



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  
發行人：郭旭崧  
總編輯：賴明和  
執行編輯：吳麗琴、劉繡蘭  
電話：(02) 2395-9825  
地址：台北市中正區林森南路6號  
網址：<http://teb.cdc.gov.tw/>  
文獻引用：  
[Author].[Article title].Taiwan Epidemiol Bull 2010;26:[inclusive page numbers].

加校外補習等因素，易導致校園群聚的發生，甚至擴大演變成社區感染。因此持續加強監測、通報、適齡幼兒疫苗接種與及時採取相關防治措施避免疫情擴大為社區感染，為必要之防治工作。

## 緣由

2009年雲林縣某國中某二年級學生於5月中旬因久咳不癒至某醫院就醫，當時醫師懷疑感染百日咳，後某醫院檢驗結果為百日咳PCR（Polymerase Chain Reaction，聚合酶連鎖反應）陽性，由於同班有多名同學及某些上課老師亦有咳嗽症狀，因此懷疑該班級有百日咳群聚現象，於6月2日通報雲林縣衛生局，衛生局繼而請求衛生署疾病管制局第四分局協助支援，並於6月3日上午一同赴某國中進行相關的流行病學調查。調查的目的在評估該群聚事件的規模、推測疑似感染源、擴大感染之途徑與提供防治措施之建議等，以供日後相關群聚事件防治之參考。

## 疫情調查

### 一、背景資料

該校位於雲林縣斗六市，一、二、三年級各有6、5、6班，學生共計526人，教職員工46人，該校學生平時上下課並無校車統一接送，亦無住宿

生。平時該班同學一起上課，但上數學及英文課時會混班上課。二年級英、數課依程度分成A(1班)、B(2班)、C(2班)組。

### 二、疑似病例調查

以回溯式問卷調查該校師生自四月初曾出現咳嗽大於7天者，其發病日、曾經或調查當日有無疑似症狀出現（咳嗽超過2週、陣發性咳嗽、咳嗽後嘔吐、其他）、有無就醫、出國史、課後活動（補習班、社團），及同住家人情形（人數、有無小於7歲以下兒童、是否有咳嗽症狀）。

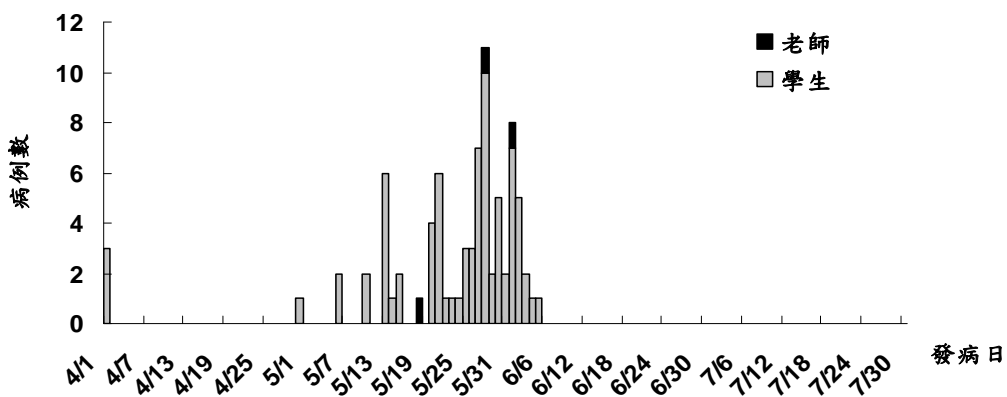
經調查發現，指標病例所在之二年四班共有32名學生，自4月初開始，陸續有24名學生(75%)出現咳嗽情形，有些學生有合併其他上呼吸道感染的症狀。因考量學生混班上課，每天有2~3小時的時間會再和其他班級學生接觸與課後活動，因此同步調查二年其他班級健康狀況，發現二年級各班（共計160人）從4月1日至6月5日曾有咳嗽症狀之人數有84人【老師3人（全校教職員共46人），二年一班學生18人（全班32人），二年二班學生15人（全班31人），二年三班學生10人（全班33人），二年四班學生24人（全班32人），二年五班學生12人（全班32人）】，除二年級外，一年四班亦有多人有咳嗽症狀，自四月初起至6月5日，共有20人曾有咳嗽症狀（全班30人），因此該校曾有咳嗽症狀之師生發病時間集中於5月中下旬至6月初（如圖一），且共有21人（老師3人、二年一班2人、二班1人、三班2人及四班9人、五班2人、一年四班2人）符合臨床病例定義：持續2週以上咳嗽，並有下列之一症狀者：陣發性咳嗽、咳嗽後臉潮紅或嘔吐、吸入性哮聲之任一種症狀

的發病者。

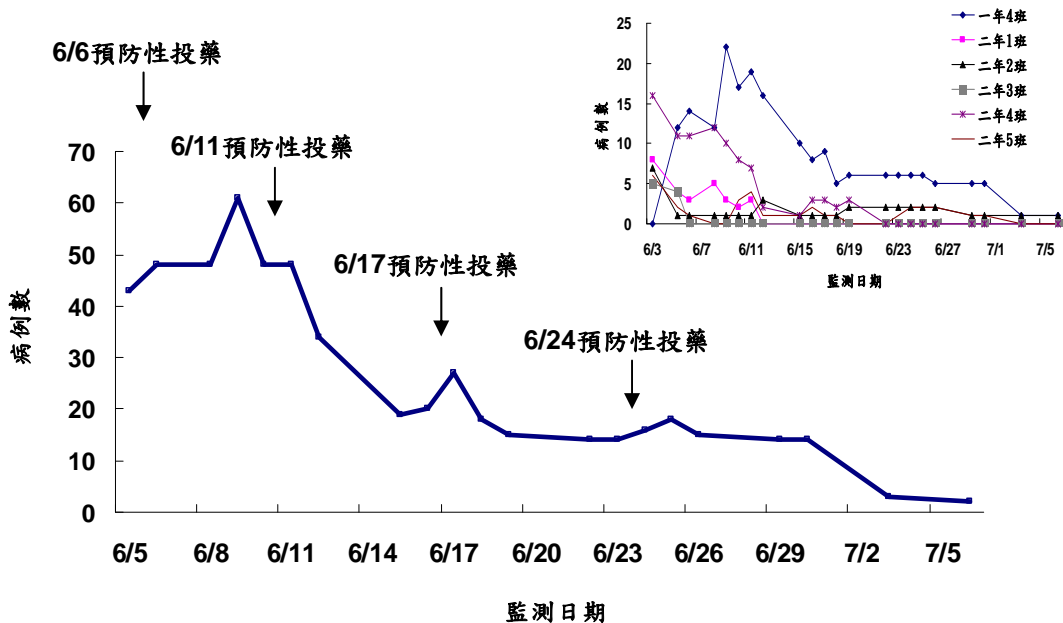
三、後續疫情之調查與追蹤

自病例通報日 2009 年 6 月 2 日起至監測停止日(最後一個確定病例發病日起 2 個潛伏期)7 月 28 日止,傳染病通報系統陸續接獲 3 例病例通報,分別為此次疫情二年四班某位學生之母親,5 月 26 日開始咳嗽;一年四班學生,5 月 25 日開始咳嗽;二年二班學生,6 月 18 日開始咳嗽。

全校師生自 6 月 5 日起陸續開始自我健康管理監測,於 6 月 10 日咳嗽人數開始逐漸減少(如圖二);全校師生之同住家人方面,於 6 月 12 日開始監測,6 月 16 日咳嗽人數開始逐漸減少;其他(例如:補習班師生、職場同事),於監測期間並無人有咳嗽症狀。藉由每日健康監測可知,預防性用藥與其他防治措施同步執行,確實有助於此次疫情之控制與防止疫情擴大。



圖一、校園中曾有咳嗽症狀師生發病之流行趨勢圖。



圖二、全校師生每日有咳嗽症狀人數監測圖

註:因學校放暑假,因此 7 月 3 日起停止學校每日健康監測

#### 四、實驗室檢查

針對符合百日咳疑似病例定義，並通報至法定傳染病個案通報系統者共 24 人，以百日咳專用鼻咽拭子採集疑似病例之鼻咽腔後部分泌物，送疾病管制局研究檢驗中心進行細菌培養及聚合酶連鎖反應（PCR）試驗，受檢者包括老師與學生 21 人（分別是二年一班 2 人、二班 1 人、三班 2 人及四班 9 人、五班 2 人、一年四班 2 人、老師 3 人）；6 月 9 日至 7 月 28 日新增通報 3 人（分別為指標個案之母親、一年四班學生、二年二班學生）。衛生局另針對通報個案之接觸者 6 人，進行相關檢驗。

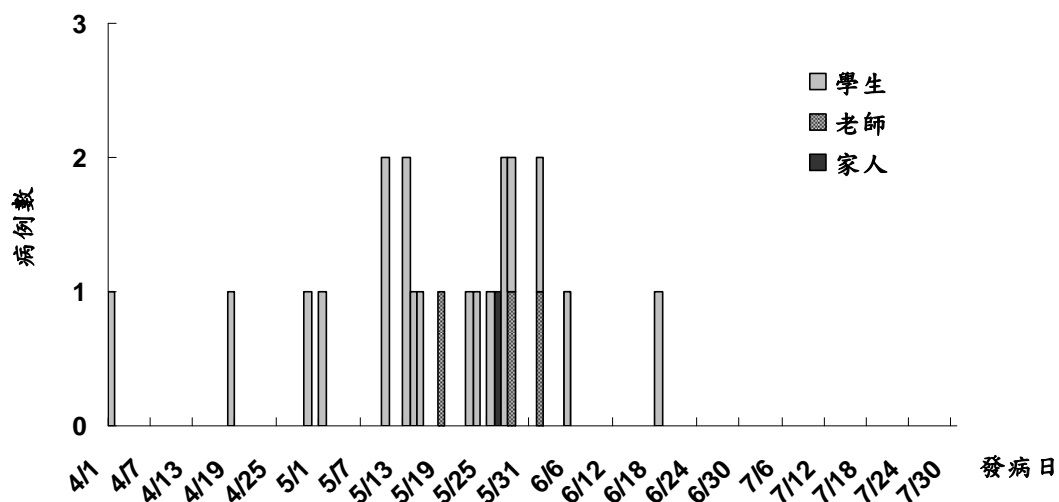
#### 五、檢驗結果

通報 24 人中，鼻咽拭子檢體細菌分離結果 3 人陽性（分別為二年二班 1 人，四班 1 人，五班 1 人），其 PCR 亦為陽性，5 人鼻咽拭子-鼻咽擦拭檢體 PCR 陽性（二年一班 1 人，二班 1 人，四班 2 人，五班 1 人），某醫院檢驗 PCR 百日咳陽性有 9 人，其中 2 人同疾病管

制局研究檢驗中心檢驗百日咳 PCR 陽性結果，其餘被採檢者百日咳 PCR 與病原分離皆陰性。6 名接觸者方面，病原分離皆陰性。

#### 六、確定病例

依據行政院衛生署疾病管制局傳染病防治工作手冊所訂之確定病例定義有二：1.合乎臨床病例定義，且經實驗室證實（分離出致病菌或 PCR 陽性）的病例；2.合乎臨床病例定義，本身雖未經實驗室檢驗證實，但與已經實驗室證實的病例有流行病學上之相關者；此次疫情確定病例共計 24 人：5 人為實驗室證實（分離出致病菌或 PCR 陽性），19 人因合乎臨床病例定義，雖未經實驗室檢驗證實，但與已經實驗室證實的病例有流行病學上之相關，因此判定為百日咳確定病例，發病情形如圖三；另 6 位受檢之家人雖是學生的親密接觸者，檢驗結果皆為陰性，且不符合臨床病例定義（未有持續 2 週以上咳嗽），因此不符合為確定病例。



圖三、24 名百日咳確定病例發病之流行趨勢圖

24 名確定病例分別為該國中老師 3 人，學生 20 人（班級分布為二年一班 2 人、二班 2 人、三班 2 人及四班 9 人、五班 2 人、一年四班 3 人），1 名二年四班某確定病例之母親，在斗六市某工廠上班；男性 10 人，女性 14 人；在年紀分布為 10~19 歲 20 人， $\geq 20$  歲 4 人（如表一）；20 名學生皆已接種百日咳相關疫苗；一個月內皆無出國史，皆無參加社團；3 名分別在不同補習班上課。

## 七、相關防治措施

### （一）加強監測與通報

- 為了解疫情是否持續擴大或已控制掌握、評估防治工作與預防性投藥之成效與隨時掌握新增疑似症狀者，因此請學校工作人員執行學校師生每日健康監測，監測有無咳嗽症狀者，每日統計咳嗽人數並回報衛生局。

- 監測期間若有新增疑似症狀者，告知雲林縣衛生局再加強學校學生衛教及建議有症狀者或家人就醫，避免延誤病情。

- 請當地衛生局轉知轄區各醫療院所，一旦發現疑似百日咳病例，應告當地衛生機關，以控制流行。

### （二）衛教

轉知學校落實「發燒不上課、咳嗽戴口罩」、呼吸道衛生、咳嗽禮節等。

### （三）接觸者預防性用藥

依據傳染病防治手冊-接觸者管理方面述明，如臨床高度診斷為百日咳疑似患者，對其密切接觸者中，如有出現咳嗽疑似症狀，可依該等密切接觸者之健康狀況與醫師評估討論是否進行預防性投藥，以及早防範，並避免疫情擴大。因某醫院檢驗有 9 名

表一、雲林縣百日咳群聚事件之 24 名確定病例資料分析

	人數 (百分比)
確定病例數	24
男	10 (42)
女	14 (58)
年齡	
0-9 歲	0
10-19 歲	20 (83)
$\geq 20$ 歲	4 (17)
臨床症狀	
發燒	3 (13)
咳嗽大於 2 週	13 (54)
陣發性咳嗽	15 (63)
咳嗽後嘔吐	5 (21)
實驗室檢驗	
百日咳 PCR 陽性	5 (21)
細菌培養陽性	3 (13)
族群	
二年級學生	17 (70)
一班	2
二班	2
三班	2
四班	9
五班	2
一年級四班學生	3 (13)
老師	3 (13)
學生之家人	1 (4)

符合臨床病例定義之個案為陽性，因此臨床高度診斷百日咳疑似患者，又因研檢中心檢驗須一段時間，且考量及早防範，並避免疫情擴大，再經醫師評估後，於研檢中心檢驗結果前針對其密切接觸者進行預防性投藥。6月6日對於有意願投藥之師生與家長共141人進行紅黴素(erythromycin)投藥，建議服藥劑量為250mg/顆，一次二顆，一日四次，持續服用14天，但因服用該藥後有85人(60%)在服用藥物3天內出現腸胃道不適等副作用(如圖四)，其他停止服藥原因尚有：得知其他同學副作用情形而擔心健康、因疾病、藥物認知不足等，衛生局於6月8日緊急通知學校停用，改用azithromycin，在6月11日、17日、24日擴大投藥範圍於一、二年級有意願投藥之學生與家人，一天1次，持續服用5天，azithromycin實際投藥251人(二年級學生共160人，投藥124人；一年級學生共182

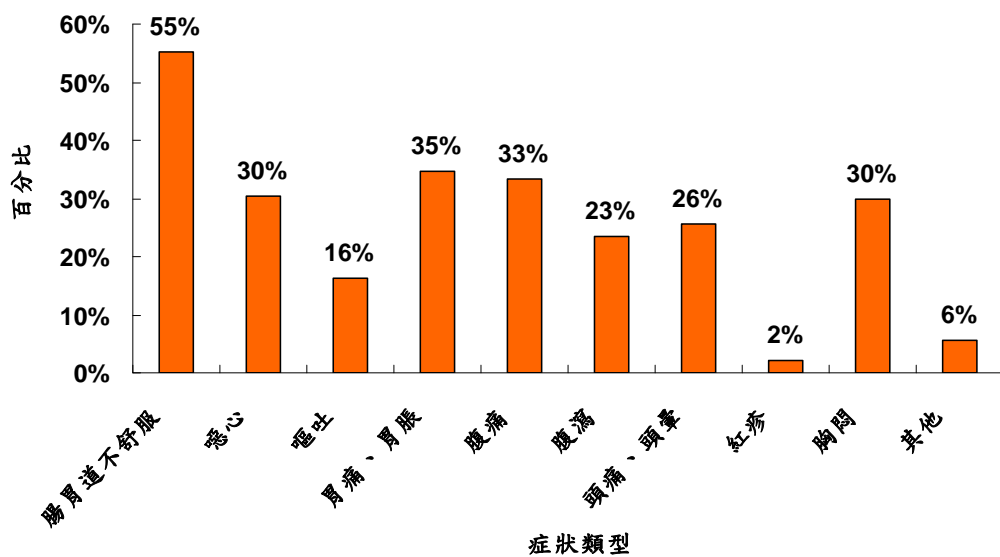
人，投藥45人；教職員共46人，11人投藥；家人投藥69人，防疫人員投藥2人)。調查azithromycin服藥後情形，僅0.8%服藥人數有輕微腹瀉症狀，其他人並無特殊不適感。

#### (四) 消毒

請學校進行環境及教室消毒，保持教室通風，並於洗手台放置肥皂供全校學生與教職員工使用。

#### (五) 加強轄區百日咳疫苗接種

1. 調查全校師生家中是否有七歲以下兒童，若未完成適當預防注射者應儘快給予百日咳疫苗注射。
2. 轉知當地衛生局加強轄區適齡幼兒百日咳疫苗催種：依據資料顯示，斗六市小學一年級生Tdap接種率100%，而雲林縣各鄉鎮適齡幼兒百日咳疫苗第三劑平均接種率約98%，第四劑接種率約96%，大多數已接種，其餘未接種者或接種資料未填入者，衛生局轉知衛生所加強催種或補登接種資料。



圖四、服用紅黴素後副作用產生情形統計圖

## 八、可能感染來源及擴大感染途徑推測

本事件可能感染來源，初步推測為二年四班四月初最早出現咳嗽症狀之學生(某醫院檢驗百日咳 PCR 陽性)，之後該班及其他班級同學於四月中旬開始陸續有咳嗽症狀；另二年三班有一確定病例之弟弟在一年四班，於 5 月 28 日至 6 月 2 日曾有咳嗽症狀，推測為一年四班確定病例之感染源。因二年級不同班級間英文、數學混班上課及同學之間課後活動之接觸，推測為擴大感染途徑。

## 討論

此次校園百日咳感染群聚疫情為我國近年來發生最大規模之事件，24 名確定病例皆為青少年與成人，疫情一開始主要發生在二年級四班之學生，因學生互動、混班上課與有弟妹在同校就讀，造成疫情擴大至二年級其他班級與一年級班級，後疫情亦發展至家庭造成 1 名個案的家人也受到感染，所幸並無嬰幼兒族群受到感染；經調查分析造成此波百日咳疫情擴大的原因，主要有四個方面：(一)學齡世代的青少年，經由 DTP (Diphtheria toxoid, Tetanus toxoid and Pertussis) 疫苗獲得之百日咳免疫力已隨時間遞減，無法對百日咳產生有效的抵抗力；(二)在此校園中，由於學生混班上課及課後互動密切(例如：遊戲打鬧、共食共飲、課後補習等)，會增加疫情之規模；(三)學校老師及校護未警覺學生在非流感季節咳嗽人數異常增加及持續咳嗽不止現象，未能及時通報當地衛生單位，以致於疫情擴大；(四)醫事人員對於百日咳感染病例未能及時通報，以致延宕相關防治作為進行。

臺灣過去 40 年來，由於預防注射普及，百日咳發生率、及死亡率已逐年下降，由我國百日咳歷年監測資料分析來看[6]，百日咳的確定病例(本土與境外移入)2001~2005

年由 6 例逐年增加至 38 例，2006 年才有短暫下降趨勢(14 例)，2007 年又上升至 43 例而僅 3 人是 10~19 歲，2008 年 41 名確定病例中 10~19 歲增至 19 例，2009 年 5 月止已有 35 例確定病例，其中 10~19 歲年齡層達 16 例，可看出百日咳確定病例之年齡層分布的改變，此流行病學變化趨勢亦顯示，近年來我國百日咳感染不僅在嬰幼兒，青少年及成人感染日漸增多，在許多歐美國家亦有類似之報告[3,4]；更值得注意的是，從 2008 年開始，我國已連續發生 3 起校園百日咳群聚事件，年齡分布主要發生於 13 歲至 15 歲之國中生，群聚事件確定病例數介於 3 例至 20 例間，究其原因可能係依據台灣現行疫苗政策的執行，學齡世代的青少年，經由疫苗獲得之百日咳免疫力隨著時間遞減，又因學生在校群體生活型態且感染早期症狀不明顯而未就醫或未能及時診斷出，造成感染人數不斷增加，因此導致校園群聚的發生。

本次疫情中多名確定個案，於發病期間曾多次至醫療院所就醫，但許多醫事人員對於百日咳感染病例未能及時診斷並給予適當抗生素治療。根據研究報告顯示，青少年與成人感染百日咳的臨床表現較不典型且表現多樣性，其臨床表現與嬰幼兒時期感染不太相同，一般青少年期感染百日咳的臨床症狀較為輕微，以輕微咳嗽症狀至慢性咳嗽(protracted cough)超過二星期與夜咳(night-time cough)為主，而嬰幼兒較常表現陣發性咳嗽，吸入性哮聲，咳嗽後嘔吐、發紺等[1]；美國校園百日咳群聚的報告中[2-4]，校園群聚事件常擴大演變成社區感染，擴大感染原因常是由被感染症狀不明顯之青少年或成人傳染給幼兒及其他人[5]。因此，在未來我們應更加強醫療人員對百日咳感染之診斷與防治的再教育及加強認識百日咳與相關防治措施之校園宣導。

除了在青少年百日咳感染臨床診斷

上，百日咳之實驗室檢驗亦有其困難性，一般常用的檢驗方式有細菌培養、PCR 檢驗，及血清抗體檢驗 (serology)等；傳統的百日咳細菌培養為最重要之檢驗方式，細菌培養報告須至少一個星期時間，且該檢驗方法的敏感性，常因病患發病超過兩週、服用過抗生素、採檢人員技術不佳或檢體運送條件不良而造成培養陽性率降低。近年來，已有許多實驗室發展出百日咳 PCR 檢驗方法，與傳統細菌培養方法比較，敏感性較高且檢驗時間縮短，主要因其偵測細菌的 DNA，所以不需活菌，且若發病超過 2 週，仍有機會檢驗出陽性，因此新增百日咳 PCR 檢查將有助於衛生單位提早介入防制疫情，但其缺點為檢驗結果會有偽陽性產生[1]，由於青少年症狀較為輕微，且就醫時間亦較為延遲，因此若僅靠傳統細菌培養法會造成個案診斷不易，2009 年疾病管制局對於百日咳通報個案的檢體檢驗，已新增百日咳 PCR 檢驗方法作為輔助傳統的百日咳細菌培養的鑑定。在血清檢驗方面，好處在於百日咳毒素抗體檢驗在百日咳病程較晚時間仍可驗出，但因其缺乏標準的檢驗方式且無法區分出病人為近期感染(recent infection)或是早期感染(remote infection)，因此血清檢驗百日咳毒素抗體尚未列入確診之實驗室診斷條件。

針對本次校園百日咳大規模群聚事件的相關防治作為，依據傳染病防治工作手冊建議[7]，可在百日咳確定病例發病（咳嗽）後 3 週內，經醫師評估密切接觸者之健康狀況後進行預防性投藥，而預防性投藥建議為紅黴素(erythromycin)，本群聚事件依建議使用紅黴素投藥共有 141 人，其中約 60%因副作用而停止服用藥物，因此全面改用 azithromycin。

關於百日咳的治療與預防性用藥，一般是以紅黴素為主，該藥須每天服用四次，(500mg)，持續 14 天，但根據研究顯示有 30~60%的人服用後會產生腸胃不舒服、噁

心、嘔吐、腹瀉等症狀[8]，且去年台北縣某國中之校園百日咳群聚事件，以紅黴素作預防性投藥，亦有 30%的學生於服用後發生副作用情形而改採用 azithromycin 作為預防性用藥，因此對於以紅黴素作為百日咳確定病例密切接觸者之預防性用藥，常會因藥物產生高比例副作用而停藥，另外在青少年族群，因紅黴素服藥頻次多、時間長，還有對於疾病、藥物認知不足而造成其服藥順從性差，以致能產生的成效大打折扣，而成為防疫上之隱憂。相較於 azithromycin 被認為和 erythromycin 有相似的殺菌效果但較少副作用，且美國疾病管制局也早已將 azithromax 列入百日咳預防性用藥儲備藥物[9]，考量該藥較 erythromycin 低副作用比率(2~5%)、每日服藥次數與服藥天數也較少(天 1 次，持續服用 5 天)而能使服藥順從性提高之優點[8-12]，反而比 erythromycin 更能達到防治成效，因此目前疾病管制局也已將 azithromycin 納入儲備作為百日咳預防性用藥之選擇。

對於百日咳的預防，最有效的是百日咳相關疫苗的接種。我國現行之疫苗注射時間為在出生 2、4、6 個月，共接種 3 劑白喉、破傷風、百日咳混合疫苗，出生滿 1 年 6 個月再追加一劑[13]，接種四劑 DTP 疫苗後其百日咳免疫效力約為 70~90%，但研究顯示百日咳疫苗免疫力一般僅可維持 5~10 年。由於近年青少年百日咳疫情受到重視，2005 年美國食品藥物管理局(FDA)通過「破傷風、減量白喉、非細胞性百日咳混合疫苗」Tdap vaccine (Tetanus toxoid ,reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis, Tdap)，提供 11~18 歲的青少年及 19~64 歲的成年人使用 [9,14]；一般認為該疫苗若能針對青少年及成人例行性接種，或許較符合成本效益，並改善國人健康[15]，2006 年美國疫苗接種諮詢委員會(Advisory Committee on Immunization Practices)，亦建議滿 11 歲以上之青少年與成人追加一劑 Tdap 疫苗[9]，



且該疫苗經證實能提供青少年及成人對抗百日咳 62~92%效力[16]；另於 2006 年 Tdap 疫苗被應用在美國某高中爆發大規模的群聚事件，採取全校師生施打措施，具相當之成效[4]；台灣於 2007 年也通過該疫苗上市，接種對象為 4 歲以上至 64 歲的人，自 2009 年起將國小一年級新生原接種 Td 疫苗全面改成 Tdap 疫苗[13]，但對於我國近年校園百日咳群聚疫情增加的情形，在近期內不容易有立竿見影的成效，未來相關單位應可評估是否可提供一劑 Tdap 疫苗施打作為校園百日咳群聚事件的防治方法之一，或針對學齡期學生全面補種之可行性。

### 結論

本次百日咳校園群聚事件疫情，在各種防治措施進行下於 1 個月內已獲控制，所幸未造成社區感染，期間有賴醫療院所、學校、衛生單位、學生及其家長相互配合各項防治措施執行，相關防治措施包括協助疑似病例採檢及就醫治療、學生戴口罩、勤洗手、落實咳嗽禮儀、疫苗催種、密切接觸者預防性投藥、建議有症狀者就醫治療、轉知醫療院所提高警覺加強通報、每日監測密切接觸者之健康狀況。相關建議希能有助於未來防範百日咳感染與疫情快速控制。

### 感謝

特別感謝學校校護與雲林縣衛生局防疫人員協助調查與提供每日健康監測等各項資料；疾病管制局研究檢驗中心協助檢體檢驗；疾病管制局第二組協助百日咳預防性藥物紅黴素緊急調撥。

### 參考資料：

1. David P. Pertussis in adolescents increasing incidence brings attention to the need for booster immunization of adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 721-8.
2. CDC. School-associated pertussis outbreak-Yavapai County, Arizona, 2002 - February 2003. *JAMA* 2004; 291: 1952-4.
3. CDC. Pertussis outbreak-Vermont, 1996. *MMWR* 1997; 46: 822-6.
4. CDC. Use of mass tdap vaccination to control an outbreak of pertussis in a high school - Cook County, Illinois, September 2006 - January 2007. *MMWR* 2008; 57: 796-9.
5. Hewlett EL, Edwards KM. Pertussis - not just for kids. *NEJM* 2005; 352: 1215-22.
6. Taiwan CDC. Notifiable infectious disease statistics system. Available at: <http://nidss.cdc.gov.tw/>
7. Taiwan CDC. Communicable diseases & prevention. Available at: <http://www.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=6474&ctNode=1733&mp=1>
8. Altunaiji SM, Kukuruzovic RH, Curtis NC, et al. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: 1-82.
9. David S. Pertussis: a disease affecting all ages. *Am Fam Physician* 2006; 74: 420-6.
10. Carrie J. Azithromycin-a new macrolide. *Antibiotic Rev* 2002; 9: 174-5.
11. Wirsing CH. Use of antibiotics in the prevention and treatment of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 66-8.
12. Baće A, Zrnić T, Begovac J, et al. Short-term treatment of pertussis with azithromycin in infants and young children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 296-8.
13. Taiwan CDC. Vaccine-preventable diseases control. Available at: <http://www.cdc.gov.tw/lp.asp?ctNode=156&ctUnit=133&BaseDSD=7&mp=1>

14. Carol J. Update on vaccination against Pertussis. *Urol Nurs* 2007; 27: 155-6.
15. Lee GM, LeBaron C, Murphy TV, et al. Pertussis in adolescents and adults: should we vaccinate? *Pediatrics* 2005; 115: 1675-84.
16. Ward JJ, Cherry JD, Chang SJ, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 1555-63.

## 百日咳預防性抗生素儲備用藥選擇評估

高銓吟、陳如欣、趙雁南、巫坤彬  
衛生署疾病管制局第二組

### 摘要

本篇文章係評估國內現行百日咳預防性抗生素使用之政策。凡該疫病之密切接觸者都建議使用預防性抗生素。然而抗生素的選擇，除了須考量預防效果及成本外，亦應謹慎考量服藥之順從性。若抗生素之預防效果差或順從性不佳，不但浪費醫療資源，還有可能因為濫用，導致細菌產生抗藥性。因此，除訂定百日咳預防性抗生素之種類與用藥方法外，並應選擇適當的抗生素做為預防性儲備用藥，以提升防疫醫療品質。

**關鍵字：**百日咳、抗生素、預防性抗生素

### 緣起

台灣自民國 88 年起，將百日咳列為法定傳染病，且儲備 erythromycin 以控制大規模疫情，及預防高危險之個案接觸者發病。erythromycin 用於百日咳疾病治療或預防性用藥，在諸多文獻中均予以肯定，然其服用後產生的副作用，導致服藥的順從性差，亦為防疫工作造成困擾。

台北縣及雲林縣分別於 2008 年及 2009 年發生國中校園百日咳群聚疫情。個案之密切接觸者接受 erythromycin 預防性投藥後，副作用發生的比率分別高達 75.6%(28/35)、60%(85/141)。而在台北縣的疫情中，服藥不順從性亦達 37.8%(14/37)。在這二起事件中，均因該藥之副作用及服藥順從性差，使地方政府以 azithromycin 藥物替代 erythromycin，以避免影響防疫成效。

目前疾病管制局係儲備 erythromycin 做為百日咳預防性用藥。本文參考並比較國際相關指引與研究報告，檢討現行百日咳預防性用藥之適當性，並對儲備藥物提出建議。

### 抗生素種類與相關比較

目前國際間多以紅黴素類 (macrolide) 作為百日咳病患之治療與其密切接觸者之預防用藥，包括：erythromycin、clarithromycin、azithromycin 等；另對 macrolide 類有禁忌者，可用 trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) 作為替代用藥 [1]。

國際相關指引以 erythromycin 作為百日咳病患主要治療與其密切接觸者預防用藥之首選 [1-4]，惟有服用後嚴重不適或忍受度低者則建議以 clarithromycin 與 azithromycin 作為替代用藥 [1, 5, 6]。另經體外及體內藥物研究證實，服用 14 天的 erythromycin，與服用 5 天的 azithromycin 及 7 天的 clarithromycin 都有等同的藥效 [7]，且都能有效根除上呼吸道的鼻咽致病菌 [8-11]。爰此，茲就探討此類藥劑之副作用及順從性的相關文獻進行彙整，作為公共衛生儲備預防用藥之參考。

### 副作用

依據研究報告顯示，服用 macrolide 類抗生素最常見的是腸胃道副作用，包括：噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛、腹部痙攣、食慾不振；部分個案出現皮膚紅疹 [12]。這些副作

用的發生率與嚴重性又以 erythromycin 較高 [1, 6]。

Halperin[13]研究指出，服用安慰劑產生腸胃道副作用比率（16%）明顯低於 erythromycin（34%），且有統計上顯著差異（RR=2.17; 95% CI=1.43~3.31）。另在 Lebel[14]的研究指出，服用 erythromycin 14 天的副作用比率（44%）較 clarithromycin 7 天（32%）略高。Langley[9]的研究亦發現，服用 5 天的 azithromycin 產生腸胃道副作用比率（18.8%）低於 10 天的 erythromycin（41.2%），而兩者服用後所出現的副作用症狀比率分別為：噁心（2.9%、8.4%）、嘔吐（5.0%、13.0%）、腹瀉（7.1%、11.8%）。

### 順從性

治療與預防之成敗，與服用藥劑後所產生之副作用有顯著相關[6, 15-17]。由前節之

報研究告顯示，服用 erythromycin 後出現副作用的比率確實較 clarithromycin 與 azithromycin 高。

另據相關文獻顯示，服用 azithromycin 的順從性高達 99%，TMP- SMX 達 90%，而 erythromycin 僅有 73%[1]。Halperin[13]的研究指出，完成 erythromycin 與安慰劑療程的比率分別為 65.1%、54.2%。Lebel[14]的研究亦指出，服用 clarithromycin 的順從性較 erythromycin 佳。Langley[9]的研究發現，小孩完成 azithromycin 的順從性高達 90%，erythromycin 則僅有 55%（RR=1.63，95% CI=1.45~1.85）。

以下茲就 macrolide 類與 TMP- SMX 藥劑之使用成本、副作用、抗藥性及順從性的情形（表一）與服用劑量建議（表二）表列比較如下：

表一、Macrolide 類與 TMP- SMX 藥劑之使用成本、副作用及服藥順從性比較

類別/項目	Macrolide			TMP- SMX
	Erythromycin	Clarithromycin	Azithromycin	
費用/每人每次療程 (係參考健保幾付估價[18])	280 元/14 天 (112 顆)	400 元/10 天 (20 顆)	1.大人(錠劑): 336 元/5 天(6 顆) 2.小孩(≤20kg/液劑/ 瓶): 391 元/5 天	42 元/14 天 (28 顆)
發生副作用頻率[1, 6]	高	低	低	低
常見副作用症狀[12]	過敏反應：呼吸困難、蕁麻疹、紅疹。 胃腸系統：食慾不振、腹瀉、噁心、嘔吐等。 神經系統：頭痛、眩暈等。	腸胃系統：腹部不適或腹痛、腹瀉、噁心、嘔吐等。 神經系統：頭痛、眩暈等。	胃腸系統：腹部不適或腹痛、腹瀉、噁心、嘔吐等。 神經系統：頭痛、眩暈等。	皮膚：紅疹。 胃腸系統：食慾不振、腹瀉、噁心、嘔吐等。 神經系統：頭痛、眩暈等。
罕見的副作用[12]	肝臟：肝功能異常。 胃腸系統：1 歲以下可能有嬰兒期肥厚性幽門狹窄 (IHPS)。 心血管系統：心律不整 (Torsade de pointes)。 胃腸系統：偽膜性結腸炎。	肝臟：肝毒性。 過敏反應：呼吸困難、搔癢、紅疹。 胃腸系統：偽膜性結腸炎。 血液：血小板低下。	生殖泌尿系統：急性間質性腎炎。 過敏反應：呼吸困難、蕁麻疹、出疹。 胃腸系統：偽膜性結腸炎。	發燒 皮膚：紅疹、Stevens- Johnsons 症候群。 血液：溶血性貧血 (蠶豆症病患)、白血球低下、中性球低下、血小板低下、貧血。 生殖泌尿系統：腎炎、腎小管壞死。 神經系統：無菌性腦膜炎。 肝臟：膽汁性鬱滯性肝炎。 甲狀腺：甲狀腺功能異常。
國內是否發現 抗藥性[19]	尚未發現	尚未發現	尚未發現	尚未發現
服藥順從性[1,9, 13,14]	低於 Clarithromycin、 Azithromycin	高於 Erythromycin	高於 Erythromycin	高於 Erythromycin

表二、Macrolide 類抗生素與 TMP- SMX 之服用劑量建議[2]-依嬰兒、兒童、青少年及成人

年齡	建議用藥			替代用藥
	Azithromycin	Erythromycin	Clarithromycin	TMP-SMX
<1個月	每公斤10mg/1天 一天1次 連續服用5天*	40-50mg/每天每公斤 一天分4次 連續服用14天	無相關建議	<出生2個月以下禁用
1-5個月	同上	同上	15mg/每天每公斤 一天分2次 連續服用7天	≥出生2個月： TMP：8mg/每天每公斤； SMX：40mg/每天每公斤 一天分2次 連續服用14天
≥6個月及 幼童	1.第1天： 10mg/每天每公斤 一天1次 (最大劑量500mg) 2.第2-5天： 5mg/每天每公斤 一天1次 (最大劑量250mg/一天)	同上 (最大劑量2g/一天)	同上 (最大劑量1g/一天)	同上
青少年及成人	1.第1天： 500mg/1天，一天1次 2.第2-5天： 250mg/1天，一天1次	2g/一天 一天分4次 連續服用14天	1g/一天 一天分2次 連續服用7天	TMP：300mg/一天； SMX：1600mg/一天 一天分2次 連續服用14天

說明：

1.TMP係指trimethoprim；SMX為sulfamethoxazole。

2.\*：macrolide類為治療百日咳第一優先用藥，惟該年齡層服用紅黴素（erythromycin）後會有嬰兒期肥厚性幽門狹窄（Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis, IHPS）之危險性。

### 預防性抗生素用藥之儲備及使用建議方案

以公共衛生防治立場來看，預防性投藥之藥物選擇除須考量治療與預防效果及成本外，藥物副作用比例及病人服藥順從性，亦為考量重點。由表一中得知，azithromycin在成本上低於 clarithromycin，而較 erythromycin 略高，但其副作用低、順從性高、服用天數最少，較 erythromycin 或 clarithromycin 更適合作為預防性儲備用藥。

爰此，建議以 azithromycin 取代 erythromycin，做為國內百日咳預防性抗生素用藥儲備之優先選擇：

- 一、採購儲備適量 azithromycin；然該投藥對象若對 macrolide 類有禁忌時，以 TMP-SMX 藥物作為替代用藥。在國內實務經驗上，對 macrolide 類有禁忌者十分罕見，若未來進行預防性投藥時，發現投藥對象對 macrolide 類有禁忌時，將由衛生局（所）轉介至醫療院所醫師評估，另開處方投藥，相關醫療費用屆時再逐案核實簽報撥付。
- 二、在目前庫存 erythromycin 尚未用罄或有效期限未到時，該藥使用對象將以成人（大於或等於 18 歲）為主，因若出現

不良反應時，成人較能適時表達與溝通，若無法承受該藥劑副作用時，再以 azithromycin 替換使用。小於 18 歲者及大規模預防性投藥（如：學校）則以 azithromycin 為首選。

三、庫存之 erythromycin 用罄或已屆有效期限時，將全面改以 azithromycin 做為百日咳預防性用藥儲備藥劑。

### 參考文獻

1. CDC. Guidelines for the control of pertussis outbreaks. 2005.
2. American Academy of Pediatrics. Red Book: Report of the committee on infectious diseases 27 th ed. 2006; 499-520.
3. Health Protection Agency North West. Pertussis (Whooping Cough): guidelines on the management of cases and household contacts. 2006 review.
4. Dodhia H, Crowcroft NS, Bramley JC, et al. UK guidelines for use for of erythromycin chemoprophylaxis in persons exposed to pertussis. J Public Health Med 2002; 24: 200-6.
5. Ramgoolam A, Steele R. Formulation of antibiotics for children in primary care: effects on compliance and efficacy. Paediatr Drugs 2002; 4: 323-33.
6. Wirsing CH. Use of Antibiotics in the Prevention and Treatment of Pertussis. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 66-8.
7. Baughman AL, Bisgaard KM. Need for equivalence testing of efficacy of alternative antibiotics for treatment of pertussis. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 205-7.
8. Aoyama T, Sunakawa K, Iwata S, et al. Efficacy of short-term treatment of pertussis with clarithromycin and azithromycin. Pediatr Infect Dis J 1996; 129: 761-4.
9. Langley JM, Halperin SA, Boucher FD et al. Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. Pediatrics 2004, 114: 96-101.
10. Pichichero ME, Hoeger WJ, Casey JR. Azithromycin for the treatment of pertussis. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 847-9.
11. Lebel MH, Mehra S. Efficacy and safety of clarithromycin versus erythromycin for the treatment of pertussis: a prospective, randomized, single blind trial. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 1149-54.
12. CDC. Recommended antimicrobial agents for treatment and postexposure prophylaxis of pertussis. MMWR 2005; 54: 1-15.
13. Halperin SA, Bortolussi R, Langley JM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of erythromycin estolate chemoprophylaxis for household contacts of children with culture-positive bordetella pertussis infection. Pediatrics 1999; 104: 42.
14. Bace A, Kuzmanovic N, Novak D, et al. The efficacy and safety of 3- day Azithromycin v.s 14- day Erythromycin in the treatment of pertussis in infants and young children. Abstract presented in ICMASKO 6 in Bologna, Italy. 2002: 23-5.
15. Altunaiji S, Kukuruzovic RH, Curtis NC et al. Antibiotics for whooping cough(pertussis)(review). The Cochrane Collaboration 2009. Available at: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD004404/frame.html>
16. Kerr JR, Preston NW. Current pharmacotherapy of pertussis. Expert Opin Pharmacother 2001; 2 :1275-82.
17. Martinez SM, Kemper CA, Haiduven D et

- al. Azithromycin prophylaxis during a hospitalwide outbreak of a pertussis- like illness. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 783-5.
18. Bureau of National Health Insurance, Taiwan. Available at: [http://www.nhi.gov.tw/inquire/query1.asp?menu=1&menu\\_id=8&WD\\_ID=42](http://www.nhi.gov.tw/inquire/query1.asp?menu=1&menu_id=8&WD_ID=42)
19. Yao SM, Liaw GJ, Chen YY et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Bordetella pertussis* in Taiwan prompted by a case of pertussis in a paediatric patient. *J Med Microbiol* 2008; 57.
-