

## 一個再浮現的傳染病：鉤端螺旋體病（Leptospirosis）

### 摘 要

鉤端螺旋體病是世界上最普遍的人畜共通傳染病之一，但過去卻常被忽略而不受重視，直到近年來出現了新症狀而再浮現於傳染病的舞臺。本病是一種經由黏膜、皮膚傷口等直接或間接接觸鉤端螺旋體病原菌而感染，在動物感染鉤端螺旋體後，常會造成腎臟慢性感染，並經由尿液大量排菌，而人類則可經由被病原菌污染的水、土壤及食物感染。本病的表現是多樣化且複雜，可從不明顯的病徵到高死亡率的嚴重多器官衰竭複雜的病徵，但大部份是不顯性感染為主。通常急性或嚴重病例以黃疸、出血、血紅素尿、眼炎和肝腎徵候群等較顯著；慢性或輕症者則以腎的病變為主，由急性腎炎轉變而成間質性腎炎。然而本病卻可藉由實驗室的診斷方法來確診，並在感染的早期以青黴素類和四環素類的抗生素加以治療，本病是很容易痊癒。至於本病的預防，由於本菌菌株血清型的多樣化，必須針對當地的流行病學調查，以了解本土流行的菌株血清型種類，並發展出本土菌株血清型的疫苗來預防本病之發生。

### 前 言

近數十年來，由於生態改變與農業發展、人類行為及人口學的改變、國際間旅遊及貿易頻繁、科技技術及工業的發展、微生物的適應及改變、公共衛生措施的瓦解及設施的缺乏，造成了一些新的或過去已知傳染病的興起與流行<sup>(6)</sup>。這種「新興及再浮現傳染病」的新概念是由美國疾病管制中心(CDC)於 1988 年代所提出，意指過去廿年來新出現的傳染病、以前曾發生的疫病又出現新症狀、過去只在某些地區出現的疾病現身於未出現過的地區，或過去曾經出現過但少引人注意，似乎在消聲匿跡一段期間後又

再度流行的傳染病<sup>(4)</sup>。

衛生署疾病管制局於 2000 年 3 月已正式將鉤端螺旋體病列為新興及再浮現傳染病監視通報系統中，並委託台大獸醫系潘銘正教授為專案檢驗監測計畫的主持人<sup>(6)</sup>；國內本病的發生自 1988 年 1 月至 2002 年 12 月，通報病例共計 1,632 名，其中確定病例共計 57 名<sup>(5)</sup>，本病已漸為國人所矚目。

### 本病背景

鉤端螺旋體病是世界上最普及的細菌傳染病，可感染人和動物<sup>(46)</sup>，亦是世界上最普遍的人畜共通傳染病<sup>(35,43)</sup>，目前被歸為再浮現傳染病之一。本病是由一種名為鉤端螺旋體 (*Leptospira*) 的細菌所引起<sup>(24)</sup>，據悉目前已有 180 以上不同種類的動物可被本菌感染<sup>(32)</sup>。本菌引起的疾病，以德人 Weil 氏於 1886 年發表的人類的 Weil's 病之臨床症狀報告為最早，但直到 1915 年由 Inada 及 Ido 自患有出血性黃疸的日本煤礦工及德國戰壕士兵，分離出本菌，爾後再由 Noguchi 命名為 *Leptospira icterohaemorrhagiae*<sup>(18,32)</sup>。本病常造成動物的不顯性感染；在人的感染上，則常呈現類似感冒之輕微症狀，因此本病的發生在各國曾一度被忽略；然而由於近幾年來本病的再流行和越趨複雜化，才又驅使世人對本病的再重視。

### 流行病學

鉤端螺旋體病的分佈是屬世界性，特別是在熱帶地區，尤其是拉丁美洲和東南亞的國家<sup>(20,37,47)</sup>。本病的流行病學主要是反應在發病動物（偶發宿主）和慢性感染保菌動物（保菌宿主）間的生態關係<sup>(33)</sup>。然而有時某些動物卻很難適切分類為偶發宿主或保菌宿主，全賴該宿主是感染上何種血清型的鉤端螺旋體；例如豬感染上 pomona 血清型的鉤端螺旋體，則這感染豬隻在鉤端螺旋體感染的角色可視為同時扮演偶發宿主及保菌宿主。以下即為最常見的致病性血清型所對應的保菌宿主：*icterohaemorrhagiae*、*ballum*—鼠；*canicola*—犬；*bratislava*、*pomona*—豬，*hardjo*、*pomona*—

牛；grippotyphosa—浣熊、麝香鼠<sup>(21)</sup>。當偶發宿主接觸到保菌動物或發病動物的感染源（如尿液）則可形成感染，且通常造成地區性的感染，然而若有大洪水發生的條件因素，往往更會造成本病的大流行。最顯明的例子即是發生在 1995 尼加拉瓜的一場猛烈降雨及大洪水後，造成本病的大流行，爆發的最初還被視為一種神秘疾病。幾乎任何一種野生動物均具有本病的帶菌能力，然而由於鼠類可能具有終身保菌的能力，使其在本病的流行病學上佔有極重要的角色。依各國國情的不同，引發各國人民感染本病的來源動物是有所差異性；舉例來說，造成美國國民感染本病的主要來源依序是：犬 > 家畜 > 鼠類 > 野生動物哺乳動物<sup>(52)</sup>。

鉤端螺旋體病係屬於分佈於全世界的傳染病，然而本病的發生卻以熱帶或亞熱帶的國家為主。Faine (1994) 將本病定義成三種流行病學模式：模式一是溫帶地區的感染模式，其感染來源通常來自直接接觸飼養的牛和豬；模式二則代表熱帶多溼地區的感染模式，其感染的來源動物與感染的致病血清型呈現相對的多元化；模式三則代表都市地區以 rodent-borne 的感染模式，其發生與鼠類活動於都市的生態改變有密切的關聯<sup>(27)</sup>。

本病發生在 1975 年的南韓，曾出現一種新的臨床癥候群，其特徵呈現發熱、嚴重頭痛、肌痛、瘀癍、咳血、呼吸困難、出血性肺炎等臨床症狀，這種以肺出血熱為主的癥候群曾一度被認為是一種新疾病的興起<sup>(34)</sup>。另發生於 1995 尼加拉瓜的大流行，亦是屬於這種肺出血熱為主的癥候群。本病在近年來曾造成多個國家的流行，以 1999 年為例，在中國有超過 500,000 個病例發生、巴西有 28,360 個病例發生、印度有大約 2,000 個病例被報告，另於 2000 年的泰國，在一場大洪水之後發生了本病的大爆發，這次的大流行共造成超過 5,000 人的感染，以及超過 180 人的死亡<sup>(33)</sup>。

本病常見之血清型及其感染宿主如下：人—*icterohaemorrhagiae*、*canicola*、*bratislava*、*grippotyphosa*、*tarassovi*、*hebdomadis*；犬—*canicola*、*icterohaemorrhagiae*、*pomona*、*grippotyphosa*、*bratislava*；豬—*bratislava*、*pomona*、*tarrasovi*；牛—*hardjo*、*pomona*、*grippotyphosa*；馬—*bratislava*、

*pomona*、*grippotyphosa*；羊— *hardjo*、*pomona*。至於就台灣地區而言，本病的流行病學調查資料並不多，最早的文獻記載始於 1968 美國海軍第二醫學研究所 Fresh 等針對台灣地區 8,362 人作本病血清抗體調查，其結果顯示以 *icterohaemorrhagiae*、*canicola* 為主要的感染血清型<sup>(26)</sup>；另在動物方面的調查，最早始於 Young 等在 1964 年針對台灣地區 501 頭豬進行本病血清流行病調查，發現有 9.7% 的陽性率，主要感染的血清型為 *icterohaemorrhagiae*<sup>(51)</sup>。

近年來由於潘銘正研究室大力投入本病的研究，相關的調查報告相繼出爐，依其針對醫院及獸醫、畜牧相關人員抽樣調查，結果顯示目前台灣的人鉤端螺旋體感染血清型以 *shermani* 為主，其次為 *bratislava*、*tarassovi*，若以取樣別來分，得知獸醫師的抗体陽性率為 63.3% 顯著高於健康檢查受檢者 46% 的抗体陽性率<sup>(3,13)</sup>，在公共衛生上是值的重視的。在動物方面，該研究室 1997 對台灣的大型養豬場 659 頭研究調查發現，豬鉤端螺旋體抗體陽性率為 76%，其感染豬隻中有 74% 為 *shermani*，其次為 *bratislava*；在犬鉤端螺旋體流行病學方面，該研究室對某狼犬育訓中心所做的研究，感染的血清型亦是以 *shermani* 為主<sup>(7,13)</sup>。其中呈現的結果以犬隻感染的型態變化最大，與過去所調查之盛行血清型以 *canicola*、*icterohaemorrhagiae* 為主的情況有很大的差異，其間消長的關係推測是因預防注射而改變了流行感染的型態，其變化在國外也有相同的結果。

## 分 類

本菌分類上隸屬於螺旋體目 (*Spirochaetales*)，該目共分二科，末端有鉤狀者稱鉤端螺旋體科 (*Leptospiraceae*)；末端沒有鉤狀者為螺旋體科 (*Spirochaetaceae*)。鉤端螺旋體科只有一屬，即鉤端螺旋體屬<sup>(8)</sup>。目前 Leptospira Molecular Genetics Server (2002) 將本菌分為 17 個基因種

(genospecies)<sup>(38)</sup>，其中包括未定名暫用編號者<sup>(22)</sup>。具病原性者有 *L.interrogans*、*L.kirschneri*、*L.noguchii*、*L.alexanderi*、*L.santarosai*、*L.borgpetersenii*、*L.inadai*、*L.weilii*、*L.fainii*等 9 種；營腐生無病原性者有 *L.bifexa*、*L.meyeri*、*L.wolbachii*等 3 種。另有 *Turneria parva*、*Leptonema illini*等已編入它屬，亦無病原性。所有基因種皆可用血清學方法來細分，以血清型 (serovar) 為分類的基本單位，目前已知病原性鉤端螺旋體共約 270 種血清型，分別配屬於上述的基因種內；或隸屬於舊制分類法的 25 個血清群 (serogroup)<sup>(12)</sup>。因此就現在的鉤端螺旋體分類學而言，以 *Leptospira icterohaemorrhagiae* 為例，其正確名稱應該在基因種名之後加上血清型名，即為 *Leptospira interrogans serovar icterohaemorrhagiae*；*L.shermani* 應該是 *L.santarosai serovar shermani*<sup>(16,36)</sup>。

### 病原特徵與特性

本菌名為 *leptospira*，其中 *lepto* 代表纖細，*spira* 代表螺旋狀，正代表本菌係一細桿狀、緊密纏繞之螺旋形、兩端呈鉤狀的一種細菌<sup>(8,14)</sup>。本菌長約 5~15 $\mu\text{m}$ ，寬約為 0.1~0.2 $\mu\text{m}$ ，由一 3~5 層的外膜包裹著扭轉成螺旋狀的原漿柱 (protoplasmic cylinder) 結構，此原漿柱由外而內依次為 peptidoglycan 的細胞壁、細胞膜、細胞質及其內各胞器所構成。另一不尋常的特徵 (如圖一)，即其具兩條內鞭毛【周邊細胞質鞭毛 (periplasmic flagella)】，位於外膜和細胞壁之間，每一條鞭毛分別嵌於原漿柱兩端的次末稍點，延著螺旋狀的原漿柱在中點相遇，使本菌產生特殊螺旋行進的運動性。本菌纖細且不易染色，因此以暗視野顯微鏡觀察效果最佳，鏡下可見其極具代表的「問號」鉤狀末端<sup>(45)</sup>。

本菌好溫暖多濕的環境，尤其是偏好微鹼的條件，對熱敏感，對一般的消毒藥劑抗性力弱。本菌的培養需求簡單但非常特殊，不同於其他細菌，固體培養基上幾乎不發育，液體及半固體培養基較適合，上述兩者除無蛋

白 (protein-free) 合成培養基外，通常加入 10% 或以下的兔血清或牛血清蛋白，但最重要的是要加入長鏈 (碳數為 15 或以上者) 脂肪酸為其碳和能源，因其無法利用單體來合成脂肪酸；另外必須添加維生素B<sub>1</sub>、B<sub>12</sub>，並加入丙酮酸可促進生長，然後在微氧和 28~30°C 的狀態下培養。目前普遍使用的液體培養基有Korthof's、EMJH、Stuart等；半固體培養基有Fletcher，在半固體培養基中，菌體通常會集中在液面下半公分處，形成圓盤狀區域，特稱為Dinger's帶<sup>(14)</sup>。

### 致病機序

本病之致病機序至今尚未完全瞭解，不過主要包括三大方面：1.本菌直接的侵害 (direct bacterial invasion) 2.非特異的因子 (non-specific factor) 3.免疫反應 (immunologic reaction)<sup>(23)</sup>。

鉤端螺旋體可藉由皮膚上的傷口或穿過黏膜侵入宿主<sup>(35)</sup>，在其循環系統繁殖數天後即進入感染第一期鉤端螺旋體菌血期 (Leptospiemic phase)，待血清中已可檢查出抗體時，病原菌即消失於末梢血管而進入各內臟器官，進入了感染第二期鉤端螺旋體菌尿期 / 免疫期 (Leptosiruric/immune phase)；此期因本菌對感染動物之腎臟有特殊的親合性，所以抗體在血清出現後，病原菌便進入腎間質組織，而後聚集在腎小管，演變成慢性病程，可間歇性的隨尿排尿達數月至數年之久<sup>(11)</sup>。

本菌侵入宿主體內後會引發廣泛性的血管內皮損害，導致黏膜、皮膚、肺臟、腎臟、肝臟等其它器官的出血，另本菌對肝臟、腎臟的所造成的損害，其主要原因是緣於本菌直接的侵害<sup>(39)</sup>。另外本菌造成宿主的傷害亦可能與其本身帶有的毒素有關<sup>(26)</sup>，目前數篇有關鉤端螺旋體的毒素的研究已被發表出來，其中有些毒素是某些血清型所特有，其餘則是一般的鉤端螺旋體都持有。舉例來說，有些血清型如*pomona*會分泌溶血素 (hemolysin)，這種溶血素是一種特異性鞘磷脂酶 (sphingo-myeliinase-specific

phospholipase)，其作用具動物物種特異性；可作用在牛的紅血球，但不能作用在人的紅血球上。其原因可能在於不同物種的紅血球細胞膜結構成份磷脂有其差異性；當 *pomona* 分泌的溶血素與牛的紅血球作用後，會導致細胞膜形成破洞，進而使之崩解而造成溶血，反之人的紅血球因細胞膜結構成份的不同而有其抗性<sup>(21)</sup>。另病原菌的外膜蛋白（outer membran proteins; OMPs）之成份很可能是導致宿主間質性腎炎的主因，在 Yang CW, Wu MS, Pan MJ (2000,2001,2002) 的研究報告指出 *L.shermani* 的 OMPs 萃取液，其 LipL32 可活化細胞培養之鼠厚上行枝腎小管細胞的 NFκB 路徑（nuclear factor kappa B activation pathway），進而使其下游 iNOS、MCP-1、TNF-α 基因表現，造成細胞的傷害及一連串的免疫反應，最終引發間質性腎炎<sup>(48,49,50)</sup>。其它方面的研究也顯示本菌對於組織培養的細胞具有細胞毒性；在生體外試驗中顯示 *L.interrogans* 之毒性醣脂蛋白（glycol-lipoprotein；GLP）對於纖維母細胞（fibroblast）具有損害性，其原因可能由於是這種毒性 GLP 會插入纖維母細胞之細胞膜，進而造成細胞的漏損<sup>(21)</sup>。由於血管內皮的傷害進一步引發血管內凝血、補體反應、以及形成漏出液，造成低血容量血、高黏質血、瀰漫性血管內凝血（DIC）。綜合以上諸多的非特異因子呈現出本病多重系統的傷害結果<sup>(39)</sup>。

本病感染後的早期（4~7 天）產生 IgM 抗體，而 IgG 緊跟其後。這些凝集抗體具有調理本菌的功能，並再藉由網狀內皮系統來清除這些於血流中已調理過的有機體；另外清除組織中之鉤端螺旋體的角色，則是由細胞性免疫來扮演。宿主在產生免疫反應後雖然有助於本身的康復，然而卻有可能形成過敏反應而造成腦膜炎和葡萄膜炎等其它的病變<sup>(39)</sup>。

## 臨床症狀

本病可感染多種動物，大部份（包括人）呈不顯性感染，其臨床表現可從不明顯的症狀到高死亡率的嚴重多器官衰竭（發生在人身上的肝腎衰

竭稱之 Weil's syndrome) 複雜的病徵<sup>(13)</sup>。至於病情的嚴重程度則與感染細菌數，菌株的致病力及宿主本身的免疫力有關<sup>(1)</sup>。通常急性或嚴重病例以黃疸、出血、血紅素尿、眼炎和肝腎徵候群等較顯著；慢性或輕症者則以腎的病變為主，由急性腎炎轉變而成間質性腎炎<sup>(14)</sup>。

人鉤端螺旋體病臨床上主要可分為無黃膽型和黃膽型，其中90%的鉤端螺旋體病例屬無黃膽型，5~10%的病例屬黃膽型<sup>(52)</sup>。本病在感染初期，會有小腿肚疼痛的特殊症狀，臨床表現多樣化及複雜，年長者或本身有肝腎疾病者的死亡率可達20%<sup>(6)</sup>。無黃膽型的鉤端螺旋體病，其症狀可呈現發燒、頭痛、腹痛、肌痛、嘔吐、眼結膜充血等較為輕微的症狀，到腎衰竭、出血性肺炎、毒性心肌炎、腦膜炎等較嚴重的臨床症狀，另無菌性腦膜炎和葡萄膜炎之臨床症狀則通常病發於無黃膽型的第二期。至於黃膽型的鉤端螺旋體病，又名 Weil's syndrome，主要呈現黃膽、出血、腎衰竭、心肌炎等臨床症狀或合併多器官的嚴重出血及衰竭之複雜病徵<sup>(32)</sup>。另懷孕中的婦女罹患本病，易造成流產或胎死腹中<sup>(4)</sup>。

牛鉤端螺旋體病在牛引起的症狀依血清型之不同和病程之急性或慢性而有所不同，慢性除流產外，幾乎少有可見的症狀；亞急性病例則出現食慾廢絕及反芻中止，排出粉紅色或內含血凝塊乳液，以及泌乳量急劇下降或完全停止，最後出現黃疸，但很少有死亡病例報告；急性型之症狀主要有突發性發燒、精神沉鬱、下痢、嚴重的黃疸、排出褐色尿液，其尿中含大量血紅素及白蛋白，常見流產症狀而成為一種地方流行病，死亡率高，大約在症狀出現後一星期內即會死亡<sup>(11)</sup>。另外本病在罹患率與死亡率上，小牛皆較成牛高，小牛臨床上可見發燒、食欲不振及呼吸困難等；至於黃膽、血紅素尿、貧血及流死產是感染 *L.pomona* 的主徵；*L.hardjo* 感染很少引起黃膽、血紅素尿及貧血。至於綿羊和山羊臨床症狀類似牛<sup>(10)</sup>。豬是本菌最普遍的帶菌動物，且少見有臨床症狀，豬感染 *L.pomona* 後，其臨床通常呈現不顯著的症狀，其體溫會有短暫上升（通常維持1~3天而容



易被忽略), 及輕微的眼結膜炎等易被忽視的症狀, 偶爾在急性病例會有黃疸、血紅素尿及痙攣等症狀, 懷孕母豬感染則會引起流產、死產或產下衰弱而不能存活的仔豬。至於豬感染*L.canicola*則呈現各種程度不同之徵候, 可由尿液排菌及引起不易察覺的輕微症狀, 另外較急性的病例則呈現體溫上升、體質虛弱、食慾消失、眼結膜炎, 及導致流死產等繁殖障礙; 感染*L.icterohaemorrhagie*之一般症狀大致相同, 但常併有黃疸、癱瘓等症狀, 死亡率亦較高<sup>(11)</sup>。

馬感染本病則以週期性眼葡萄膜炎及流產最常發生。全身性感染, 其產生似牛症狀, 但少見<sup>(10)</sup>。

本病可造成全齡犬的感染, 亦無性別差異, 潛伏期為 4~12 天<sup>(10)</sup>。其臨床症狀依其感染型式不同而有變化, 其甚急性感染可見發燒、嗜眠、嘔吐及脫水, 後續可能繼發休克、出血而死亡。至於急性感染常呈現發燒、嘔吐、厭食、黏膜鬱血併發出血點和出血斑、腹部疼痛、脫水、劇渴、飲水量增加, 但排尿減少或無尿, 到出現口腔潰瘍等尿毒症狀, 以及開始有便秘症, 接著排軟便, 到排出血便, 以及黃膽和前葡萄膜炎等症狀。病犬在感染發病後的 2~3 星期內會漸漸恢復正常, 但廣泛性的傷害會造成黃疸和慢性肝炎。本病的病例則大多數屬於慢性型感染, 其臨床症狀包括發熱、不可逆性的腎臟和肝臟傷害, 導致慢性腎衰竭和肝衰竭的發生。另外犬隻倘若感染的是*L.icterohaemorrhagie*可引起急性肝炎, 若感染的是*L.grippotryphosa*, 則會造成慢性活動性肝炎<sup>(9)</sup>。感染本病的犬隻, 其尿液則會排出本菌達 2~6 個月之久, 可供為感染的來源<sup>(29)</sup>。至於貓感染本病通常不會出現任何具有特徵性徵候。

## 病理變化

人之剖檢病變包括全身性的黃疸, 多器官的出血、肝脾腫大、腎腫大, 腎皮質呈現蒼白, 而其髓質則見充血, 以及肺水腫等, 鏡下可見肝小葉中

心局部壞死，伴隨炎症細胞浸潤，以及肝索細解離，庫氏細胞(kupffer cells)增生，其細胞內可見被吞噬的紅血球；在本菌侵入腎臟的早期可見腎小球膈細胞增生(mesangial proliferation)以及多核球的浸潤；在急性腎衰竭病例可見腎小管上皮細胞腫脹及壞死，另外近端腎小管上皮的變性是常見的，至於遠端腎小管則要視病情進展而定，基底膜的崩解亦是備受矚目，至於間質性腎炎的病例可見單核球浸潤於腎間質中<sup>(25)</sup>。另在流產或死產的病例，則可見胎盤炎的病理變化<sup>(42)</sup>。

牛之剖檢病變，依感染之嚴重程度而異，包括全身性的黃疸、血紅素尿、脾臟腫大，腎臟常有鬱血帶及斑點狀出血，肝臟腫大有小的壞死病灶。鏡下可見腎小管腎炎、腎小管上皮細胞腫脹、管內含大量的細胞圓柱，腎小管周圍有單核球浸潤；肝臟病變可見壞死區，膽管周圍有大量細胞浸潤<sup>(11)</sup>。然而感染*L.hardjo*的病例，病變主要侷限於腎臟<sup>(10)</sup>。至於綿羊與山羊則和牛相仿<sup>(11)</sup>。

豬之剖檢病變常見黃疸（尤其是感染*L.icterohaemorrhagie*的豬），肺臟、腎臟、小腸有瘀斑出血，但主要病變一般僅限於腎臟，在其表面或切面可見大小不等的小灰色病變，常被急性鬱血帶所圍繞，有些病變會突出表面。鏡檢病變主要發生在腎小管、絲球體和間質間隙等組織，並呈現炎症反應及變性，灰白色病灶主要是以單核球為主的炎症細胞浸潤所引發，另外在腎小管管腔內可見壞死脫落的上皮細胞及大量的炎症細胞，並在鍍銀染色的切片中，通常可見到黑色似絲狀構造的菌體、單一或呈團塊狀聚集在管腔內。至於肝的鏡檢病變可見呈廣泛性的肝細胞變性至壞死不同程度的變化<sup>(11)</sup>。

馬的病變大致和前述之各種病變一樣，在急性病例則有全身性黃疸，斑點狀出血及眼結膜炎；但最常見的病變是再發性虹膜睫狀體炎，又名周期性眼炎<sup>(11)</sup>。

犬之病變在急性病例可見肝、腎腫大，內臟器官出血，亦伴隨急性尿

毒症狀。在慢性病例，肝臟或腎臟可見灰白色病灶或條紋。在急性病例的切片呈現尿毒症變化，包括急性間質性腎炎和肝炎<sup>(10)</sup>；其腎小管可見上皮細胞變性，管腔中有脫落的壞死上皮細胞及大量的病原體<sup>(10,36)</sup>。在慢性病例的切片，可見慢性間質性腎炎及慢性活動性肝炎<sup>(10)</sup>，亦可見腎纖維化之病理變化，切片下呈現絲球體內之鮑氏囊增厚，塞滿被膜空隙而使被膜和絲球體叢之間完全失去空隙<sup>(11)</sup>。

## 診 斷

雖然本病的臨床可做為感染本病嫌疑之診斷的參考，然而要確診本病，必須藉由一些實驗室的方法，這是必要的。這些診斷的檢測方法如下<sup>(39)</sup>：

1. 顯微鏡檢查—檢體可採暗視野法、革蘭氏染色法、鍍銀染色、螢光抗體直接染色法檢查，其中只有螢光抗體直接染色法具專一性。
2. 培養—取患者菌血期的血液或菌尿期的尿液、或腦脊髓液做培養（細菌培養、組織培養，以及動物接種），來分離出本菌。
3. 血清學檢查—所有的血清學檢查，只要其配對血清中之重複樣品檢體力價超過四倍或更高就可確診感染了本病，或其中所篩檢的病例之血清 IgM Elisa 或 Lepto dipstick 陽性加上 MAT 單次血清抗體力價  $\geq 400\times$ ，可視為確定病例<sup>(19)</sup>。

(1) IgM Elisa：只具屬專一性。

(2) Macroscopic slide agglutination test：大約要在感染後7天，才能測的出陽性結果。

(3) Lepto dipstick：簡便，但不具基因種專一性。

(4) Microscopic agglutination test (MAT)：大約要在感染後7天，才能測的出陽性結果，具血清型專一性。其中單次血清抗體力價  $\geq 400\times$  可視為可能病例，另兩次血清抗體試驗（時間間隔兩週以上）抗體力價有四倍以上差距可視為確定病例<sup>(5)</sup>。

#### 4. 核酸探針

- (1) 直接雜交：不靈敏，但具專一性。
- (2) PCR：靈敏，具專一性。

### 治 療

本病的治療除對症療法外，抗生素的投予是必須的<sup>〔31〕</sup>。雖然本病的療程要不要投予抗生素至今仍備受爭議，然而在感染的早期投予抗生素通常是有效的，尤其戲劇化的效果可表現在急性感染的治療，另常被建議投予的抗生素有青黴素類和四環素類，而四環素類中的doxycycline亦常被用於本病預防<sup>〔2,30〕</sup>。

### 結 論

本病雖為世界各地重要的人畜共通傳染病之一，然而常被臺灣的臨床獸醫師們所忽略，甚至連獸醫師都不重視本病所造成的危害<sup>〔3〕</sup>。單就針對「獸醫」本身的健康狀況及工作環境而言，本病是「獸醫」暴露的人畜共通傳染病中重要的疾病，亦是獸醫師工作環境中潛在的重要危險因子<sup>〔16〕</sup>。近年來由於肺臟出血熱型鉤端螺旋體病的相繼流行，以及本病與人類急性腎炎的關聯性越趨明顯，致使各界對於本病的研究無不相繼投入。目前的研究已完成了*L.interrogans serovarr icterohaemorrhagiae*之DNA序列，對於本病的瞭解和防治進入另一新的階段。臺灣因位於溫暖潮濕之地、且臨近之中國大陸、越南、韓國、泰國等地區皆有本病存在的困擾<sup>〔15〕</sup>，然而目前預防注射的運用於中國大陸、越南等地區，對於本病的問題已有明顯的驟效<sup>〔42〕</sup>；另外在動物的預防注射方面，尤其是犬隻所施行的*L.icterohaemorrhagiae*、*L.canicola*預防注射，對於犬隻本病的防治上，亦呈現明顯的成效<sup>〔40,41〕</sup>。在蘇曉嵐（2000）的研究中，其利用經濟評估之成本效果、成本效用、成本效益法評估於農牧業從業人員施打疫苗策略之

可行性，其結論建議衛生相關單位於此病之防治上，施行高危險群（如農民、畜牧業者、軍人、獸醫以及屠宰場工作人員和肉販等）之預防注射<sup>(15)</sup>。未來若能發展出本土血清型的鉤端螺旋體病疫苗，來施與高危險人員、動物之預防注射，以期預防本病之發生。

撰稿者：林光宏

農委會動植物防疫檢疫局基隆分局

### 參考文獻

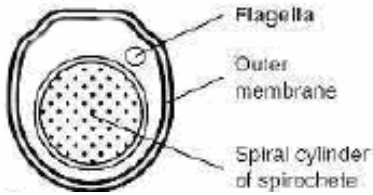
1. 王聖予、李麗俐、楊志元、吳秀玲、周馨馥、李建和：鉤端螺旋體。最新醫用微生物學。藝軒 1999；416-421，。
2. 李麗俐、楊志元、汪蕙蘭：鉤端螺旋體症。MIMS 醫用微生物學。藝軒 2000；375-380。
3. 林朝雄：人鉤端螺旋體症血清流行病學調查-暨血液透析病患抗心磷脂抗體血清流行病學調查。國立臺灣大學獸醫學研究所碩士論文 1998。
4. 徐弘治：孕婦大意不得：鉤端螺旋體病重現。  
<http://www.baby-mother.com.tw>。嬰兒與母親第 294 期 2001。
5. 疾病管制局：鉤端螺旋體病。臨床症狀，診斷及治療指引。疾病管制局 2003。
6. 疾病管制局：新興及再浮現傳染病。Available online：  
<http://www.cdc.gov.tw/ch/cdpc/ShowPublication.ASP?RecRecNo=1017>。  
Accessed 3/4/2003。
7. 高雅敏：臺灣地區豬與軍犬鉤端螺旋體症的血清流行病學調查。國立臺灣大學獸醫學研究所碩士論文 1997。
8. 翁仲男等：螺旋體菌。獸醫學要覽：11. 獸醫細菌學。中華民國獸醫學會 1993；5：85-97。
9. 劉振軒：鉤端螺旋體病。犬疾病診斷與防治。行政院農業委員會動植物防疫檢疫局 2001；10：57-60，2001。
10. 劉振軒，邱慧英，張文發，林滄龍：鉤端螺旋體病。乙類動物傳染病之簡介。臺灣養豬科學研究所 1999；34-39。
11. 劉榮標：鉤端螺旋體。獸醫微生物學。藝軒 1984；22：437-453。
12. 潘銘正：人畜共通感染症－鉤端螺旋體病。生物醫學報導 2001；6：28-30。
13. 潘銘正：台灣鉤端螺旋體病的回顧。中國人獸共患病雜誌 2002；

- 18(1):102-104。
- 14.蕭終融等：鉤端螺旋體病。獸醫臨床細菌學檢驗手冊。臺灣養豬科學研究所 1994；82-86。
  - 15.蘇曉嵐：鉤端螺旋體疫苗接種之成本效果分析。國立臺灣大學流行病學研究所博士論文 1999。
  - 16.羅佳慧：動物醫療院所獸醫之健康狀況及工作環境研究。國立台北醫學院公共衛生學研究所碩士論文 1998。
  - 17.A. M. Emmerson,P. M. Hawkey,S. H. Gillespie. Leptospirosis. Principles and Practice of Clinical Bacteriology. Wiley 1997.
  - 18.Alfred S.Evans,Philip S. Brachman. Leptospirosis. Bacterial Infections of Humans.Plenum medical book 1991；17：367-393.
  - 19.Center for Disease Control.Leptospirosis and unexplained acute febrile illness among athletes participating in triathlons-Illinois and Wisconsin,1998. JAMA 1998；280 (17)：1474-1475.
  - 20.Center for Disease Control. Leptospirosis.Available online：  
[http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/leptospirosis\\_g.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/leptospirosis_g.htm).  
Accessed 3/4/2003.
  - 21.Carole Bolin,Corrie Brown. Leptospirosis.Emerging Disease of Animals. ASM Press. 2000；9：185-200.
  - 22.DJ Brenner, AF Kaufmann, KR Sulzer, AG Steigerwalt, FC Rogers, RS Weyant. Further determination of DNA relatedness between serogroups and serovars in the family Leptospiraceae with a proposal for *Leptospira alexanderi* sp. nov. and four new *Leptospira* genomospecies. Int J Syst Bacteriol 1999；49 Pt 2:839-58.
  - 23.D. J. Weatherall,J. G. Ledingham,D. A. Warrell. Leptospirosis. Textbook of Medicine. Oxford Medical Publication 1996；98-703.
  - 24.Donald B. Hudson. leptospirosis of domestic animals. Available online：  
<http://www.ianr.unl.edu/pubs/animaldisease/g417.htm>-. Accessed 3/5/2003.
  - 25.Emanuel Rubin, John L.Farber, J. B. Leptospirosis. Pathology. Lippincott&Philadelphia 1988；351-352.
  - 26.Erinst L.Biberstein,Yuan Chung Zee. Leptospira. Review of Veterinary Microbiology. Blachwell Scientific Publications 1990；32：237-242.
  - 27.Faine S. Leptospira and Leptospirosis. CRC Press,Boca Raton,FL 1994.
  - 28.Fresh JW, Tsai C, Lai C, Chang C. Leptospirosis in man and rodents on Taiwan. Am J Trop Med Hyg 1968；17: 760-768.
  - 29.G.R.Carter,M.M.Chengappa. Spirochetes. Essentials of Veterinary

- Bacteriology and Mycology. Lea&Febiger 1991 ; 27 : 217-223.
- 30.J.Claude Bennett,Fred Plum. Leptospirosis. CECIL Textbook of Medicine. Saunders 1996 ; 1720-21.
- 31.John D. Bonagura. Leptospirosis. Kirk's Current Veterinary Therapy XIII. Saunders 2000 ; 308-310.
- 32.John G. Burtlett,Sherwood L. Gorbuch, Neil R. Blacklowl. Leptospirosis. Infectious Diseases. Sauders 1998 ; 1580-89.
- 33.Joseph M.Vinetz, Leptospirosis. Current Opin in infect Dis.Lippincott Williams&Wilkin 2001 ; 14 : 527-538 .
- 34.Joung Soon Kim. Emerging and Re-emerging Diseases in Korea. [http : //www.hscer. washington.edu/em\\_inf/korea/korea1.html](http://www.hscer.washington.edu/em_inf/korea/korea1.html) -. Date presented : 1/31/2000.
- 35.Judith Green-Mckenzie. Leptospirosis. eMedicine Joural.Volume2, No8, August 14 2001.
- 36.K.V.F. Jubb, Nigel palmer, Petere Kennedy,Nigel Palmer. Leptospirosis. Pathology of Domestic Animals 1985 ; 142-149.
- 37.Ko A.I.,Galvao M.,Ribeiro C.M.,Johnson W.D.,Riley L.W. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. Salvador Leptospirosis Study Group. Lancet 1999 ; 354 ( 9181 ) ,820-825.
- 38.Leptospira Molecular Genetics Server. Leptospirosis. <http://www.pasteur.fr/recherche/Leptospira/Leptospira.html>Leptospira.html. Last Updated : 5/7/2002.
- 39.M. A. Muthusethupathi.Leptospirosis-Is there a need for concern ? . Available online : [http : // www.caving. org.uk/wdic/madras2000](http://www.caving.org.uk/wdic/madras2000). Accessed 3/5/2003.
- 40.P. L. McDonough. Leptospirosis in Dogs - Current Status. [http : //www.ivis.org/advances/advances/Infect\\_Dis\\_Carmich/mcdonough/chapter\\_frm.asp?LA=1](http://www.ivis.org/advances/advances/Infect_Dis_Carmich/mcdonough/chapter_frm.asp?LA=1). Last Updated: 7/19/2001.
- 41.Pamela A. Davol. Canine Leptospirosis : Current Issues on Infection and Vaccination. Available online : <http://www.labbies.com/lepto.htm>. Accessed 3/5/2003.
- 42.Paul D.Hoepricia,M. Colin Jordan,Allan R.Ronaldid. Leptospirosis. Infectious Disease. J.B. Lippincott 1994 ; 65 : 619-625.
- 43.Paul N. Levett. Leptospirosis. Clinical Microbiology Reviews 2001 ; Vol. 14, No. 2 : 296-326.
- 44.Plank R,Dean D. Overview of the epidemiology, microbiology, and

- pathogenesis of *Leptospira* spp. in humans. *Microbes Infect* 2000 ; 2(10):1265-76.
45. Russell C. Johnson. *Leptospira*. Available online : <http://gsbs.utmb.edu/microbook/toc.htm>. Accessed 3/3/2003.
46. The weils disease information center. Leptospirosis. <http://www.caving.org.uk/wdic/>. Last Updated: 7/10/2002.
47. World Health Organization. Disease outbreak new: leptospirosis. Available online : <http://www.who.int/disease-outbreak-news/disease/A27.htm>. Accessed 3/3/2003.
48. Yang CW, Wu MS, Pan MJ, Hong JJ, Yu CC, Vandewalle A, Huang CC. *Leptospira* Outer Membrane Protein Activates NF- $\kappa$ B and Downstream Genes Expressed in Medullary Thick Ascending Limb Cells. *J Am Soc Nephrology* 2000 ; 11:2017-2026.
49. Yang CW, Wu MS, Pan MJ. Leptospirosis renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 Suppl 5: 73-77.
50. Yang CW, Wu MS, Pan MJ, Hsieh WJ, Vandewalle A, Huang CC. The leptospira outer membrane protein LipL32 induces tubulointerstitial nephritis-mediated gene expression in mouse proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13: 2037-2045.
51. Young S, Yeh Y, Sheng Y, Hsiao C, Wang C. Preliminary survey of leptospirosis in domestic animals on Taiwan. *Memoirs of The College of Agriculture National Taiwan University* 1964 ; 8: 123-130.
52. Zoonotic Diseases Tutorial. Leptospirosis. Available online : <http://www.vetmed.wisc.edu/pbs/zoo> noses. Accessed 3/4/2003.





**Cross sectional view**

圖一