

Q熱感染

柯文謙 李欣純 莊銀清
成大醫院 內科部感染科

Q熱 (Query fever, Q fever)，在十年前對國內醫界而言，還是種陌生而僅見於教科書的感染症，如今國內已有不少本土病例被診斷出來，算是一種新興的立克次體感染症。因此國內的野生或人工蓄養的哺乳類動物，某些必定是其病原體之自然宿主。隨著周休二日制的實施，國人外出接觸這些病原宿主的機會，勢必大為增加，將可能出現感染 Q 熱的群突發。再者，Q 熱早在數年前被衛生單位，列為通報傳染病。所以在此對這種變化多端的疾病，作些簡介，希望能有助於臨床醫師及相關公衛人員對此病的了解。

John Derrick 在六十年前 (1935) 澳洲昆士蘭一群不明原因的熱病患者的血清和尿液中發現能在天竺鼠引發疾病，卻無法用當時已知培養技術分離特定病原，他稱之為“奇怪熱病”(Q fever)：突發高燒，頭痛及緩脈。後來 MacFarlane-Burnet 和 Cox 不約而同分離出微細的革蘭氏陰性桿菌，是種立克次體。後來為紀念兩位學者，命名為“*Coxiella burnetii*” [1]。這種微生物，只在真核細胞內生長。分類學上與 *C. burnetii* 最接近微生物是 *Legionella* 屬。*C. burnetii* 能在真核細胞酸性空泡 (pH 4.8) 內存活，細胞外遇惡劣環境能以類似孢子的型態存活。外層脂多醣有類似腸

道細菌粗糙與平滑型的抗原變化，phase variation：動物或人體分離出傳染性的菌體，有 phase I 抗原型；經細胞株多代繁殖後的菌體，變為無傳染性的 phase II 抗原型。兩者在 amino acid 和中性醣類，外層抗原性蛋白質，荷電情形，細胞密度和對吞噬細胞吞噬作用的抗拒性，皆不同。

C. burnetii 引起感染的致病機轉，尚未明朗；原因之一，是急性感染屬自癒性疾病，罕有死亡病例接受病理解剖。人體對 *C. burnetii* 免疫反應或臨床表現，與癩瘋桿菌 (*Mycobacterium leprae*) 或利什曼虫 (*Leishmania*) 相仿：急性期反應主要是對 phase II 抗原的抗體製造。抗體 (尤其是 phase I) 存在，能促使多核型白血球或巨噬細胞的吞噬作用，將導致正反兩面影響，*C. burnetii* 的增殖或消滅都是在細胞內進行，但 phase I 較 phase II 菌體不易被吞噬，在細胞內較易繁殖 [2]。急性感染後，雖能引起體液性和細胞性免疫反應，不見得能完全消滅吞噬細胞內的細菌，在受感染的動物“痊癒”後，免疫抑制劑處理後，會引起再發 (reactivation)。急性肺部感染組織切片，除了肺泡內常見 histocytes 的浸潤，其他則類似細菌性肺炎。另外還有血管性病變相關的出血和廣泛壞死變

化。Q 熱肝炎患者之肝穿刺檢體或骨髓炎患者之骨骼切片，可見非特異肉芽腫或甜甜圈狀肉芽腫（doughnut granuloma）。急性病人常有抗平滑肌抗體及磷脂質抗體，但少有臨床病變。Q 熱若發生於免疫不全或人工心臟瓣膜患者，細胞免疫反應缺乏，常變成慢性感染，組織切片見許多菌體；帶有高效價 phase I 和 phase II 抗體（Ig G 和 Ig A），形成大量免疫複合體而引發多種病徵。

C. burnetii 常見於哺乳動物，鳥類或扁蝨（ticks）體內。常見感染源是農場裡的動物（羊，牛），或是家裡養的寵物（貓，狗，兔）等 [3]，在這些動物身上不會引起症狀，但能在尿液，糞便，乳汁中排出菌體。尤其是懷孕哺乳動物，在胎盤或新生動物上帶有可觀之病菌，成為感染禍源；菌體對惡劣環境有耐受力，可在土壤中存活數年；懸浮空氣中的霧化體（aerosols），能飄浮一段距離，感染遠處人們。*C. burnetii* 具高度感染力，天竺鼠吸入一顆菌體即會致病。另外動物乳汁含 *C. burnetii*，飲用未消毒羊乳或羊乳酪，可能罹患此病。另外扁蝨，除可傳染下一代外，經常是動物族群間傳染媒介，藉叮咬皮膚或皮膚接觸其排洩物而散播。人類相互傳播則罕見，發生於輸血，產科醫生，或經性行為感染。群突發的產生，常與職業有關。在研究機構發生的事件，都是發生在曾接觸牛，羊的員工。因此在國內各個有飼養動物的研究單位，特別是以大型的哺乳動物為實驗對象時，應小心防範研究人員感染 Q 熱。

Q 熱感染表現多彩多姿，診斷不

易，多賴血清學檢驗，而且這些報告的出現，與研究者的興趣有關。目前歐洲幾個國家，例如：法國、西班牙、瑞士等，流病情形較清楚，也是因為這些國家有學者專注於 Q 熱研究所致。如西班牙 Basque 郡，社區感染肺炎 60% 是 Q 熱；西班牙南部，不明熱住院病人 30% 患有急性 Q 熱；法國南部心內膜炎 5-8%，由 *C. burnetii* 造成；衛生署預防醫學研究所曾研究台澎地區在民國 80-81 年間，自 579 位不明原因熱病患者中，驗出 48 例（8%）急性 Q 熱個案，以台灣南部個案最多 [4]；民國 83-85 年間，於 601 名疑似 Q 熱感染或不明熱患者，找到 70 名急性 Q 熱病例。在預研所協助下，成大醫院從開院至今，已發現 19 例急性 Q 熱；另外作者與預研所合作，在民國 86 年 6 月至 11 月間，從南部一家地區教學，醫院之住院病人隨機抽樣檢驗血清，在 357 位病人中發現 22（6.2%）位有陽性 Q 熱抗體反應，其中 21 位為近期感染急性 Q 熱，1 位為慢性 Q 熱感染。至於國內動物感染情形，尚未有研究報告。

C. burnetii 雖能培養，雖有感染實驗室人員的危險，細胞培養技術已可在密閉空間進行，已降低散播危險。現在分離 *C. burnetii* 如同分離巨細胞病毒（CMV）容易。可用的組織培養，包括雞胚胎，老鼠胚胎 fibroblast，綠猴腎細胞，扁蝨組織和類似吞噬細胞的腫瘤細胞株 J774 或 P288D1。不過血清學還是最方便，常用的診斷工具，包括補體固定法（CF），間接免疫螢光法

(IFA) 和 ELISA 。 CF 特異性高但缺敏感性，慢性感染患者易出現 “ prozone ” 現象，導致偽陰性。 IFA 兼具特異性及敏感性，祇與少數微生物 (*Bartonella* 屬) 有交叉反應，若 phase II IgG $\geq 1 : 200$ 或 IgM $\geq 1 : 50$ ，表示有近期 *C. burnetii* 感染。診斷慢性 Q 熱須較高的 phase I IgG 效價 ($>1 : 800$) 。通常有病症 2 至 4 週後，血清檢驗即呈陽性。 IgM 可持續 6 至 8 個月。 ELISA 敏感度與 IFA 相似，但缺特異度，操作方式繁瑣，判讀上需要經驗累積，角色待定。就作者所知，目前國內祇有南港預研所可檢驗 *C. burnetii* phase I & II 的 IgG 和 IgM ；如有疑似個案，可透過當地衛生單位，轉送血清檢體至南港預研所檢驗。

曾有一篇群突發的報告指出，急性 Q 熱患者祇有半數出現症狀，病狀明顯需住院者，更是少數 (僅 2 %) [5] 。一般認為多數的感染者沒有症狀或是出現類似感冒情形。急性 Q 熱表現是多樣化的，最重要診斷線索，在於接觸動物之病史。急性 Q 熱表現，世界各地不同，西班牙北部 Basque 郡，最常見肺炎；南部的 Andalusia ，以肝炎為主 [6] 。影響臨床表現的因素，尚不清楚，可能與感染菌株的毒性，感染菌量，或感染方式等有關。潛伏期一般是 2-6 週，突發高燒，畏寒，頭痛，肌肉痠痛，全身倦怠；或是沒有或不明顯的呼吸道症狀，胸部 X 光發現有肺部浸潤；或嚴重到急性呼吸窘迫。胸部 X 光無特異性變化，常看到多處圓形陰影，與病毒， *Mycoplasma pneu-*

moniae 或 *Chlamydia pneumoniae* 肺炎難區分 [7] 。急性 Q 熱肝炎，黃膽臨床不常見，靠血液生化檢查診斷；若接受肝切片，偶見特殊變化—甜甜圈肉芽腫 [8] 。本院對急性 Q 熱的經驗是：好發於原本身體健康的成人，也許近期曾接觸動物，發病多日高燒，畏寒或寒顫，頭痛，也許伴隨呼吸道或腸胃道症狀；除發燒外，無明顯感染病灶。可見相對性心搏過緩，肝酵素指數和 C 反應性蛋白質 (CRP) 升高，白血球數正常。此時應懷疑急性 Q 熱感染。如無用藥禁忌，以四環素類藥物作經驗性療法， 4-5 天後病況開始改善 [9] 。過去認為少有的皮疹，一報告指出 20 % 患者有皮丘疹或癢疹。急性 Q 熱也能波及心臟，引發心包膜炎或心肌炎。另外，也有報告腦膜腦炎，伴隨輕微發燒和腦脊髓液白血球數增加。懷孕中感染 Q 熱，有流產之虞。其他少見表現，包括急性腎炎，溶血性貧血，甲狀腺炎，縱膈腔淋巴腺腫大，胰臟炎，紅斑性結節，副睪炎，睪丸炎，抗利尿激素分泌不當症，橫紋肌溶解，視神經炎及錐體外神經病變等變化。急性期過後，不少病患 (高達 64 %) 持續出現類似慢性疲乏症候群 (chronic fatigue syndrome) 之症狀：倦怠，夜間盜汗，肌肉和關節疼痛，性格改變，失眠，性趣缺乏等，確切原因不明 [10] 。

所有的慢性 Q 熱感染都是緩慢進行，多數病狀在接觸 *C. burnetii* 後數年後才出現。此時細菌不僅被宿主單核白血球及吞噬細胞吞噬至胞漿空泡內，更在細胞內持續存活；最常表現為心內膜炎，佔

60 至 70 %，發生在已有心臟瓣膜病變，接受器官移植或免疫抑制劑，感染 HIV 患者或腫瘤，淋巴瘤或慢性腎衰竭病患等 [11]。臨床病徵缺乏特異性，沒有或反覆輕微發燒；好侵犯已有病變的動脈瓣或二尖瓣，或人工瓣膜，少數發生在過去正常的瓣膜。瓣膜上贅生物不易被心臟超音波發現，血液培養陰性。診斷線索是心臟病患者伴隨不明感染或發炎症狀，偶而有紫斑狀皮疹，腎衰竭，腦中風，不明原因肝脾腫大，或漸進性心衰竭。上述模糊病徵，往往造成診斷延遲，數月或數年後才想到是 Q 熱心內膜炎。

雖然有多種抗生素具抑制立克次體能力，但是無一能殺死立克次體，這些藥品，包括：tetracycline, trimethoprim, rifampin 和 quinolones。目前醫界治療急，慢性 Q 熱感染面臨一些問題。其一，急性 Q 熱不易早期診斷及本身是種自限性疾病，不用藥物也能康復。因此須要設計良好的臨床評估或藥物實驗，才能有正確結果。其二，慢性 Q 熱治療，停藥後易復發，須長期評估。其三，研究抗生素療效，須以動物胚胎或細胞株培養做為藥物感受性實驗，不易進行。臨床上對急，慢性 Q 熱感染，治療目標不同：急性感染，抑菌藥效即可痊癒；慢性感染，靠抑菌藥物只能控制，不能治癒，須藉助殺菌製劑。由細胞培養實驗模式發現：常用藥物如 doxycycline, rifampin 或 fluroquinolones，無殺菌效果，此與 *C. burnetii* 在酸性空泡內，抗生素殺菌藥效減弱有關；將 amantadine, chloroquine 或 NH_4Cl 加入培養

基，提高溶解空泡 pH 值，可強化 doxycycline 殺菌能力 [12]。治療急性 Q 熱首選藥物，仍是四環素類：一般建議 doxycycline 200mg QD，使用 2 至 3 週。若併發腦膜腦炎，可用穿透腦血管屏障的 fluroquinolones。Q 熱肝炎常伴隨免疫反應，血中出現平滑肌自體抗體或抗核抗體，抗生素無法完全解除症狀，短期少量類固醇會有所幫助。雖有多種藥物可用，四環素仍是治療 Q 熱心內膜炎首選藥物。但有報告指出單獨使用 doxycycline 治療失敗。一般建議合併藥物治療，rifampin 加上 doxycycline 或 cotrimoxazole。使用 rifampin 常因與抗凝血藥物的交互作用，無法繼續使用。除藥物外，外科瓣膜置換有其角色，另一未決的問題是治療期間及病癒標準。抗生素治療時間之建議，從一年到終生用藥都有。

避免與受感染動物接觸，是最有效預防方式。醫學研究常使用的實驗動物，羊或貓等，須確定未受 *C. burnetii* 感染，才能送進實驗室，否則會爆發人員感染的群突發 [13]。利用細胞株繁殖 *C. burnetii*，須有防護設備保護工作人員。對家畜注射疫苗雖能降低受孕動物排放的菌量，卻不能完全消除 *C. burnetii*，況且受感染動物多數無症狀，全面家畜疫苗注射，變成不切實際。對受感染高危險人員疫苗注射是另一行之有年的方法，利用 phase I 菌體製成疫苗，促生有效免疫力。在澳洲已使用在屠宰場工人 [14]，及俄羅斯的研究人員。是否將疫苗，推廣至其他高危險職業群，或易感染 Q 熱心

內膜炎的心臟瓣膜疾病患者，有待進一步研究。

參考文獻

1. Raoult D, Marrie TJ: Q fever. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 489-96.
2. Reimer LG: Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 193-8.
3. Aitken ID: Clinical aspects and prevention of Q fever in animals. *Eur J Epidemiol* 1989; 5: 420-4.
4. Chen HL, Chen HY, Wu YC, et al: Q fever in Taiwan. *Chin Med J (Taipei)* 1994; 54: 1-6.
5. Dupuis G, Peitite J, Peter O, et al: An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley. *Internat J Epidemiol* 1987; 16: 282-7.
6. Marrie TJ, Stein A, Janigan D, et al: Route of infection determines the clinical manifestations of acute Q fever. *J Infect Dis* 1996; 173: 484-7.
7. Marrie TJ: *Coxiella burnetii* (Q fever) pneumonia. *Clin Infect Dis* 1995; 21 (suppl 3): S253-64.
8. Westlake P, Price LM, Russell M, et al: The pathology of Q fever hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 357-63.
9. Ko WC, Liu JW, Chuang YC: Acute Q fever—one of the causes of acute febrile illness in Taiwan: report of 7 cases. *J Formos Med Assoc* 1997; 96: 295-7.
10. Marmion BP, Shannon M, Maddocks I, et al: Protracted debility and fatigue after acute Q fever. *Lancet* 1996; 347: 977-8.
11. Brouqui P, Tissot Dupont H, Drancourt M, et al: Chronic Q fever: 92 cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 642-8.
12. Raoult D: Treatment of Q fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1733-6.
13. Perry S, Dennie CJ, Coblenz CL, et al: S. Minimizing the risk of Q fever in the hospital setting. *Can J Infect Control* 1994; 9: 5-8.
14. Ackland JR, Workswick DA, Marmion BP: Vaccine prophylaxis of Q fever: a follow-up study of the efficacy of Q-Vax (CSL) 1985-1990. *Med J Aust* 1994; 160: 704-8.