但小孩及孕婦則需注意因下痢導致的脫水情況。目前尚無有效的藥物治療本病的感染，也沒有可用的預防疫苗。AIDS 病人接受 anti-retroviral therapy 可減緩病症，除了因為改善免疫力，也可能是因為抑制 HIV 而阻止原蟲侵入的效果。可供參考的藥物有 Enrofloxacin (小雞) [12], beta-cyclodextrin (小羊) [13], neurokinin-1 receptor antagonist (實驗鼠) [14], oral bovine serum concentrate (小牛) [15], Albendazole [10], Spiramycin [6], Paromomycin，其中以 Paromomycin 的效果最確定，肺部感染時還可以吸入給予 [16]。

二、落實個人衛生，使用煮沸過的水，吃煮熟的食物可有效預防本病之感染。清除環境中病原的方法有：加熱(65°C, 5-10 分鐘)，快速冷凍和乾燥可以去除卵囊的感染力；添加明礬或石灰使水變鹼也可以去卵囊活性，但這種的酸鹼度不適用於自來水廠；又卵囊很小，所以過濾的效果也不完全；消毒劑要用到高濃度才有效，例如 5% Ammonia 20 分鐘，0.4ppm Chlorine dioxide 15 分鐘，3% Hydrogen peroxid 10 分鐘，1.1ppm Ozone 5 分鐘；UV 消毒是否有效仍在研究中 [3]。

三、監測飲水中是否存在卵囊。

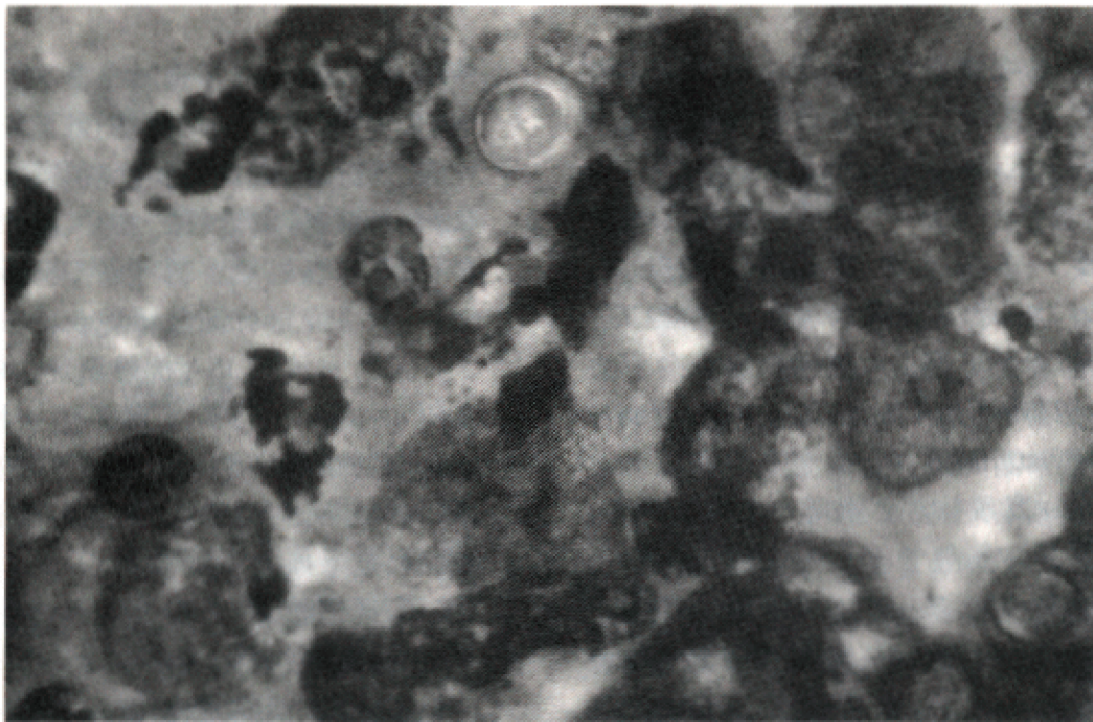
## 公共衛生

在美國本病被認為極具公共衛生的威脅性。台灣的牛 [5]、羊 [8]、豬 [17]、家禽 [18] 以及人 [19] 都有報告。而且台灣的水域曾經發現有隱孢子蟲卵囊但未予鑑定是否是 *C. parvum* [20]。綜合上述，隱孢子蟲的檢驗應在各醫院實驗室列為常規檢查，疾

病管制單位更應建立監控系統，防範其爆發流行。

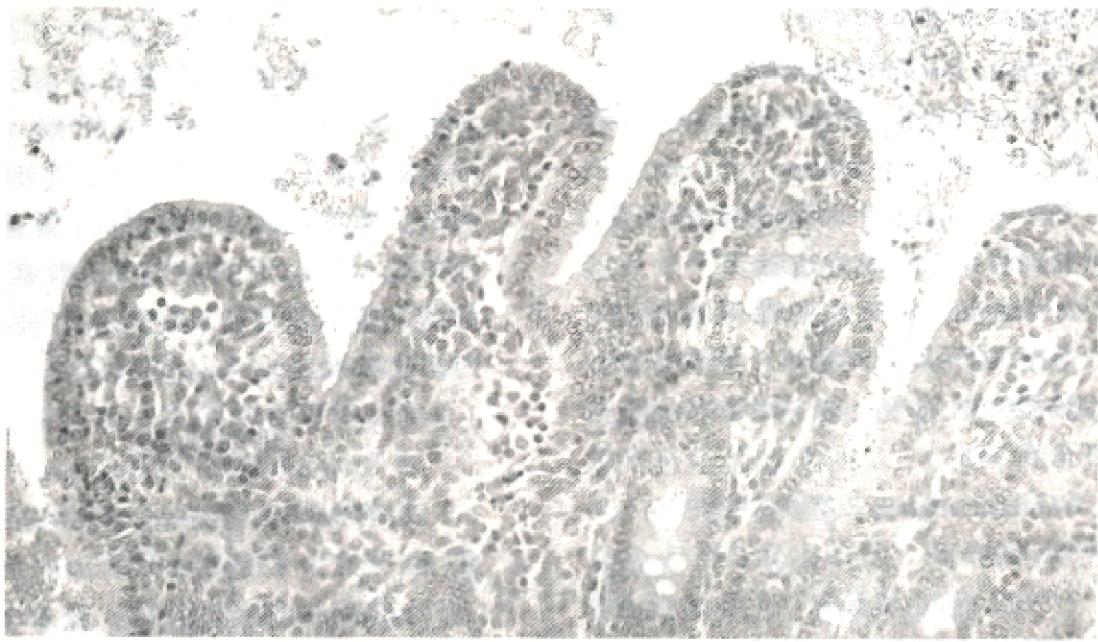
表一 隱孢子蟲於開發中及已開發國家感染之比較

	免疫正常的人	小孩	愛滋病患
開發中國家	6.1%	12%	24%
已開發國家	2.2%	7%	14%

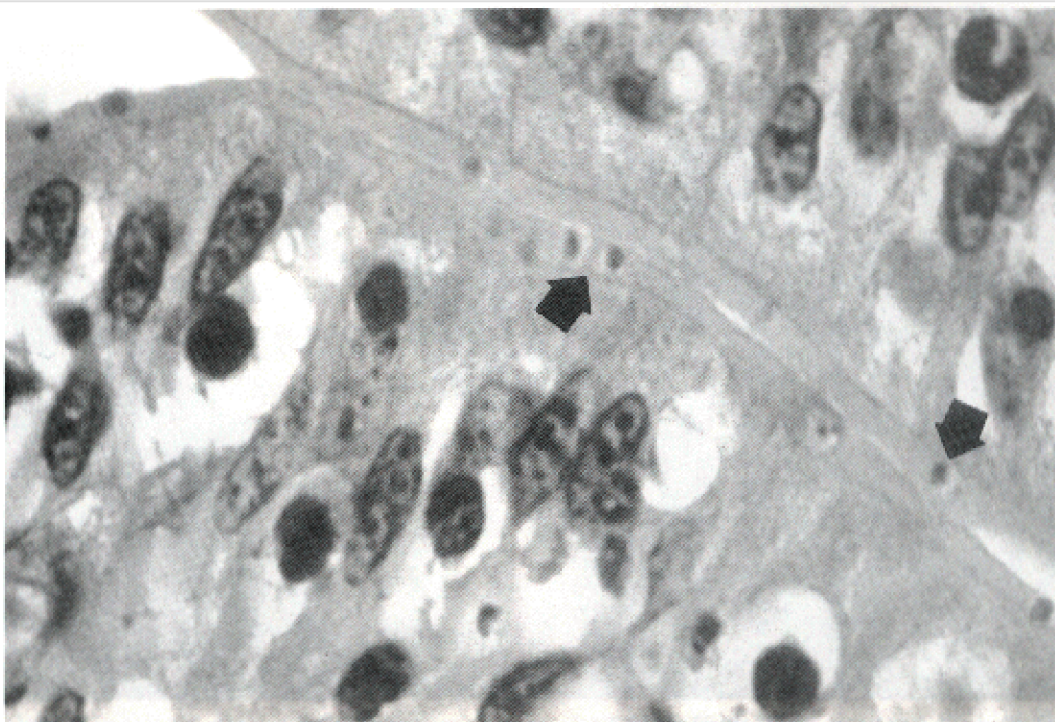


圖一 人類感染隱孢子蟲，糞便抹片經 Modified Ziehl-Neelsen Karbofuchsin 染色，可見卵囊染成紅色，外圍有亮暈 (halo)，大小約  $5 \times 4.5 \mu\text{m}$ 。(台東縣動物防疫所提供)。



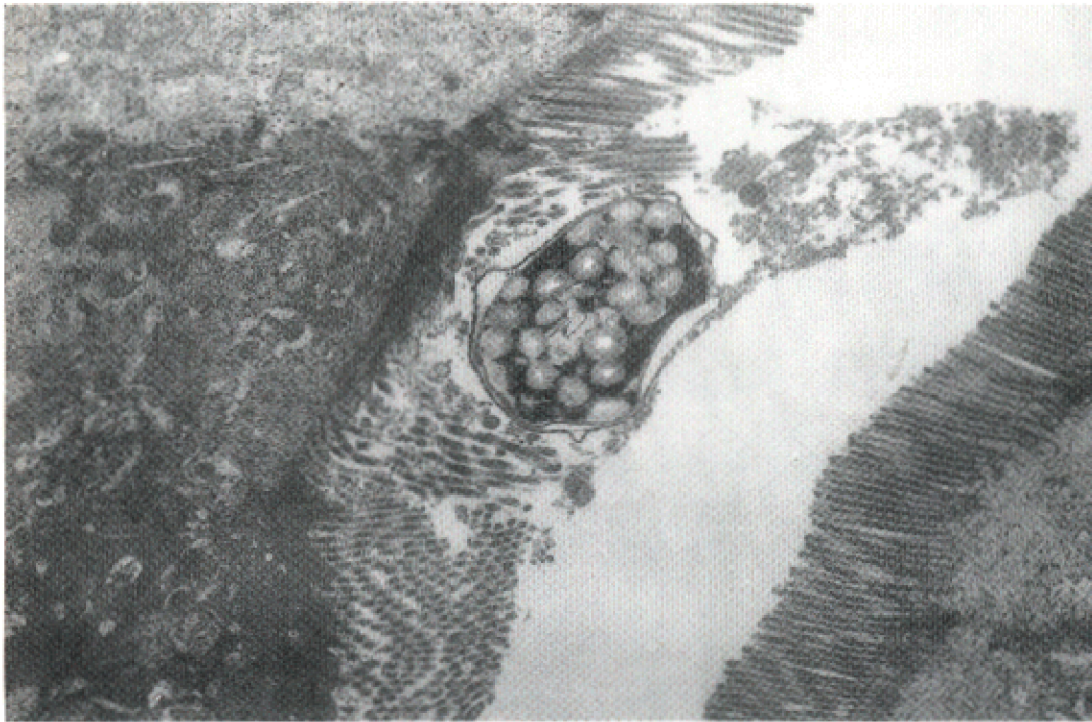


圖二 隱孢子蟲感染豬的迴腸，病變有腺窩增生 (crypt hyperplasia)、絨毛上皮變扁平、立方狀或壞死及部份絨毛萎縮與融合；黏膜層有單核細胞、嗜酸性球及少量嗜中性球浸潤，同時大小約 2-6 $\mu$ m 隱孢子蟲大量寄生在微絨毛及腺窩上皮 (crypt epithelium)。H&E 染色。

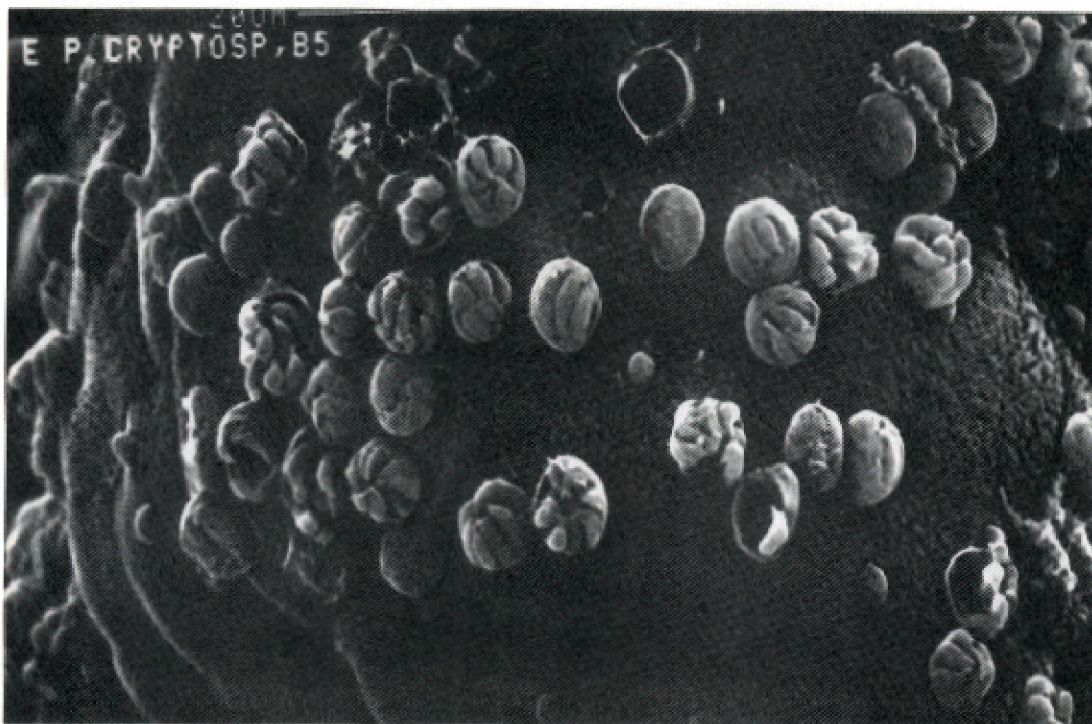


圖三 迴腸黏膜上皮細胞感染隱孢子蟲 (箭頭) 的高倍率相。H&E 染色。





圖五 穿透式電子顯微鏡檢查腸黏膜，一個正在發育中的隱孢子蟲裂殖體 (merozont) 出現在微絨毛中，壓迫附近微絨毛造成斷裂或失去排列完整性。



圖六 掃描式電子顯微鏡檢查腸黏膜，許多不同發育階段的隱孢子蟲體嵌入小腸絨毛，如內含八個裂殖子 (merozoites) 的裂殖體 (merozont)。



表二 糞便中三種常見球蟲綱卵囊之比較

疾病	Cryptosporidiasis	Cyclosporiasis	Isosporiasis
病原	<i>Cryptosporidium parvum</i>	<i>Cyclospora cayetanensis</i>	<i>Isospora belli</i>
直徑	4-6 $\mu$ m	8-10 $\mu$ m	25-30 $\mu$ m
形狀	圓或卵圓形	圓或卵圓形	橢圓形
特徵	排出時已經是成熟卵囊，內有4個弧形sporozoites。	排出的是未成熟的卵囊，只有一個合子，在22-32℃，數天或數週後會分裂成2個sporocysts，其內各有2個弧形sporozoites，這時被吃入才有感染力。	未成熟的卵囊內只有一個sporoblast，它會再分為二個分泌包被，最後成熟的卵囊內有兩個sporocysts，其內各有4個sporozoites。
染色性	抗酸染色陽性；無螢光性，有免疫螢光/ 酵素試驗。	抗酸染色陽性；有螢光性，尚無抗體試驗。	抗酸染色陽性。

## 誌謝

感謝台灣大學醫學系劉宗灝同學、國科會實驗動物繁殖與研究中心梁鍾鼎獸醫師協助校對及台東縣動物防疫所提供人類感染隱孢子蟲的卵囊照片。(圖一為台東縣動物防疫所提供)。

## 參考文獻

- 1.Chen XM, Keithly JS, Paya CV, et al: Cryptosporidiosis. N Engl J Med 2002;346:1723-31.
- 2.Bowman DD: Protozoans. Parasitology for Veterinarians. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 1995:103-5.
- 3.Khan OA (2000). A review of Cryptosporidiosis. Intestinal and liver parasites. <http://www.cdfound.to.it/HTML/khan.htm>
- 4.Lowery CJ, Millar BC, Moore JE, et al: Molecular genotyping of human cryptosporidiosis in Northern Ireland: epidemiological aspects and review.Ir J Med Sci 2001;170:246-50.

- 5.高淑娟，呂完教，黎煥棠等：仔牛隱孢子蟲與輪狀病毒混合感染症。中華民國獸醫病理學會組織病理研討會專輯 1997。  
<http://www.nvri.gov.tw/veter-info/vp/86/html/R-3.htm>
- 6.Chen XM, LaRusso NF: Human intestinal and biliary cryptosporidiosis. *World J Gastroenterol* 1999;5:424-9.
- 7.Diagnosis of parasite disease. CDC. <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/>
- 8.高淑娟，呂完教，劉毓章等：山羊隱孢子蟲感染症。中華民國獸醫病理學會組織病理研討會專輯 1997。  
<http://www.nvri.gov.tw/veter-info/vp/86/html/>
- 9.Frost FJ, Muller T, Craun GF, et al: Serological evidence of endemic waterborne cryptosporidium infections. *Ann Epidemiol* 2002;12:222-7.
- 10.Zulu I, Veitch A, Sianongo S, et al: Albendazole chemotherapy for AIDS-related diarrhoea in Zambia--clinical, parasitological and mucosal responses. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:595-601.
- 11.Bern C, Ortega Y, Checkley W, et al: Epidemiologic differences between cyclosporiasis and cryptosporidiosis in peruvian children. *Emerg Infect Dis* 2002;8:581-5.
- 12.Sreter T, Szell Z, Varga I: Anticryptosporidial prophylactic efficacy of enrofloxacin and paromomycin in chickens. *J Parasitol* 2002;88:209-11.
- 13.Castro-Hermida JA, Gonzalez LY, Freire SF, et al: Efficacy of beta-cyclodextrin against experimental cryptosporidiosis in neonatal lambs. *J Parasitol* 2002;88:185-7.
- 14.Sonea IM, Palmer MV, Akili D, et al: Treatment with neurokinin-1 receptor antagonist reduces severity of inflammatory bowel disease induced by *Cryptosporidium parvum*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:333-40.
- 15.Hunt E, Fu Q, Armstrong MU: Oral bovine serum concentrate improves cryptosporidial enteritis in calves. *Pediatr Res* 2002;51:370-6.
- 16.Mohri H, Fujita H, Asakura Y, et al: Case report: inhalation therapy of paromomycin is effective for respiratory infection and hypoxia by cryptosporidium with AIDS. *Am J Med Sci* 1995;309:60-2.
- 17.劉振軒，朱瑞民，林亞倫：台灣豬腸道隱孢子蟲症。中華民國消化系醫學會雜誌 1985; 2:196-203。
- 18.Tsai SS, Ho LF, Chang CF, et al: Cryptosporidiosis in domestic birds. *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi* 1983;16:307-13.

19.蔡淇欽，湯仁彬，吳克恭：兒童隱孢子症：兩病例報告。台灣醫誌 1988;87:914-80。

20.Hsu BM, Huang C, Hsu CL: Analysis for Giardia cysts and Cryptosporidium oocysts in water samples from small water systems in Taiwan. Parasitol Res 2001;87:163-8.