

原著文章

登革熱病媒蚊防治新技術之文獻探討

林鈺棋、吳智文、劉定萍

衛生署疾病管制局第二組

摘要

登革熱為一遍布於全球熱帶及亞熱帶地區之蟲媒病毒性傳染病，主要藉埃及斑蚊及白線斑蚊等病媒蚊傳播。目前登革熱防治主要以清除孳生源，減少病媒蚊族群的策略來降低疫情發生之風險，惟孳生源清除常常沒有澈底執行，且清除速度跟不上製造速度，故除積極加強落實孳生源清除外，研發疫苗及防治新技術亦為重要的策略。依近年研究顯示，基因改造蚊及昆蟲共生性立克次體具有控制埃及斑蚊族群之潛力，且經小型田野試驗初期成果良好，惟試驗時間短及範圍小，尚無法對其長期防治效果及生態影響進行評估，故於登革熱疫苗上市及新技術成熟運用之前，仍應持續對民眾進行衛教宣導。

關鍵字：登革熱、埃及斑蚊、生物防治、基因改造蚊

前言

登革熱 (Dengue fever) 為目前全球最重要之蟲媒病毒性傳染病，主要藉由埃及斑蚊及白線斑蚊傳播，流行地區遍布全球熱帶及亞熱帶地區國家，約有25億人口 (佔全球人口40%) 具暴露風險，估計全球每年有近5千萬個病例發生[1]。埃及斑蚊常棲息於屋內外，且具間斷吸血的習性，於吸血時受干擾即迅速離開原宿主而找尋新宿主，故扮演傳播登革熱疫情之重要角色[2]。目前臺灣採取之登革熱防治方法 (如孳生源清除及施放食蚊魚等) 皆以減少病媒蚊族群，以降低登革熱發生風險為主要策略，惟因民眾常常無法落實自我管理住家戶內外孳生源，故每年皆有疫情發生，因此，在疫苗未上市前，研發防治新技術亦為重要的一環。

昆蟲不育技術 (Sterile Insect Technique, SIT) 為一種兼具物種專一性及環境友善性之控制昆蟲族群的方法[3]。此技術利用化學、放射線或染色體易位 (Chromosomal Translocations) 等方式處理，使大量野生型雄蟲無法生育，再將這些不育的雄蟲釋放至環境中，可與野生型雄蟲競爭，和野生型雌蟲交配而產

生數量較少或無法生長的子代。倘若將適量不育的雄蟲持續釋放一段時間後，則該昆蟲族群將可能獲得控制甚至根除。此技術已被運用超過50年歷史，並成功地控制一些病媒，包括螺旋蠅（Screwworm fly）[4]及采采蠅（Tsetse fly）[5]等。然而，為降低登革熱及黃熱病感染風險，在1970年代已陸續有相關研究嘗試利用昆蟲不育技術控制埃及斑蚊族群[6]，但最後結果都失敗，可能是因為化學、放射線或染色體易位等方式處理降低雄蚊之交配競爭能力及釋放雄蚊數量不足等因素所造成。

因應昆蟲不育技術運用於埃及斑蚊所面臨的瓶頸，近年來拜分子生物學及基因工程技術之進步，已可改造病媒蚊進行兩項防治策略：族群壓制（Population suppression）及族群取代（Population replacement）。族群壓制的方法，如基因改造蚊利用致死基因昆蟲釋放技術（Release of Insects carrying a Dominant Lethal gene, RIDL），提供近似昆蟲不育技術之防治原理，使昆蟲產下的子代帶有致死基因而導致死亡，以達到防治目的。相較於利用昆蟲不育技術使野生型雌蟲產下無法孵化的卵以達控制族群密度，致死基因昆蟲釋放技術提供後期致死系統（Late-acting dominant lethal genetic systems），使野生型雌蟲產下仍可孵化為幼蟲的卵，待生長至幼蟲後期甚至是形成蛹後才死亡，如此不但幼蟲無法羽化為成蟲，更可與野生型的幼蟲及蛹競爭環境中養分使其生存不易，以減少野生型成蟲之產出率[7]。族群取代的方法則主要將基因改造後無法傳播疾病的昆蟲釋放於野外，此基因改造昆蟲可藉由遺傳方式將基因傳給子代，便可逐漸取代原本主要傳播疾病之昆蟲族群，達到防治目的，如利用昆蟲胞內共生性立克次體 *Wolbachia* spp. 感染埃及斑蚊後，受感染的埃及斑蚊除了對病原具有抵抗力，其雌蚊更可將 *Wolbachia* spp. 傳染給子代，使感染 *Wolbachia* spp. 的埃及斑蚊逐漸取代原本野生型埃及斑蚊族群[7]。此外，亦有研究利用干擾性核醣核酸（RNA Interference, RNAi）技術，於埃及斑蚊體內置入一段反向重複（Inverted-repeat, IR）序列的RNA，使埃及斑蚊對第二型登革病毒（以下簡稱DENV-2）產生抵抗力[8]，同樣具有以族群取代方式進行防治之潛力。本文將針對以基因改造蚊及昆蟲共生性立克次體防治埃及斑蚊之新技術進行簡介及文獻探討。

基因改造蚊（Genetically modified mosquitoes）

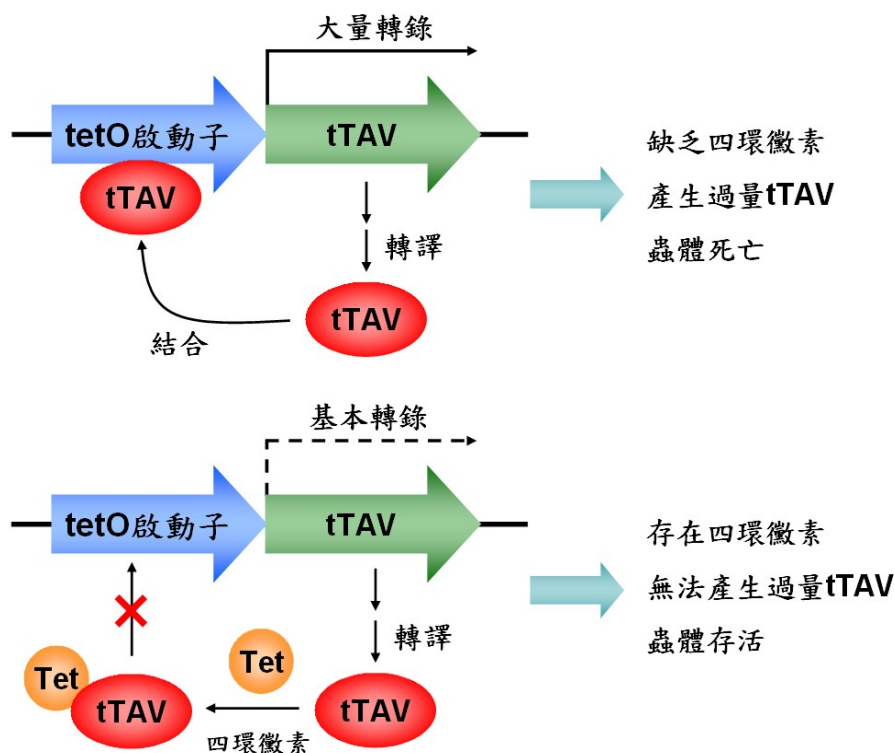
目前英國 Oxitec 公司已利用致死基因昆蟲釋放技術成功開發出包括埃及斑蚊 OX513A、埃及斑蚊 OX3604C 及白線斑蚊 OX3688 等三種品系[9]，均以紅色螢光蛋白作為基因選殖之標誌，其中 OX3604C 及 OX3688 品系在環境缺乏四環黴素情形下，會產生出無法飛行的子代雌蚊，此種雌蚊除無法正常交配、叮咬宿主及傳播疾病外，因為已喪失飛行能力，極易被掠食者捕食或自然死亡，且此後期致死系統亦提供與野生型幼蟲競爭養分以不利其生存之優勢。此外，OX513A（即 LA513A[10]）品系則利用一套 tetO（Tetracycline operator）-tTAV（Tetracycline-repressible transcription activator protein）正回饋致死系統（Positive feedback lethal system）（如圖一）[11]達到防治埃及斑蚊目的，目前發展情形如下：

一、致死原理

埃及斑蚊LA513A品系主要利用tetO啟動子調控下游tTAV基因，過量tTAV累積將導致蟲體死亡。於實驗室環境下將四環黴素餵食LA513A品系之幼蟲時，四環黴素可進入蟲體內與tTAV結合，使其無法結合至tetO啟動子，故無法產生過量tTAV使蟲體致死；一旦將LA513A品系之成蚊釋放至環境中，與野生型埃及斑蚊交配所產下的子代則因環境中缺乏四環黴素，tTAV便會結合至tetO啟動子上而產生tTAV，產生出的tTAV則又可結合至tetO啟動子上以產生更多tTAV，此正回饋系統將產生過量tTAV導致蟲體死亡。此外，Oxitec公司亦利用LA513A品系之雌蚊蛹與雄蚊蛹間大小的差異，將雄蚊蛹分離使其單獨羽化為成蚊，供未來釋放於環境中以控制野生型埃及斑蚊。

二、田野試驗

根據2010年11月11日Science and Development Network網站報導[12]，Oxitec公司利用其開發的埃及斑蚊OX513A（即上述之LA513A）品系，已於2009年在英屬開曼群島（Cayman Islands）之大開曼島（Grand Cayman island）進行釋放試驗，並在2010年11月4日第59屆美國熱帶醫學與衛生學會（American Society of Tropical Medicine and Hygiene, ASTMH）年會上公布初期成果。這是世界上首次於田野中釋放基因改造蚊的試驗。該公司在大開曼島上釋放總計約300萬隻OX513A品系之雄蚊，與當地野生型埃及斑蚊雌蚊交配，產下無四環黴素存在即死亡之幼蟲，利用此方法已於半年內成功地將大開曼島上之野生型埃及斑蚊數量減少近80%，成果顯著，似乎可藉此技術結合其他防治策略以對抗逐年嚴峻之登革熱疫情。



圖一、tetO-tTAV正回饋致死系統 [11]

昆蟲共生性立克次體 (*Wolbachia* spp.)

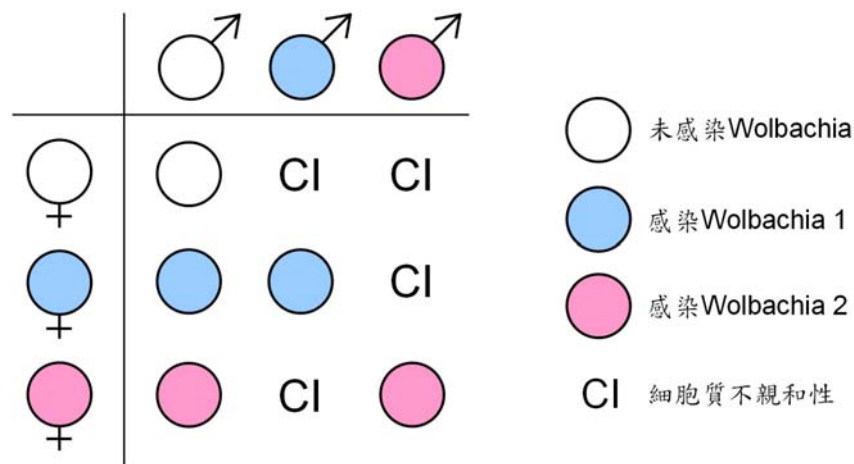
Wolbachia spp.為一群昆蟲胞內共生性立克次體，在多數節肢動物體內均可發現其蹤跡。感染 *Wolbachia* spp.的寄主，將發生包括細胞質不親和性 (Cytoplasmic Incompatibility, CI)、孤雌生殖 (Parthenogenesis) 及生殖雌性化 (Feminization)等生殖方面的改變 [13]。澳洲昆士蘭大學的O' Neill團隊從果蠅 (*Drosophila melanogaster*) 中分離出昆蟲共生性立克次體 *Wolbachia pipientis* (以下簡稱wMelPop)，為使wMelPop能感染埃及斑蚊，該團隊將wMelPop持續繼代培養於埃及斑蚊細胞近3年，成功馴化出可於埃及斑蚊細胞內複製之wMelPop。經純化出wMelPop後，以顯微注射方式感染野生型埃及斑蚊的胚胎細胞，並將成功存活的雌蚊所產下的卵以聚合酶鏈反應 (Polymerase Chain Reaction, PCR) 進行檢測，篩選出成功感染wMelPop的埃及斑蚊 (以下簡稱PGYP1) 雌蚊，可持續感染wMelPop達33代以上[14]。利用wMelPop防治埃及斑蚊將具有以下潛力：

一、減少病媒蚊壽命

大部分藉蚊子傳播之節肢動物媒介病原，皆必須在病媒蚊體內經過一段複製期間，才能藉叮咬宿主將病原傳播，此時期稱外在潛伏期 (Extrinsic Incubation Period, EIP)，時間約1-2週，故若能減少病媒蚊壽命，將可有效降低病媒蚊傳播疾病之風險。依過去研究結果顯示，wMelPop可減少 *Drosophila* 果蠅約一半以上的壽命 [15]，運用此原理，在溫度25°C及相對濕度80%環境下，PGYP1雌蚊壽命可降低至27天，與未感染wMelPop之對照組的61天相比有顯著差異；如於溫度30°C及相對濕度80%環境下試驗，則可使PGYP1雌蚊壽命更降低至25天，亦較未感染wMelPop之對照組43天為低，顯示wMelPop感染可明顯減少埃及斑蚊壽命[14]。

二、造成細胞質不親和性

埃及斑蚊感染wMelPop導致之細胞質不親和性如圖二所示。O' Neill團隊將PGYP1雄蚊與野生型埃及斑蚊雌蚊進行交配，所產下超過2,500顆卵皆無法孵化，即發生細胞質不親和性，此特性將可減少環境中野生型埃及斑蚊雌蚊之比率 [14]；如將PGYP1雌蚊及PGYP1雄蚊進行交配，所產下的卵仍有約75%孵化率，顯示PGYP1雌蚊可避免細胞質不親和性的發生，但由PGYP1雌蚊所產下的子代體內含有高比率之wMelPop，表示wMelPop可藉由母性遺傳，此特性將有助於使wMelPop在野生型埃及斑蚊族群中快速傳播。



圖二、埃及斑蚊感染wMelPop導致細胞質不親和性之示意圖[16]

三、干擾登革病毒感染

依過去研究顯示，感染 *Wolbachia* spp.的 *Drosophila* 果蠅具有對抗RNA病毒的能力 [17]。O' Neill團隊比較PGYP1及野生型埃及斑蚊感染DENV-2的差異，當感染DENV-2的病毒量濃度介於Log5.3-6/mL時，則7天及14天後野生型埃及斑蚊感染DENV-2的比率各達30-100%及48-97% [18]；於相同實驗條件下，PGYP1則無法偵測到DENV-2的存在。此外，藉由免疫螢光染色，可觀察到DENV-2無法感染已受wMelPop感染的PGYP1細胞，顯示wMelPop可干擾登革病毒感染同一埃及斑蚊蟲株，此現象可藉由分析DENV-2在PGYP1細胞內其病毒蛋白合成效率明顯降低獲得驗證，上述情形也可在屈公病毒上得到相似的實驗結果。

四、田野試驗

O' Neill團隊篩擇出與wMelPop物理及遺傳圖譜均相近之 *Wolbachia*（以下簡稱wMel） [19]，並檢測wMel感染埃及斑蚊之效率。該團隊模擬一類似於澳洲昆士蘭北部之環境，進行半田野牢籠（Semi-field cage）試驗 [20]，將感染wMel之埃及斑蚊（以下簡稱MGYP2）與野生型埃及斑蚊數量依65比35之比例進行實驗，結果顯示wMel感染率於初期即快速增加，最快於30天後達到90%以上的感染率，表示wMel可於埃及斑蚊間有效傳播；此外，為測試MGYP2雌蚊對登革病毒之感受性，將MGYP2雌蚊餵食含DENV-2的血液後，於第14天進行檢測，結果顯示MGYP2雌蚊對DENV-2之感受性遠較野生型埃及斑蚊雌蚊低近10,000倍，表示感染wMel之埃及斑蚊將可有效地抑制登革病毒之感染。

依據上述成果，該團隊持續於2011年1月至5月進行開放田野試驗 [21]，選擇澳洲東北方之凱恩斯（Cairns）附近的約凱斯小丘（Yorkeys Knob）及戈登維爾（Gordonvale）進行MGYP2釋放試驗，此田野試驗已由澳洲農藥及動物用藥管理局（Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority, APVMA）核准實施。該團隊每週釋放近10,000-22,000隻MGYP2，連續釋放9-10週後即停止，試驗期間放置誘蚊產卵器，約每2週回收以檢測其內孵化之幼蟲是否為埃及斑蚊及是否攜帶wMel，依此評估wMel之總感染率。結果顯示兩地點於釋放後第2週，埃及斑蚊之wMel感染率均已逾15%，並於停止釋放MGYP2後第5週，兩地點埃及斑蚊之wMel感染率均達90%以上，顯示wMel可有效地感染澳洲之野生型埃及斑蚊，並可於釋放後3-4個月達到穩定之wMel高感染率，表示此方法將具有大範圍控制登革病毒傳播之潛力，該團隊表示將持續進行以此策略控制登革熱疫情之效率評估。

討論

儘管賽諾菲安萬特（Sanofi-Aventis）公司研發的活性減毒四價登革熱疫苗已於2010年在澳洲及馬來西亞進行第三期臨床試驗，惟何時上市，仍無法預期。為長期控制登革熱病媒蚊，已有科學家研發包括基因改造蚊及昆蟲共生性立克次體等控制埃及斑蚊之新技術，且初期試驗結果良好，對登革熱防治而言無疑是曙光初現。依O' Neill團隊的初步成果，雖已成功將wMel感染澳洲野生型埃及斑蚊，使其抵抗登革病毒感染，且可藉遺傳方式感染子代，以持續提供wMel感染的埃及斑蚊，對登革熱疫情控制深具潛力，惟目前仍未見此技術對於環境及生態安全性影響之評估，如感染wMel的埃及斑蚊是否成為其他未知病原之宿主及對生態環境之衝擊。此外，

Oxitec公司雖聲稱基因改造蚊已在大開曼島獲得初步顯著的埃及斑蚊防治成果，惟該試驗時間太短及缺乏公開性，且未見對生態影響之評估，畢竟釋放的品系為基因改造蚊，非一般以放射線處理之不育蚊種，其轉殖基因可能藉基因漂流(Gene shift)轉移至其他蚊種，此情形將難以監控，一旦對環境造成嚴重負面影響或發生族群取代等始料未及之生態衝擊，不但將面臨無法挽回的局面，嚴重者甚至可能產生新的公共衛生及醫療等問題。

近期馬來西亞醫學研究院於2011年1月26日宣佈，已在2010年12月21日釋放約6,000隻Oxitec公司生產之基因改造雄蚊於彭亨州(Pahang state)一個無人居住之森林地區進行田野試驗 [22]，這是全世界第二個於野外釋放基因改造蚊的國家，該單位表示此試驗之目的為監測該蚊種之飛行範圍及生存率而非減少當地埃及斑蚊族群。然而，即使此試驗已由該國生物安全部核准通過，並表示釋放之基因改造蚊已於2011年1月初以殺蟲劑全部殺死，仍引起許多國內外專家、學者及環保團體之質疑及抗議，顯示以大開曼島不透明化之田野試驗為借鏡，進行基因改造蚊釋放之安全性評估及行動應更加公開及透明化。

此外，大開曼島位於加勒比海，為一面積僅約200平方公里的島嶼，周邊不但無其他鄰近陸地，其面積甚至比臺北市(約270平方公里)為小，故如藉此技術運用於人口密集且區域為大的都市中，未必可得到相近的成效。臺灣過去也有在小區域內防治埃及斑蚊成功的例子，曾於1989-1996年在面積約6.8平方公里的屏東縣小琉球島上實施埃及斑蚊綜合防治策略，結合食蚊魚施放於儲水設備、於菜園蓄水設備內使用殺幼蟲劑、改善家庭儲水設施、增加飲水供應及拆除廢棄或閒置之容器與輪胎等措施，可將小琉球島之登革熱病媒蚊布氏指數從1989年的53.9大幅降低至1996年的1.2，埃及斑蚊比率亦從1988年近65%減少至1996年的0-22% [23]。即使臺灣過去已在小琉球上獲得良好的埃及斑蚊防治成果及經驗，迄今仍未見仿效類似防治方法運用於臺南市及高雄市等登革熱高風險都市之研究成果，顯示即使成功的埃及斑蚊防治措施運用於不同地點，其成效可能仍具有差異。

依登革熱分子流行病學研究結果顯示，每年臺灣本土登革熱疫情皆由境外移入病例攜帶登革病毒入境所引起，待疫情結束後往往無法再偵測到該病毒之蹤跡，顯示登革熱目前仍非臺灣本土性傳染病 [24]，惟埃及斑蚊已根深嘉義縣布袋鎮以南之地區，使臺灣南部地區發生登革熱疫情之風險大增。未來倘若欲利用基因改造蚊及昆蟲共生性立克次體等新技術防治埃及斑蚊，除應重視該等新技術之性價比外，民眾的接受度及所涉及之法律層面亦應納入考量，且其潛在風險不可小覷，於實施前須謹慎評估對生態環境所帶來的影響。因此，於登革熱疫苗上市及防治新技術成熟運用之前，惟有持續對民眾進行衛教宣導，並澈底清除孳生源方為防治登革熱根本之道。

參考資料

1. WHO. 2009. Dengue and dengue haemorrhagic fever. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>.
2. Gubler DJ. The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. Arch Med Res 2002;33:330-42.

3. Thomas DD, Donnelly CA, Wood RJ, et al. Insect population control using a dominant, repressible, lethal genetic system. *Science* 2000;287:2474-6.
4. Gould F, Magori K, Y H. Genetic strategies for controlling mosquito-borne diseases. *American Scientist* 2006;94:238-46.
5. Vreysen MJ, Saleh KM, Ali MY, et al. *Glossina austeni* (Diptera: Glossinidae) eradicated on the island of Unguja, Zanzibar, using the sterile insect technique. *J Econ Entomol* 2000;93:123-35.
6. Benedict MQ, Robinson AS. The first releases of transgenic mosquitoes: an argument for the sterile insect technique. *Trends Parasitol* 2003;19:349-55.
7. Gould F, Magori K, YX H. Genetic strategies for controlling mosquito-borne diseases. *Am Sci* 2006;94:238-46.
8. Franz AW, Sanchez-Vargas I, Adelman ZN, et al. Engineering RNA interference-based resistance to dengue virus type 2 in genetically modified *Aedes aegypti*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:4198-203.
9. Oxitec. Products. Available at: <http://www.oxitec.com/our-products/>.
10. Phuc HK, Andreasen MH, Burton RS, et al. Late-acting dominant lethal genetic systems and mosquito control. *BMC Biol* 2007;5:11.
11. Gong P, Epton MJ, Fu G, et al. A dominant lethal genetic system for autocidal control of the Mediterranean fruitfly. *Nat Biotechnol* 2005;23:453-6.
12. Science and Development Network. News. Available at: <http://www.scidev.net/en/news/gm-mosquito-wild-release-takes-campaigners-by-surprise.html>.
13. Klasson L, Westberg J, Sapountzis P, et al. The mosaic genome structure of the *Wolbachia* wRi strain infecting *Drosophila simulans*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:5725-30.
14. McMeniman CJ, Lane RV, Cass BN, et al. Stable introduction of a life-shortening *Wolbachia* infection into the mosquito *Aedes aegypti*. *Science* 2009;323:141-4.
15. McGraw EA, Merritt DJ, Droller JN, et al. *Wolbachia* density and virulence attenuation after transfer into a novel host. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:2918-23.
16. Werren JH. Biology of *Wolbachia*. *Annu Rev Entomol* 1997;42:587-609.
17. Hedges LM, Brownlie JC, O'Neill SL, et al. *Wolbachia* and virus protection in insects. *Science* 2008;322:702.
18. Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Jeffery JA, et al. A *Wolbachia* symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with dengue, Chikungunya, and Plasmodium. *Cell* 2009;139:1268-78.
19. Riegler M, Sidhu M, Miller WJ, et al. Evidence for a global *Wolbachia* replacement in *Drosophila melanogaster*. *Curr Biol* 2005;15:1428-33.
20. Walker T, Johnson PH, Moreira LA, et al. The wMel *Wolbachia* strain blocks dengue and invades caged *Aedes aegypti* populations. *Nature* 2011;476:450-3.
21. Hoffmann AA, Montgomery BL, Popovici J, et al. Successful establishment of *Wolbachia* in *Aedes* populations to suppress dengue transmission. *Nature* 2011;476:454-7.
22. Science and Development Network. News. Available at: <http://www.scidev.net/en/news/>

malaysia-follows-caymans-with-surprise-gm-mosquito-trial.html.

23. Wang CH, Chang NT, Wu HH, et al. Integrated control of the dengue vector *Aedes aegypti* in Liu-Chiu village, Ping-Tung County, Taiwan. *J Am Mosq Control Assoc* 2000;16:93-9.
24. Huang JH, Liao TL, Chang SF, et al. Laboratory-based dengue surveillance in Taiwan, 2005: a molecular epidemiologic study. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:903-9.

疫調快報

2012年1月南區某醫院百日咳群聚事件調查

鄧玉燕¹、林慧真¹、紀錦昇¹、林建生¹、邱鴻英¹、李永盛¹

衛生署疾病管制局第四分局

摘要

百日咳是經由飛沫傳播的呼吸道疾病，過去在無疫苗時期百日咳具有高發生率與致死率，由於台灣常規疫苗接種率高，2008-2011年百日咳確定個案，3成以上為小於1歲以下無免疫力嬰兒，常見感染源為家中照顧者或較年長之兄姐傳染所致。2012年1月南區某醫院通報1例2個月大百日咳確定病例，為追蹤感染源乃針對該院新生兒病房曾照護之醫護人員進行採檢，經檢出1例醫護人員為無症狀帶菌者，且進一步調查發現，個案與2011年12月該院通報1例3個月大百日咳確定個案，於新生兒照護病房曾同住一室，為南區多年來首例出現之醫院新生兒病房百日咳群聚案件，所幸於衛生局及該院積極努力進行相關防治措施後，並未造成疫情擴大及社區感染。

關鍵字：百日咳群聚、院內感染、減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗 (Tdap)

事件緣起

2012年1月12日南區某醫院通報一名兩個月大早產兒王童為疑似百日咳感染，於2011年12月16日從該院新生兒病房(NBC)出院，2011年12月29日因咳嗽等症狀再度入院，醫師診斷疑似百日咳，分局為釐清感染源分別採集同住家人4名及NBC曾照護醫護人員10名檢體送驗，其中1名無症狀護士郭員鼻咽拭子百日咳細菌培養陽性，研判確定個案，另經查該院於2011年12月19日通報百日咳確定個案趙童住院時，曾與案一處於同病室2日，郭員亦曾照護該案，懷疑該院有百日咳群聚事件，故分局及衛生局立即介入調查。

事件調查

一、背景介紹

該院為南區區域級醫院，該院設有 NBC 共 24 床、小兒加護病房(PICU)共 12 床，其護理人員分別各有 12 人、16 人，NBC 主要專收治 0-3 個月大嬰兒，NBC 分三區，每區病房之床與床的間距 1 公尺，護理人員採三班制且分區照護，醫護人員平時工作時皆著工作服、佩戴外科口罩，兩單位僅 3 人於 2011 年 8 月曾施打「減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗」(Tdap)疫苗。

二、疫情說明

(一) 指標個案 2 個月大王童，為 27 週早產兒，無先天或其他潛在疾病。

1. 個案於該院 2011 年 10 月 11 日出生後當日住小兒加護病房(PICU)，10 月 29 日轉入 NBC，於 12 月 16 日出院回家，個案出院後主要照顧者為案父母，鮮少外出，尚未接種過五合一疫苗。個案於 12 月 26 日出現咳嗽並呼吸有雜聲但無發燒，12 月 29 日出現嘴唇發紺及昏迷不醒情形，緊急送至該院急診就醫並入住 PICU 治療。醫師於 2012 年 1 月 12 日疑似百日咳通報後轉入 PICU 單獨病室並給予 Zithromax 5 天服用，1 月 18 日轉至 NBC，1 月 21 日出院。
2. 1 月 12 日採集鼻咽拭子檢體，檢驗結果為百日咳 PCR 陽性、培養陰性。針對家中同住接觸者 4 人鼻咽拭子採檢培養皆為陰性，4 人於 1 月 18 日投與預防用藥 Azithromycin 5 天。而個案兩次住院的醫護接觸者共 30 人，除 NBC 1 名護士於 2011 年 12 月底曾出現咳嗽症狀，其他醫護人員無疑似症狀。採檢潛伏期內 NBC 醫護接觸者 10 人鼻咽拭子檢體，經評估後針對潛伏期及可傳染期內曾照護醫護人員 30 人，於 1 月 18 日起開始投予 Azithromycin 預防用藥，接觸者檢查結果僅 NBC 護士郭員(案二無臨床症狀)培養陽性，其餘 9 人皆為陰性。另於 PICU 同病室之接觸者，同住嬰兒 2 人(1 人因癌症死亡、另 1 人因本身內科疾病於 PICU 時呼吸器使用)，該院醫師評估後幼兒未投與預防用藥。

(二) 個案二 24 歲女性 NBC 護士郭員(接觸者轉陽個案)，未曾接種過「減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗」(Tdap)。

1. 曾於 2011 年 12 月 15 日-19 日期間於 NBC 曾照護百日咳陽性確診個案趙童，於指標個案王童住院期間亦曾照護 4 天(12 月 6 日、12 日-14 日)，近期並無呼吸道症狀，於王童擴大採檢鼻咽拭子百日咳培養陽性。
2. NBC 醫護接觸者共 12 人於 2012 年 1 月 22 日皆已完成預防性用藥；同住室友 2 人，1 人為 ICU 護士，於 1 月 31 日該院已投予預防性用藥。另 1 人為內科病房護士(與個案不同班別接觸時間少)，該醫院評估後未給予預防性投藥。依採檢日(1 月 19 日)往前推算 21 天曾照護幼兒共 28 人；經該院 2 月 1 日進行健康追蹤，其中 1 名幼兒 1 月 20 日曾出現輕微咳嗽，於醫院回診就醫服用咳嗽藥水後已好轉，另 27 名幼兒無疑似症狀，後經該院評估於 2 月 2 日-4 日針對郭員曾照護幼兒全面進行預防性投藥並進行健康監測。個案同住家人 8 人，由於案二平日主要住醫院宿舍，經評估後家人不投予預防用藥，由衛生局進行健康監測。

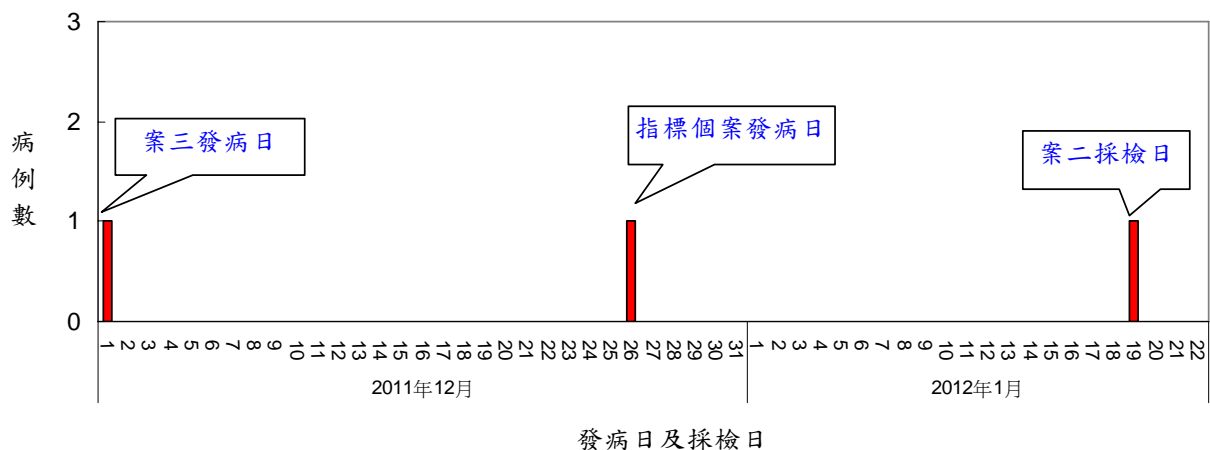
(三) 個案三趙童為 3 個月幼兒，尚未施打五合一疫苗，罹患先天性巨結腸症，時常進出醫院治療。

1. 個案於 2011 年 12 月 1 日出現咳嗽，12 月 12 日咳嗽有痰、鼻塞至診所就醫，12 月 15 日因咳嗽嚴重且出現嘔吐情形轉至該院就醫並入住 NBC 治療，12 月 19 日出現陣發性咳嗽，醫師懷疑百日咳感染通報，當日服用紅黴素並入住單獨新生兒病房隔離，12 月 22 日症狀改善出院並改服用 zithromax 治療。
2. 12 月 19 日相關檢體採檢，12 月 22 日鼻咽拭子 PCR 陽性、12 月 29 日培養陽性。密切接觸者為同住家人及親友 共 10 人，經查案父母及兄姐曾於 12 月出現咳嗽症狀，兄姐皆分別已完成 4 劑、3 劑三合一疫苗接種；12 月 22 日針對主要密切接觸者 4 人進行採檢並完成 10 位接觸者投予預防性用藥，12 月 30 日接觸者 4 人檢驗結果皆培養陰性。經查 NBC 曾照護個案醫護人員共 19 人，經院方評估醫護人員平時照護病患時皆有配戴外科口罩，未投與預防用藥，採健康監測追蹤至 2012 年 1 月 12 日，皆無人出現疑似症狀，該院提供同病室幼兒接觸者共 7 人(未包含王姓指標個案)，經評估後未投與預防用藥，經健康監測追蹤至 1 月 9 日亦無出現疑似症狀。指標個案王童通報後進一步疫調發現趙童住院時曾與指標個案王童於 2011 年 12 月 15 日及 16 日為同室且住斜對床。

三、感染源推測

指標個案王童發病日 2011 年 12 月 26 日，推算潛伏期 2011 年 12 月 6 日-20 日，個案 12 月 16 日才自該院 NBC 出院返家，可能感染源來自 NBC 或家中的照護人員，而家人於個案發病前無人出現疑似症狀且檢驗結果皆為陰性，在醫院接觸者中有趙童(12 月 15 日及 16 日同病室)及護士郭員(接觸時間:12 月 6 日、12 日-14 日)，但因郭員為無症狀者(採檢日:2012 年 1 月 19 日)，實難推估其百日咳帶菌時間，因此推測其 3 人之可能感染途徑有二種：

1. 趙童(社區感染)於 NBC 住院時同時傳給王童及郭員(可能性較大)。
2. 3 人皆為社區感染所致。



圖一、病例流行趨勢圖

依據文獻記載無症狀帶原者比有症狀帶原者，傳染給他人機會較低，造成群聚的機會很小，而3人中王童細菌培養陰性，僅郭員及趙童培養百日咳桿菌，又根據疾病管制局昆陽實驗室分析目前台灣社區流行的百日咳菌株PFGE均為同一型，故暫時不建議以PFGE釐清其相關，故本群聚事件判定僅以流行病學調查研判病例彼此相關性，未有細菌學上證據。

四、相關防治作為

於指標個案通報時，衛生局進行相關疫情調查後，為了解疫情是否持續擴大，第四分局同仁及衛生局至該院新生兒照護病房及小兒加護病房進行疫情調查，除與相關醫療照護工作人員溝通了解疫情可能擴大途徑外，並進一步評估接觸者防治作為及相關感控制措施是否落實，針對指標個案2011年12月16日住院時曾照護醫護工作人員進行採檢(10名)，並由該院感染科醫師評估後給予預防性投藥(Azithromycine) 30名，另於郭姓個案確診後再次進行第二波的接觸者防治作為，以採檢日當發病日推算其可傳染期內曾照護幼兒共28人，該院針對28名幼兒家長進行電話追蹤，內容包含健康監測和衛教外，並安排回診投予預防用藥，本事件接觸者經醫師評估後共完成73人預防性用藥包括(同住密切接觸者14人、照護醫護人員30人、同住宿舍室友1人及曾照護幼兒28人)，且相關密切接觸者110人(含個案家人、醫療照護人員及幼兒)進行健康監測至最後一次暴露後3週。

因醫護人員為百日咳高危險暴露族群，經過本次事件該院積極進行兩場次醫護人員疫苗施打說明會，由該院自行籌措疫苗費用以兒科系醫護人員列為第一優先免費施打對象，於3月13日完成小兒照護相關單位(合作月子中心)醫療人員，接受一劑Tdap疫苗接種，而該院兒科系醫護人員Tdap施打率也由去年6%提昇至83.3%。

建議與討論

百日咳的致病菌為*Bordetella pertussis*，為一革蘭氏陰性、嗜氧性桿菌，藉由飛沫傳播造成感染。百日咳感染的潛伏期約為9至10日，最長達20日。臨床症狀為咳嗽持續至少兩週，且伴隨陣發性咳嗽、吸入性哮聲或咳嗽後嘔吐等，在咳嗽症狀未出現之前即具有高度傳染性，之後傳染力逐漸降低，約3週之後縱使病人仍有持續痙攣性咳嗽或哮喘，但已不再具有傳染性[1]；在1940年代百日咳疫苗未問世前，百日咳是全球兒童盛行的感染症。自然感染後產生的抵抗力可以存在長久的時間，但無法持續終身免疫。隨著百日咳疫苗的接種，百日咳病例在台灣急劇地下降，然而，百日咳疫苗效力只能維持3至5年，在接種10年後可能不足以保護接種者免於百日咳感染，2005年迄今，國內百日咳確定病例均以6個月以下未完成3劑基礎劑之嬰幼兒所佔比率最高(約佔40%以上)，近年來澳洲及美國等先進國家之青少年百日咳個案的比率有上升趨勢疫情，在國內亦有類似情形。

百日咳為國內第三類法定傳染病，須於1週內通報，於接獲疑似個案通報後，除施行必要之隔離、治療、消毒與採檢外，須加強接觸者及感染源之調查，追查早期、非典型、遺漏等各式疑似咳嗽病例，並透過適當之預防性投藥，避免易感族群受到感染，或降低不幸發病後的疾病嚴重度，同時應對接觸者實施健康監視，以掌握後續出現的新病例，及時防治[1-2]。

由於小於6個月的嬰幼兒是感染百日咳產生相關併發症如肺炎、死亡的高危險族群，他們主要的感染源為親密照顧者或是共同密切生活者[3]，近年來，國外文獻已陸續報導於新生兒照護單位的百日咳群聚事件，本篇為國內首次報導於新生兒病房百日咳群聚事件，本群聚事件依疫調推測指標個案及案二之可能感染源為案三，兩人與案三之接觸於新生兒照護單位發病時間的卡它期內，由於案三當時並未有適當隔離與治療，因此相關醫療單位照護百日咳疑似個案，最重要的是應要早期懷疑、給予治療外，應確實落實執行感染控制防護措施，不僅可避免群聚事件發生，亦可節省醫療資源，使病患獲得最大保障。

依據國外文獻報導，醫護人員可能接觸的對象與人數都較為複雜，因此感染百日咳的風險較其他族群高了 1.7 倍[4]，顯見推動醫護人員施打百日咳疫苗必要性及重要性，雖然在此次群聚中，雖推測醫療人員並未非主要的感染源傳播者，顯示醫療人員未有適當保護力時於照護百日咳個案時亦有得到感染之風險甚至進一步將病原菌傳給其所照護之嬰幼兒(高危險族群)，我國傳染病防治諮詢委員會－預防接種組於 100 年建議對於保姆及產後照顧機構之照護人員，為預防該等人員感染百日咳傳染新生兒，建議未曾接種百日咳疫苗的育齡婦女及產後護理機構的醫護人員，應接種一劑 Tdap 疫苗，但僅是建議無強制性。而之前未曾接種 Tdap 之產婦，則建議於產後離開醫院前完成接種，以保護幼兒，本次群聚事件中，院方積極面對並全額補助疫苗費用提供兒科系醫護人員施打，於施打前由感染科醫師向人員宣導，因此該院兒科系醫護人員 Tdap 施打完成率也由去年 6% 提昇至成 8 成以上，因此醫療行政管理者對於疫苗接種政策的支持及藉由教育宣導提昇接種對象對於疫苗的認同，為推動醫療機構醫護人員接種疫苗最重要的因素之一，另未來可考慮將醫療院所兒科系單位醫護人員百日咳疫苗施打納入院感查核規劃，強化政策推動，落實醫護人員百日咳疫苗施打。

參考文獻

1. 行政院衛生署傳染病防治工作手冊。2010 年 9 月。網址：<http://www.cdc.gov.tw>。
2. 行政院衛生署防疫檢體採檢手冊第五版。2012 年 6 月。網址：<http://www.cdc.gov.tw>。
3. Hewlett EL, Edwards KM. Clinical practice. Pertussis--not just for kids. *N Engl J Med* 2005;352(12):1215-22.
4. Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-17):1-37.

創刊日期：1984 年 12 月 15 日

出版機關：行政院衛生署疾病管制局

地 址：台北市中正區林森南路 6 號

電 話：(02) 2395-9825

文獻引用：[Author].[Article title].*Taiwan Epidemiol Bull* 2012;28:[inclusive page numbers].

發行人：張峰義

總編輯：吳怡君

執行編輯：吳麗琴、劉繡蘭

網 址：<http://teb.cdc.gov.tw/>