

1993-1998 年台灣地區百日咳流行及防治對策之探討

引 言

台灣地區從 1954 年開始供應白喉、百日咳、破傷風三合一疫苗，1955 年初，則全面實施全細胞疫苗的預防接種。此後，百日咳的病例數報告，由 1955 年的 691 例，逐年下降到 1970 年的個位數，1971 到 1991 年的年報告病例數，則一直維持在個位數。1992 年，報告病例數遽增到 226 例，並爆發了百日咳流行。自該年起，衛生署疫情會報即訂定出百日咳病例通報標準及病例分類標準，確定病例除需實驗室培養出百日咳桿菌外，同時也引進流行病學相關調查確定病例的概念，以彌補培養出陽性作為判定標準時，靈敏度不足的缺點。

目前台灣的流行情形，因為過去的通報系統並不完全，所以看不出流行週期。以美國為例，即使在高接種率的群體，百日咳的流行週期仍為 2-5 年⁽¹⁾。雖然疫苗改變了百日咳流行病學上的許多層面，但始終無法改變流行的間隔，顯示疫苗接種只能影響疾病的發生，而不是百日咳桿菌在人群中流通的情形⁽²⁾。1993 年，美國的百日咳疫情出現近 20 年來的高峰，讓

人對全細胞的疫苗效益產生質疑，懷疑造成流行的原因是否是疫苗在經過幾十年的使用後失效。而研究顯示，疫苗只提供短暫的保護力，輕微症狀的成人及青少年通常是主要的感染窩，他們把百日咳傳染給嬰兒及幼童，而導致嚴重的症狀。本文將分析 1993-1998 年台灣百日咳病例的流行病學特徵，並討論流行該有的防治因應措施。

歐美百日咳的文獻探討

（一）流行病學

美國自 1922 年開始通報百日咳。1938 年，通報病例數達到最高峰 260,000 例。1949 年，全細胞疫苗開始核准上市。1976 年，病例數則急遽下降到歷史新低 1,010 例。在過去 10 年間，每年平均的報告病例約 2,900 例，死亡病例約 5-6 例⁽³⁾。1983、1986、1990、1993 年，發生率都增加，1996 年也增加到 6,467 例。在 1992 年到 1994 年間，共報告 15,286 例--其中資料較完整可供分析的 13,615 例中發現⁽⁴⁾，41%的病例小於 1 歲，20% 在 1-4 歲，11% 在 5-9 歲，28% 大於 10 歲。在 1 歲以下的患者中，有 81% 小於 6 個月。平均住院率為 33.6%，死亡率為 0.2%。在 1992-1993 年間，23 例死亡病例中，11 例（47.8%）的病例小於 2 個月，18 例（78.2%）小於 6 個月。1993-1995 年，德國以 PCR 的方法分析嬰兒猝死症病例的鼻咽分泌物，18%（9/51）有百日咳菌陽性反應，証實百日咳和嬰兒猝死症的相關性，同時也意謂百日咳死亡病例可能被低估⁽⁵⁾。

疫苗的保護力至多維持 12 年⁽⁶⁾，同時也使得自然感染的機會降低。以美國為例，成人可感染人數的推估，在 70 年代約 5 百萬人，到 80 年代增加為 2 千萬人，到 90 年代再增加為 7 千萬人⁽⁷⁾。同時美國疾病管制中心（CDC）的資料也顯示，感染年齡層有上升的現象⁽⁸⁾。10 歲以上的病例佔所有病例數的比例，在 1979 年為 15.1%，80 年代增加到 19.8%，

1992-1993 年再增加到 28%。

有些研究則以血清學的方法，探討成年人的感染盛行率，分述如後。Nennig⁽⁹⁾ 以酵素免疫法測量在舊金山 153 例咳嗽超過兩週的成人，其百日咳毒素產生的 IgG 抗體的濃度，發現盛行率為 12.4%，發生率每十萬人有 176 人/年。Cromer⁽¹⁰⁾ 則以 156 位青少年為樣本，利用不同血清陽性的定義，推估研究樣本的年感染率約為 1.2-8.2%，但在 5 年的觀察期中，沒有人被診斷為百日咳。Deville⁽¹¹⁾ 在洛杉磯，研究人員連續 6 年測量 51 位醫療工作人員，對 4 種毒素抗原（PT、FHA、PRN、fimbriae 2）的 IgG 和 IgA 抗體的濃度，顯示超過 90% 的研究對象，對其中一種以上的抗原產生顯著的濃度上升，而且 55% 的研究對象，顯示有二次感染的現象，21% 的研究對象顯示有多次感染的現象。Cherry⁽¹²⁾ 研究德國及美國年青人 IgG 和 IgA 抗體的濃度，因為 IgA 抗體主要是經由感染產生，發現接種過疫苗的美國人和沒接種疫苗的德國人，並沒有差異，顯示兩國的年青人感染現象相當普遍。許多研究也証實，在青少年及成年人長期咳嗽的主要原因是百日咳造成的，但症狀的表現並不典型，造成治療延誤或不完全，而感染給家人，尤其是接種未完全的嬰幼兒。Long⁽¹³⁾ 研究發現，由指標病例追蹤家戶感染的情形，通常可以發現，年齡大的家人先感染，再傳給年齡小的指標病例。Deen 等人⁽¹⁴⁾ 調查 40 個指標病例的 255 個家戶接觸者感染情形，同樣發現第一個發病者的年齡要比指標病例年齡大，小於 4 歲的指標病例約佔 90%，而且只有 32% 的指標病例是在第一波或與其他人同時被感染。美國的研究証實⁽¹⁵⁾，在 16 個家庭中有 23 例因百日咳死亡案例，13（81%）個家庭是先前家人有咳嗽現象，而且死亡案例中，由成人傳染的案例佔 46%。

（二）疫苗接種與效益

對全細胞疫苗而言，全身性及局部性的副作用是使用上最大的問題。如果發生局部疼痛及發燒，可以用普拿疼（acetaminophen）處理，腦部病

變的副作用發生率約 0 至 10.5 次/百萬人⁽¹⁶⁾。在流行時可以縮短接種的時程表，在出生 4 週後，間隔 4 週完成基礎接種⁽¹⁷⁾。未完成四劑者，加速完成。小於 7 歲而 3 年內未接種疫苗者，應追加 1 劑。有病史的兒童，不論是培養陽性或是關連性陽性，都不需要再追加疫苗⁽¹⁶⁾。傳染率在密切的接觸者高達 100%⁽¹⁸⁾。接種過疫苗也可能被感染，但症狀比較輕微。全細胞疫苗的效益達 80%⁽¹⁹⁾，疫苗效力提供保護 2-3 年，之後逐年遞減，10-12 年後，即無免疫力。因此，成年人與青少年，雖然完成幼兒基礎接種，仍有可能受到感染並傳染給幼童及嬰兒。在 1993 年，辛辛那提市爆發百日咳流行⁽²⁰⁾，大部份 7 個月到 12 歲兒童病例 (74%)，都已完成全細胞疫苗的基礎接種，顯示疫苗無法提供抵抗疾病完整的保護力。

日本、英國、瑞典因副作用而停用全細胞疫苗後，隨即爆發流行。成分型細胞疫苗 (DTaP) 使用 PT、FHA、PRN、fimbrial antigens 四種成分，做為疫苗抗原的組合，每個疫苗至少包含一種成分以上。美國在 1991-1992 年，針對 13 種非細胞疫苗和 2 種全細胞疫苗進行評估^(21,22)，成分型細胞疫苗的副作用發生次數少且症狀輕微。而兩種全細胞疫苗因廠商不同，產生抗體的效價不同，臨床上保護力與抗體效價高低的關係並不明確。在瑞典及義大利進行的大型疫苗效益試驗評估証實⁽²³⁾，全細胞疫苗副作用大，而成分型疫苗副作用發生率，與白喉及破傷風類毒素疫苗相似。不同成分型的疫苗有不同的疫苗效益、接種時間表、病例定義、及不同的抗原製造方法⁽²⁴⁾。而以成分型疫苗取代全細胞疫苗必須考慮下列議題⁽²⁵⁾：

1. 抗原的種類及劑量，那一類抗原組合及劑量的多寡是安全又有效。
2. 不同的疫苗，免疫力衰退的時間不同 (抗體的效價與保護力的關係仍然不清楚)，一個好疫苗提供的保護力，不只可抵抗疾病發生，而應同時會抵抗細菌增殖與感染。
3. 非細胞疫苗的保護力對副百日咳是否有效，如果只用含百日咳毒素的成分型疫苗，是否會造成副百日咳的流行。

4. 使用成分型疫苗做為基礎接種時，後來追加接種時，是什麼機制造成比全細胞疫苗出現局部副作用次數更多。
5. 多種疫苗同時和 DTaP 合併使用，是否有干擾抗體產生及免疫的現象，這部分仍待厘清。
6. 以經濟及務實的觀點，新的成分型疫苗是否會更便宜，更容易製造，使得全球的疫苗供應不虞匱乏。

雖然有許多研究建議對成人追加疫苗接種，但是否比發展更有效的DTaP基礎接種更符合成本效益，仍是爭議中的問題⁽²⁶⁾。

(三) 臨床診斷

典型的百日咳發病初期，以上呼吸道感染的粘膜炎期症狀為主，如鼻炎、流鼻涕、咳嗽、可能會出現輕微發燒的情況。病況並不嚴重，但此期傳染力最強。持續 1-2 週後，便進入最厲害的陣咳期，出現連續且密集的咳嗽，因咳嗽進行無法吸氣，在陣咳後會出現大聲的吸氣聲，也會引起嘔吐。2 週後進入恢復期，症狀漸減，但陣咳也可能因同時間的病毒感染而持續，而年幼未接種的兒童，病程可持續 8 週以上。

在鑑別診斷上，百日咳粘膜炎期的症狀，不易與支氣管炎或流行性感冒的症狀分別。肺結核菌、腺病毒及披衣菌等造成的肺炎，同樣會引起持續的咳嗽，而腺病毒及呼吸道融合病毒（respiratory syncytial virus），也會出現陣咳及淋巴球上升等類似百日咳的表現⁽²⁷⁾。

散發性病例常會因看不到典型哮聲咳嗽而被忽略，實驗室及放射線的線索並不明顯。持續的咳嗽是青少年及成人常見的表徵，WBC 可能正常，但白血球總數也可能高達 20,000-50,000，大部分是淋巴球。但幼童不一定會出現哮聲或淋巴球增多的現象。

早期確診可進行有效的流行管理，一般臨床診斷的病例定義為：有上呼吸道感染症狀伴有陣發性咳嗽，或急性無法解釋的咳嗽超過 14 天。在流

行期可以用臨床特徵來診斷。臨床診斷的靈敏度可高達 84%，精確度 63%⁽²⁸⁾。

我國於 1992 年訂定的臨床病例爲，咳嗽持續至少二週，且有下列三者任一之情形而無其他明顯病因者：

1. 陣發性咳嗽 (paroxysms of coughing)
2. 吸入性哮聲 (inspiratory whoop)
3. 咳嗽後嘔吐 (post-tussive vomiting)

(四) 採檢與實驗診斷

培養

診斷百日咳的黃金標準是，由呼吸道分泌物找到細菌，雖然特異性很高，靈敏度則依培養的條件而有不同。靈敏度則受下列因素影響⁽²⁹⁾：1. 收集樣本的方法，鼻咽抽吸 (NPAs) 比鼻咽拭子更好⁽³⁰⁾。但醫師不熟悉此技術，有些研究認爲連續幾天，多做幾次鼻咽拭子，在實務上並不可行。2. 運送及增菌的培養基，減少暴露在冷空氣，以Regan-Lowe輸送培養基運送及增菌。3. 運送的時間及條件，時間越短越好。4. 設備、運送及增菌的培養基。5. 培養基的選擇及菌種選擇試劑。6. 培養的時間及條件。這些有關培養的條件及方法請詳見 1995 年台灣地區之百日咳一文⁽³¹⁾及前預防醫學研究所防疫檢驗標準作業手冊⁽³²⁾，同時培養的經驗也是重要的變數之一。

分離成功的因素：潛伏期後期、卡他期及陣咳發作期的前期最易分離⁽³⁰⁾，但此時很少會懷疑病人得到百日咳，以培養細菌作爲診斷百日咳的工具，效果有限。感染後兩週，細菌培養的靈敏度爲 80%，到第四週降爲 14%，第五週降爲零⁽³³⁾。年齡越大，越不容易分離。德國報告成人的培養陽性率是 3%⁽³⁴⁾；使用有效的抗生素（如紅黴素類macrolides、磺胺類co-trimoxazole、四環黴素，但penicillin及ampicillin除外）越不易分離，疫苗接種的劑數越完全，也越不容易分離。

直接螢光抗體反應 (DFA, direct fluorescein-conjugated antibody)

DFA在百日咳流行時，可以提供快速、初步的診斷及較高的陽性預測值。但靈敏度低及偽陽性高是一大缺點，同時檢驗人員的技術與經驗，及實驗室相關設備，都會對檢驗結果的判讀造成影響，因此無法單獨使用DFA做為診斷工具。最近發展的單株抗體，可以精確的辨識出百日咳菌的脂質寡糖類，靈敏度 65.1%，精確度 99.6%⁽³⁵⁾，有些國家已在使用這個試劑。但長期來看，DFA會被高靈敏度的PCR聚合酵素連鎖反應取代。

聚合酵素連鎖反應 (PCR)

許多的研究探討PCR檢驗程式，不同的程式有不同的靈敏度，如目標基因的選擇、放大的引子、及偵測的系統（如ethidium bromide staining），和方法學上的應用的限制。造成偽陽性的可能原因是：樣本遭到其他類似基因序列細菌的DNA污染、實驗室內部百日咳菌或其他博得氏菌屬的污染、檢體殘留的互相污染。而造成偽陰性的可能原因是：鼻咽部的菌量太少、疾病早期或晚期、採檢不當造成菌量太少、樣本上含有抑菌劑、儲存或檢驗過程細菌或DNA流失與毀損、檢驗方法的技術層面、低靈敏度的偵測系統、與引子不同的菌株基因改變或突變。但最主要的原因是，樣本含有對聚合酵素的抑制物質⁽³⁶⁾，如血紅素、苯酚等，雖然不可能控制所有因素，對每一個樣本的內在控制，有助於對PCR結果的解釋⁽³⁷⁾。

PCR的結果比起細菌培養，靈敏度明顯要好。對PCR(+)但culture(-)的病例，是否判為陽性非常難以決定，必需重做PCR或藉助DFA或血清學的方法確定。對這類PCR(+)但culture(-)病例，必須符合WHO的臨床診斷標準，才能視為陽性病例⁽³⁸⁾。這類PCR(+)但culture(-)病例的檢出結果，通常發生在疾病的晚期、接種過疫苗、使用過抗生素的病例、或經由培養陽性病例的密切接觸者⁽³⁹⁾。

以芬蘭及瑞士兩個高疫苗接種率國家的臨床樣本PCR的資料分析結果

顯示⁽⁴⁰⁾，芬蘭以PCR檢驗 1,904 件檢體，447 件（23%）為陽性，在 829 件同時做PCR及培養的檢體中，只有 7 件是培養陽性但PCR（-）。PCR的陽性率與同時進行培養時培養基上長出的百日咳菌落數目相關。而瑞士對 1,830 件檢體中，只做常規的PCR檢驗，有 683 件陽性，而在控制組 868 件中，有 29 件是PCR偽陽性。比較PCR、培養及酵素免疫分析法三種檢驗方式的結果，都無法完全檢測到所有受感染的病例，但PCR的檢驗時間是 2.5 小時到 1-2 天，比起培養的 3-7 天要快很多。Edelman⁽⁴¹⁾比較使用紅黴素後，PCR與培養的檢出率，發現使用紅黴素後第四天，56%的病人培養陽性，PCR則為 89%陽性；第七天後，分別降到 0%、56%。以PCR做為診斷工具的芬蘭及瑞士資料顯示⁽⁴²⁾，1-6 歲的年齡層感染率，瑞士要大於芬蘭。原因可能是，芬蘭在 2 歲時追加 1 劑疫苗注射。檢驗的靈敏度隨病例的年齡增加而降低，可能與病例的免疫系統的發展有關。芬蘭的資料顯示，在小於 7 歲的年齡層，以PCR較容易檢出的無症狀的病人，相反地，年齡層大的兒童及成人，容易檢出有症狀的病人。

血清學

血清學檢驗仍有許多疑問，主要是百日咳自然免疫史並不清楚。血清學的靈敏度可以超過細菌培養。有研究宣稱可高達 87%⁽⁴³⁾，然而這種靈敏度是需要急性期及恢復期血清，而且須要三種不同的Ig（A,G,M）抗體與二種抗原的配對。目前單一次檢驗沒有足夠的靈敏度及精確度，原因是血清值無法建立可靠的標準，而且三種不同的抗百日咳免疫球蛋白，有不同的半衰期，同時對接種及自然感染進行反應，使得無法分辨單一血清樣本中的抗體，是因接種或疫苗而來的⁽⁴⁴⁾。而使用紅黴素並沒有明顯干擾抗體的產生⁽³⁸⁾。

Cattaneo在 1996 年，對 585 位 1-65 歲健康人的血清進行研究時發現⁽⁴⁵⁾，百日咳有兩次的抗體高峰期，一次發生在 4-6 歲，與追加注射的時間相

同；另一次發生在 13-17 歲，顯示在青少年期通常會受到感染。法國針對 0.5 月到 158 月施行完全接種的 360 個小孩研究顯示⁽⁴⁶⁾，PT、PRN、agglutinogens 抗體先下降後上升，但 anti-FHA 持續存在。這結果顯示隱性的感染，在法國很普遍。而且，在接種最後一劑完成六年後，受感染的可能性增加。血清流行病學是大型流行及疫苗效益試驗時調查常用的方法，而且對有症狀的青少年及成人，仍是不可或缺的重要方法。

未來的十年，在開發中國家，細菌分離仍是成本效益及實務上的選擇。已開發國家，因應採檢時病程的進展，檢驗百日咳的方法會採用合併的方式（見表一），PCR 可以鑑別百日咳及副百日咳的病例，特別是輕微症狀及使用抗生素及接種疫苗的病人。

（五）危險因子的探討

在 1993 年，芝加哥爆發百日咳流行，病例平均年齡為 8 個月，以病例對照研究法⁽⁴⁷⁾ 配對調查危險因子發現，母親年齡較年輕（青少年）及母親在病童潛伏期間出現 7 天以上的咳嗽症狀，是造成嬰兒感染的主要危險因子。Biellik 等人在調查家戶及社區感染百日咳危險因子的差異時發現⁽⁴⁸⁾，家戶中有 2-18 歲的青少年是家戶感染的危險因子；戶外的暴露是社區感染的重要預測因子，青少年最容易受到感染。而與二次散播最重要的相關因素是，紅黴素的預防投藥及使用時機。1992 年，Sprauer 等人針對早期使用紅黴素，以防止百日咳家戶二次感染進行調查⁽⁴⁹⁾，証實越早對病例及接觸者投藥，越能防止二次感染。Dodhia 等人對紅黴素防止二次感染的証據，進行文獻探討⁽⁵⁰⁾，他認為效果僅是中等，約略等於使用品質好的全細胞疫苗的功效。紅黴素預防投藥時，有三項主要的副作用：噁心、嘔吐、腹痛。在高接種率的國家，紅黴素只用在密切接觸者，特別是未接種疫苗或部份接種的嬰兒，及與病童密切接觸的成人。

1993-98 年台灣地區百日咳流行病學特徵

資料來源

1. 台灣地區傳染病統計年報：檢疫總所 1993-1998 年。
2. 衛生統計之公務統計：行政院衛生署。
3. 1996-98 年的 150 例百日咳確定病例調查表。

分析方法

以 Dbase 軟體建立資料檔，以 Epi-info 6 及 Microsoft Excel 進行資料分析。

結果

(一) 1993-98 各年份確定病例數與報告數

1993-98 年間各有 7、6、26、15、101、34 例確定病例（見圖一），報告病例分別為 63、51、86、146、477、283 例。感染的型態大多為家戶感染。以 1997 感染型態來區分，屬於家戶感染的有 23 件，感染人數為 61 人。屬於團體傳染的小流行有 3 件，都是台大醫院所通報，感染人數為 20 人，包括兩件國小班級的小規模流行及某醫院感染事件，散發病例 20 例。

(二) 性別分布

確定病例的性別分布，男性 88 例，女性 101 例。男比女為 0.87 比 1。

(三) 年齡層分布

年齡分布由出生 20 天到 70 歲。各年齡層病例分布如下：1 歲以下有 61 例（32.3%），1-4 歲有 23 例（12.2%），5-9 歲有 47 例（24.9%），10-19 歲 9 例（4.8%），20-29 歲 9 例（4.8%），30-39 歲 28 例（14.8%），40-49 歲有 6 例（3.2%），50-59 歲有 2 例（1.1%），60 歲以上有 4 例（2.1%）（見圖二）。

(四) 年齡分布趨勢

1993-1998 年六個年代中，在確定病例中，1 歲以下的病例，佔該年度的百分率分別為 57.1%、83.3%、30.8%、66.7%、22.8%、32.4%。而大於 10 歲的年齡層病例，佔該年度的百分率分別為 0%、0%、30.7%、20.0%、33.7%、38.2%（見圖三）。如果以報告病例 1,106 例的年齡來看，1 歲以下的報告病例佔該年度的百分率分別為 58.7%、76.5%、66.3%、67.3%、33.3%、45.9%。而大於 10 歲的年齡層報告病例佔該年度的百分率分別為 0%、2.0%、15.1%、12.3%、28.3%、20.1%。百日咳的好發年齡層有往後移的傾向。

(五) 病例的發生月份

在 1993-98 年的 189 確定病例中，發病時間集中分布在 4 月到 9 月（詳見圖四），尤其是夏季為最主要的感染季節。入夏後的久咳不癒，應可考慮百日咳感染的可能性。

(六) 病例的地理分布

在 1993-98 年 189 確定病例中，臺北縣有 77 例（40.7%），臺北市 58 例（30.7%），彰化縣 19 例（10.1%），台中縣 10 例（5.3%），台中市 5 例（2.6%），新竹縣 4 例（2.1%），雲林縣（2.1%），台東縣 2 例（1.6%），桃園縣 2 例（1.6%），南投縣 1 例（0.5%），新竹市 1 例（0.5%），高雄市 1 例（0.5%）及澎湖縣 1 例（0.5%）。由地理分布來看，雲林縣以南的縣市，6 年間只有高雄市及澎湖縣在 96 年各發生 1 例，南部確定病例佔所有確定病例數的 1%，而臺北縣市佔所有確定病例數的 71%。6 年間各縣市的年每十萬人口發生率見表二。

(七) 疫苗紀錄

以 1996-1998 調查表的 150 例確定病例疫苗紀錄來看，小於 2 個月，

沒有接受過疫苗接種，有 7 例（4.7%）。2-3 月大，共有 26 例（17.3%），其中 16 例病例未接種疫苗，10 例接種 1 劑。4-5 月大，共有 4 例（2.73%），其中 1 例病例未接種疫苗，2 例接種 1 劑，1 例接種 2 劑。6-17 月大，共有 12 例（8.0%），其中 4 例病例未接種疫苗，1 例接種 1 劑，3 例接種 2 劑，4 例接種 3 劑。18-4 歲，共有 13 例（8.7%），其中 1 例病例未接種疫苗，1 例接種 3 劑，11 例接種 4 劑。5-9 歲年齡層共 37 例（24.7%），有 1 例沒有接種，有 3 例接種 3 劑，33 例（22%）完成 4 劑接種。10-19 歲，9 例皆完全接種（6%），在 150 例中，有 63 例（41%）完全接種 4 劑疫苗，其中小於 20 歲以下有 53 例（35%）（詳見表三）。

（八）各年齡層的侵襲率比較

以病例數最多的 97 年的年齡別侵襲率來看，以 1 歲以下的侵襲率最高，5-9 歲年齡層次之，1-4 歲再次，10-19 歲及 40 歲以上的年齡層較低（見表四）。

（九）症狀的分布

以 1996-1998 調查表的 150 例症狀來看，有 98.0% 病例出現咳嗽症狀，76.0% 有陣發性咳嗽，39.3% 哮聲，發紺 28.0%，嘔吐 40.0%，窒息 22.6%。

討 論

（一）1997 年百日咳確定病例比 1996 年的 15 例增加很多，而報告病例數由前一年的 146 例增加到 477 例，也創下新高。全國只有少數縣市未通報（雲林縣、金馬地區）。大臺北地區（臺北縣市），共通報 339 例（71%），陽性病例有 82 件（81%），通報病例陽性率為 24%。而台灣其他地區通報 138 例，陽性病例有 19 例，通報病例陽性率為 13.7%。大臺北地區（臺北縣市）通報病例陽性率與台灣其他地區明顯不同（ $P < 0.05$ ）。而南部地區

6 年共通報 91 例，檢出 2 例陽性病例。以通報病例的發生率來看病例的地域分布，臺北縣市是感染機會較高的地區。

(二) 目前各醫學中心通報百日咳的病例數差異很大，與該院是否發展百日咳的檢驗技術有關，同時檢驗相關的因素牽涉太多，造成百日咳的病例數被低估。在病患出現慢性而典型症狀，或咳嗽時間超過 2 週時，醫院可採血測量白血球數或血清抗體，但僅能做為參考，培養雖然是實驗診斷的黃金標準，但鼻咽拭子的採檢及特殊培養基等技術、成本及檢驗時間等問題，對醫院及病人造成負擔。因此，如果 PCR 的靈敏度在鼻咽拭子和咽喉拭子相差不多，使用咽喉拭子以 PCR 來偵測，是目前輔助診斷最有利的工具。而各大醫學中心已陸續引進 PCR 技術，但加強發病初期百日咳的診斷及通報檢驗，仍然是防治百日咳重要的方法。

(三) 疫苗的效益問題，台灣的疫苗採購在 1993 年以前是由省及院轄市的衛生單位各別採購，1989-1992 年各地區所採購的疫苗廠牌皆不同，由於跨區接種疫苗的情形非常普遍，加上 DPT 疫苗需接種 4 劑，因此會有同一人接種不同疫苗廠牌的情形。統計 1996 至 1998 年 150 例確定病例的疫苗紀錄，41% 的確定病例接種 4 劑，如果疫苗的免疫保護力估計約 12 年，接種 4 劑 20 歲以下年齡層病例佔 35%，約佔 1/3 的病例，這些病例應有免疫力但仍受感染。然而從疫苗接種與疾病嚴重度的相關，1997 年的流行中，21 例住院病例只有 1 例是完全接種，顯示疫苗接種仍然在症狀的控制上有一定的成效。

(四) 感染的年齡層，以 1 歲以下的病例侵襲率相對危險比最高，9 歲以下的病例侵襲率較高。年齡層的分布呈現兩個高峰，9 歲以下及 30-39 歲，是由病童及其照顧者所組成。年齡層的分布上移，10 歲以上的病例逐年增加，1 歲以下病例所佔比例逐年下降。防止年齡層大的成人把病原體帶回家中感染沒有抵抗力的嬰幼兒，是目前防治的重點。

(五) 國內地區的百日咳流行趨勢，因為疫苗及抗生素的使用，出現

症狀不明顯的現象，除非感染到免疫力不完全的嬰幼兒，才會出現典型的症狀，而被醫護人員懷疑為百日咳通報。唯有透過血清流行病學的測量，才能掌握百日咳在各年齡層的流行面貌。台大醫院為引進疫苗DTaP，在1991年測量全細胞疫苗的血清基準值⁽⁵¹⁾。在青少年及成年人的血清流行病學方面，則沒有資料提供，而這群人是防治流行的重點。因此，建議相關單位進行百日咳血清學研究。如能証實5-9歲年齡層免疫力低，因為入學也是重要的感染因子，可建議追加1劑DTaP，以加強預防的成效。

流行時的管理與控制

- 1.在流行時，適當的管理包括：對可感染的幼童完全接種，提高對疾病的懷疑程度，早期確認及處理病人及接觸者，並通報衛生當局。
- 2.抗生素治療：紅黴素（Ilosone）連續服用14天。以紅黴素治療5天後，可以清除百日咳菌，但未治療滿14天，約有10%的病人會復發症狀。
- 3.支援療法：小於1歲的病人，特別是有陣發性咳嗽，伴隨著呼吸困難及發紺症狀者，必須住院給予抗生素及觀察支援療法。包括提供氧氣、靜脈輸液、全靜脈營養及鼻咽抽吸。許多研究証實salbulamol可減少陣發咳嗽的頻率及時期。
- 4.住院病人必須給予隔離，一直到完成5天的抗生素治療為止。
- 5.流行控制，紅黴素使用在懷疑的病人，已証實可限制二次感染，使用紅黴素預防投藥，可使二次侵襲率由35%降為4%。另一人口群的研究，侵襲率為75%，預防投藥在兩週內把侵襲率降為16%。每個家戶接觸者，不管年齡及疫苗紀錄如何，都應接受14天的預防投藥。
- 6.有症狀的兒童應該隔離。在投藥5天後或症狀解除後再返回學校。
- 7.在流行期間，應在培養報告出來前就開始治療及預防投藥。
- 8.職業暴露，在暴露後，建議投藥14天的抗生素。有症狀者必須休息並至少投與5天的抗生素。

9.所有密切的接觸者必須預防性投藥。

誌 謝

感謝疾病管制局疫情組陳國東組長及中央研究院生物醫學研究所何美鄉老師在本文撰寫過程中的鼓勵，及疾病管制局疫情組、預防接種組的池宜倩小姐、巫坤彬先生和盧美香小姐在資料收集上協助，本文得以順利的完成。

撰稿者：賴辛癸¹ 蔡淑芬²

1. 衛生署疾病管制局第三分局
2. 衛生署疾病管制局預防接種組

參考文獻

- 1.Cherry JD. The epidemiology of pertussis and pertussis immunization in the United Kingdom and the United States: a comparative study. *Curr Probl Pediatr* 1984; 14: 3-77.
- 2.Steven Black. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: S85-89.
- 3.Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases, United States 1994. *MMWR* 1994; 431-480.
- 4.Centers for Disease Control and Prevention: Pertussis-United States, January 1992-June 1995. *MMWR* 1995, 44: 525-529.
- 5.Weininger U, Stehr K, Schmidt-Schlapfer G, et al. Bordetella pertussis infections and sudden unexpected deaths in children, *Eur J Pediatr* 1996, 155: 551-553.
- 6.Lambert HJ. Epidemiology of a small pertussis outbreak in Kent County, Michigan. *Public Health Rep* 1965; 80: 365-369.
- 7.Bass JW, Wittler RR. Return of epidemic pertussis in the United States.

- Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 343-345.
8. Centers for Disease Control. Reported vaccine-preventive diseases: United States, 1993, and the Childhood Immunization Initiative. MMWR 1994; 43: 57-60.
 9. Nennig ME, Shinefield HR, Edwards KM, et al. Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. JAMA 1996; 275: 1672-1674.
 10. Cromer BA, Boydos J, Hackell J, et al. Unrecognized pertussis infection in cents. Am J Dis Child 1993; 147: 575-577.
 11. Deville JG, Cherry JD, Christenson PD, et al. Frequency of unrecognized Bordetella pertussis infections in adults. Clin Infect Dis 1995; 21: 639-642.
 12. Cherry JD, Beer T, Chartrand AS, et al. Comparison of values of antibody to Bordetella pertussis antigens in young German and American men. Clin Infect Dis 1995; 20 (5) : 1271-1274.
 13. Long SS, Welkon CJ, Clark JL, Widespread silent transmission of pertussis in families: antibody correlates of infection and symptomatology. J Infect Dis 1990; 161: 480-486.
 14. Deen JL, Ink CA, Cherry JD, et al. Household contact of Bordetella pertussis infections. Clin Infect Dis 1995; 21 (5) : 1211-1219.
 15. Wortis N, Strebel PM, Wharton M, et al. Pertussis deaths: report of 23 cases in the United States, 1992 and 1993. Pediatrics 1996, 97: 607-612.
 16. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) . MMWR 1996; 45 (RR-12) : 22-31.
 17. Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria, tetanus, and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures. Advisory Committee (ACIP) . MMWR 1991; 40: 1-28.
 18. Sprauer MA, Cochi SL, Zell ER, et al. Prevention of secondary transmission of pertussis in households with early use of erythromycin. AM J Dis Child 1992; 146: 177-181.
 19. Atkinson W, Furphy L, Gant J, Pertussis . In :Epidemiology and prevention

- of vaccine- preventable diseases . Atkinson W, et al., 2d ed. Atlanta, Ga.: Centers for Disease Control and Prevention, Department of health and Human Services, 1995: 57-72
- 20.Christie CD, Marx ML, Marchant CD, et al. The 1993 epidemic of pertussis in Cincinnati. Resurgence of disease in a highly immunized population of children. *N Engl J Med* 1994, 331: 16-21.
- 21.Edwards KM, Meade BD, Decker MD, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: overview and serologic response. *Pediatrics* 1995, 96 (suppl) : 548-557.
- 22.Meade BD, Deforest A, Edwards KM, et al. Description and evaluation of serologic assays used in a multicenter trial of acellular pertussis vaccines. *Pediatrics* 1995, 96 (suppl) : 570-575.
- 23.Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, et al. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996, 334: 349-355.
- 24.Edwards KM, Decker MD: Acellular pertussis vaccines from infants. *N Engl J Med* 1996; 334: 391-392.
- 25.He Q, Mertsola J. Epidemiology and prevention of pertussis. *Current Opinion in Pediatrics* 1997; 9: 14-18.
- 26.Scott PT, Clark JB, Miser WE. Pertussis: An Update on Primary Prevention and Outbreak Control. *American Family Physician*. 1997; 56: 1121-1128.
- 27.Patriarca PA, Biellik RJ, Sanden G, et al. Sensitivity and specificity of clinical case definitions for pertussis. *Am J Public Health* 1988; 78: 833-6.
- 28.Hay WW, Groothuis JR, Hayward AR, et al. 13th Ed *Current Pediatric Diagnosis & Treatment*. Appleton & Lange Norwalk, CT 1997: 1043p
- 29.Muller FM, Hoppe JE, Konig CH. Laboratory diagnosis of pertussis: state of the art in 1997. *J of Clin Microbio*. 1997;35 (10) : 2435-2443.
- 30.Bejuk J, Begovac J, Bace A, et al. Culture of *Bordetella pertussis* from three upper respiratory tract specimens. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 1995; 14: 64-65.
- 31.潘子明、邱秀櫻、李永盛、賴明和、趙秀琳、王志銘、許須美：1995年台灣地區之百日咳。行政院衛生署疫情報導 1996; 12: 379-388。

- 32.防疫檢驗標準作業手冊，衛生署預防醫學研究所，84 年 3 月。
- 33.Onorato IM, Wassilak SG. Laboratory diagnosis of pertussis: the state of the art. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 145-151.
- 34.Schmitt-Grohe S, Cherry JD, Heininger U, et al. pertussis in German adults. *Clin Infect Dis* 1995, 21: 860-866.
- 35.McNicol P, Giercke SM, Martin GD, et al. Evaluation and validation of a monoclonal immunofluorescent reagent for direct detection of *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol.* 1995; 33: 2868-2871.
- 36.Meade BD, Bollen A. Recommendations for use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of *Bordetella pertussis* infections. *J Med Microbiol.* 1994;41: 51-55.
- 37.Lichtinghagen R, Glaubitz R. A competitive polymerase chain reaction assay for reliable identification of *Bordetella pertussis* in nasopharyngeal swabs. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1995; 33: 87-93.
- 38.Reizenstein E, Lindberg L, Mollby R, et al. Validation of nested *Bordetella* PCR in pertussis vaccine trial. *J Clin Microbiol.* 1996; 34: 810-815.
- 39.Glare EM, Paton JC, Premier RR, et al. Analysis of a repetitive DNA sequence from *Bordetella pertussis* and its application to the diagnosis of pertussis using the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1990; 28: 1982-1987.
- 40.He Q, Schmidt-Schlapfer G, Just M, et al. Impact of polymerase chain reaction on clinical pertussis: Finnish and Swiss experiences. *J Infect Dis.* 1996; 174: 1288-1295.
- 41.Edelman K, Nikkari S, Ruuskanen O, et al.. Detection of *Bordetella pertussis* by polymerase chain reaction and culture in the nasopharynx of erythromycin-treated infants with pertussis. *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15: 54-57.
- 42.Van der Zee A, Agterberg C, Peeters M, et al. A clinical validation of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* polymerase chain reaction: comparison with culture and serology using samples from patients with suspected whooping cough from a highly immunized population. *J Infect*

- Dis 1996; 174: 89-96.
43. Halperin SA, Bortolussi R, Wort AJ. Evaluation of culture, immunofluorescence, and serology for the diagnosis of pertussis. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 752-7.
 44. Mink CM, O'Brien C H, Wassilak SRM, et al. Isotype and antigen specificity of pertussis agglutinins following whole-cell pertussis vaccination and infection with *Bordetella pertussis*. *Infect Immun* 1994; 62: 1118-1120.
 45. Cattaneo LA, Reed GW, Haase DH, et al. The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* infections: a study of persons ages 1-65 years. *J Infect Dis* 1996; 173: 1256-1259.
 46. Grimprel E, Begue P, Anjak I, Njamkepo E, Francois P, Guiso N: Long-term human serum antibody responses after immunization with whole-cell pertussis vaccine in France. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996; 3: 93-97.
 47. Thomas Kenyon, Hector Izurieta. Large outbreak of pertussis among young children in Chicago, 1993: investigation of potential contributing factors and estimation of vaccine effectiveness. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 655-661.
 48. Biellik RJ, Patriarca PA, Mullen JR, et al. Risk Factors for community- and household-acquired pertussis during a large-scale outbreak in central Wisconsin. *J Infect Dis* 1988; 157: 1134-1141.
 49. Sprauer MA, Cochi SL, Zell ER, et al. Prevention of secondary transmission of pertussis in households with early use of erythromycin. *Amer Infect Dis C.* 1992; 146: 177-181.
 50. Dodhia H, Miller E. Review of the evidence for the use of erythromycin in the management of persons exposed to pertussis. *Epidemiol Infect* 1998; 120 (2) : 143-149.
 51. Huang LM, Lee CY, Hsu CY, et al. Immunogenicity of primary DPT vaccination. *J Formos Med Assoc* 1991; 90 (7) : 670-674.

表一 百日咳實驗診斷

病人分類	不同咳嗽期間所採用的檢驗方法 ^a				
	1-2 週		3-4 週		>4 週
	未治療過	已治療 ^b	未治療過	已治療 ^b	未治療或已治療
未接種過的嬰兒	PCR, culture, DFA ^c	PCR, DFA	Culture (PCR)	Serology ^d (PCR)	Serology
未接種過的兒童	PCR, culture, DFA	PCR, DFA	PCR, serology (culture)	Serology (PCR)	Serology
接種過的嬰兒或兒童	PCR, culture, DFA	PCR, DFA	PCR, serology (culture)	Serology (PCR)	Serology
青少年及成人	PCR, culture, DFA	PCR, DFA	PCR, serology (culture)	Serology (PCR)	Serology

^a每一項目排列多種檢驗方法時，以排名在前的方法較適用。括號內的方法在下個階段疾病病程靈敏度下降

^b以適當的抗生素治療期間小於一週

^cDFA只適用在合併culture或PCR

^d初生嬰兒可能不會產生特異的IgA抗體

表二 各縣市每十萬人口發生率

縣市	1998年	1997年	1996年	1995年	1994年	1993年
臺北縣	0.37	1.20	0.21	0.28	0.13	0.13
臺北市	0.30	1.60		0.26		0.04
台東縣		0.79			0.39	
桃園縣		0.13				0.07
彰化縣	0.38	0.18	0.08	0.47		
台中縣	0.20	0.42			0.08	
高雄市			0.07			
新竹縣			0.74	0.25		
南投縣		0.29				
新竹市		0.29				
雲林縣	0.53					
台中市			0.24	0.36		
宜蘭縣						0.22
花蓮縣	0.28					
澎湖縣			1.10			

註：基隆市、苗栗縣、嘉義縣市、台南縣市、高雄縣、屏東縣、金馬地區等地區 6 年間沒有百日咳確定病例。

表三 各年齡層疫苗接種紀錄

年齡別	應接種劑數	注射情形						個案數 合計
		0 劑	1 劑	2 劑	3 劑	4 劑	不明	
未滿 2 月	0	7						7
2-3 月	1	16	10					26
4-5 月	2	1	2	1				4
6-17 月	3	4	1	3	4			12
18 月-4 歲	4	1			1	11		13
5-9 歲	4	1			3	33		37
10-19 歲	4	0				9		9
20-29 歲	4	1				5	3	9
30-39 歲	4	2				5	14	21
40-49 歲	0	3					3	6
50-59 歲	0	2				0		2
60 歲以上	0	4						4
合計		42	13	4	8	63	20	150

資料來源：檢疫總所 1996-98 年傳染病監視年報

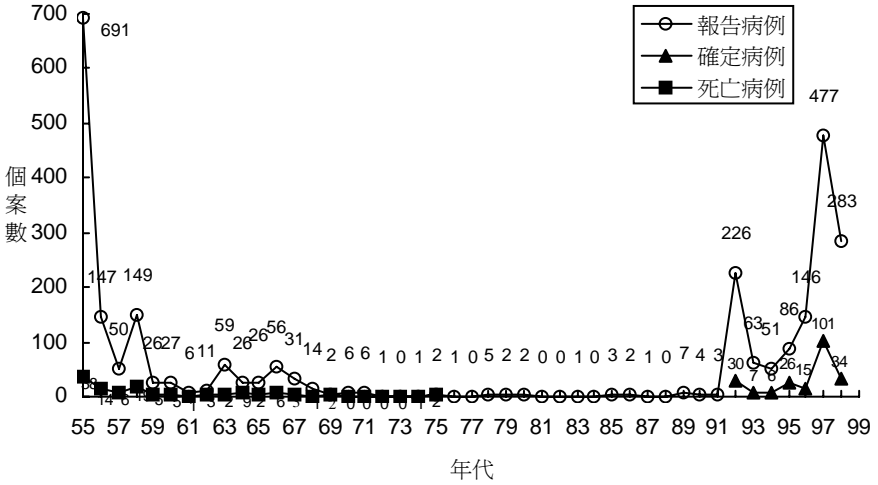
備註：因國內引進使用 DPT 混合疫苗之年代為民國 43 年，因此，個案年齡若大於 45 歲者，應無 DPT 接種史。

表四 1997 年台灣地區百日咳確定病例年齡別侵襲率

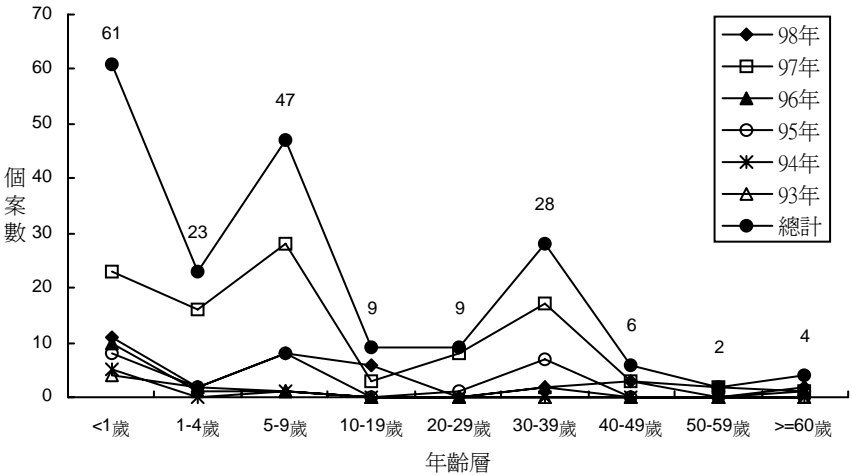
年齡 (歲)	病例數 (%)	1997 年年中人口數	年齡別侵襲率 (1/100,000)	相對危險比
<1 歲	23 (23.0%)	300,000	7.67	35.46*
1-4 歲	16 (16.0%)	1,280,000	1.25	5.78*
5-9 歲	28 (28.0%)	1,600,000	1.75	8.09*
10-19 歲	3 (3.0%)	3,760,000	0.08	0.37
20-29 歲	8 (8.0%)	3,700,000	0.22	參考值 (reference)
30-39 歲	17 (17.0%)	3,820,000	0.46	2.06
>=40 歲	6 (6.0%)	7,140,000	0.08	0.39
合計	101 (100.0%)	21,600,000	0.47	1.88

* $P < 0.05$, 卡方檢定。

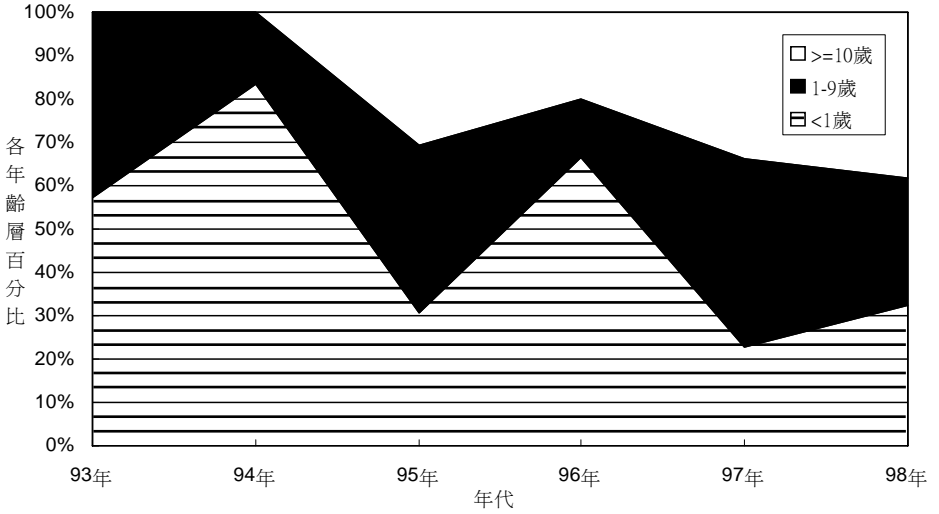
圖一 1955-98 台灣地區百日咳報告病例及確定病例數



圖二 1993-98 年百日咳確定個案年齡分布圖



圖三 1993-98年確定病例年齡分布趨勢圖



圖四 1993-98年百日咳確定病例月份分布圖

