

## 類鼻疽：台灣新起的致命性感染疾病

### 前 言

由類鼻疽桿菌 (*Burkholderiapsedomallei*) 這種革蘭氏陰性桿菌引起的所有感染症皆稱為「類鼻疽」(melinidosis)。此疾病為人、畜共通疾病。早在 1911 年，緬甸仰光醫院的兩位工作者 Whitmore A 及 Kishnaswamics<sup>(1)</sup>，從 35 位敗血症死者屍體解剖中分離出一種以前完全不同的新細菌，其造成的臨床病症和「鼻疽」無法區分；此症為多發性乾酪樣病灶 (caseous lesions)，主要侵患器官在肺部，其它如肝、脾、腎、皮膚等器官亦常受犯。當時，他們並未將這種新疾病授以名稱，但卻將這隻新致病菌命名為 *Bacillus pseudomallei* 後來改為 *Pseudomonopseudomallei*，現亦改名 *Burkholderiapseudomallei*，直至 1921 年，馬來西亞的 Stanton 及 Retcher 兩位醫生<sup>(2)</sup> 研究實驗室動物及人類的突發性感染群後，才賦予此新感染症「類鼻疽」的名稱。

類鼻疽自被確認以來已逾 80 年，但此症仍少被研究及瞭解，英文醫學書籍亦祇稍作介紹，台灣地區醫師對此症有所認識者更屬少數。類鼻疽在某些熱

帶國家不僅是罹病及致死的主因<sup>(3)</sup>，且牲畜感染亦將造成經濟及公共衛生問題<sup>(4)</sup>。爲了提高臨床醫師對類鼻疽的認識，故爲文介紹此症的臨床及實驗診斷特性。

## 流行病學

人、獸類鼻疽病例報告主要分佈於南、北緯 20 度內，盛行於東南亞國家及澳洲北部；新流行區爲大陸（廣東、廣西及海南島）及香港，其它地區偶有因旅遊至流行區後發病報告病例<sup>(5)</sup>。台灣地區，在民國 71 年只有一境外移入病例報告<sup>(6)</sup>，直到民國 83 年才有另 2 例本土病例報告<sup>(7)</sup>。而高雄榮民總醫院在民國 85 年底累計報告 10 例微生物學診斷確定病例<sup>(8)</sup>。目前類鼻疽是泰國東北部及澳洲“北領地”致死性社區感染敗血性肺炎最重要的病菌<sup>(9,10)</sup>。各年齡層皆可罹病，高峰期爲 40 至 60 歲，男性稍多於女性。在泰國主要罹病者爲農夫，新加坡患者則與職業無關。大部份流行區發病期與季節和雨季相關<sup>(11)</sup>，暗示其可能爲近期感染的急性病，但對慢性再活化及復發的機轉則仍未清楚。潛在危險因子爲糖尿病、腎臟病、癌症與其它造成免疫能力降低因素<sup>(12)</sup>；但類鼻疽與愛滋病的關係則未被報告。

## 微生物特性與致病機轉

類鼻疽桿菌爲非挑別性細菌，很容易由各種培養基培養出來，但生長速度慢通常需 3—5 天的培養，菌落才會明顯，在 5 至 7 日的菌落呈現像雛菊花的獨有特徵<sup>(13)</sup>；若在混合細菌培養中，則易被其它細菌溢生蓋過而被忽略，而選擇性培養基（Ashdown's selective media）則可幫忙<sup>(14)</sup>。自然界中，類鼻疽桿菌可由水及土壤分離出來；在泰國流行區，其水稻田及橡樹田土壤菌分離率可高達 78%<sup>(15)</sup>。

類鼻疽桿菌的正確鑑定則有賴對這細菌特性的瞭解和警覺，此菌爲革蘭氏陰性桿菌，雙極端染色、陽性氧化醌反應；利用多株抗血清玻片一凝集法在流行區可提早此菌落鑑定時間。革蘭氏染色、菌落特徵、傳統生化試驗、加上對 aminoglycosides 及 colistin 的抗藥特性，其鑑定率和商業鑑定系統（API20NE 相仿<sup>(16)</sup>）。此菌易被誤鑑定爲 *Pseudomonas* 或其他

pseudomonads。抗生素感受性試驗一般沒有特殊困難，除了在discdiffusion方法中co-trimoxazole易造成判讀的困擾。

類鼻疽真正致病機轉目前仍屬複雜不明地帶。大部份患者為新近感染，常由受類鼻疽桿菌污染之土壤或水經過破損皮膚或呼吸道進入人體，再造成肺部或全身瀰散性感染<sup>(10)</sup>。經口及腸道的感染途徑則未經證實。

## 臨床表現

類鼻疽的臨床表現千變萬化，可從慢性局部感染至急性敗血症，故有「偉大摹仿者」之稱<sup>(17)</sup>，常造成臨床診斷的困難。復發性類鼻疽（23%）亦是臨床上嚴重問題<sup>(12)</sup>，文獻報告潛伏期可長達 26 年<sup>(18)</sup>，主要與選擇治療藥物和治療時間長短有關<sup>(19)</sup>。Chaowagul等學者<sup>(12)</sup>將微生物培養證實的類鼻疽患者，依其是否出現菌血症及器官侵犯範圍將疾病嚴重度分為四等：

- 一、瀰散性菌血性類鼻疽（22%），即陽性血液細菌培養及多於一個以上器官受侵犯；其死亡率高達 75%。
- 二、非瀰散性，但菌血性類鼻疽（39%），即陽性血液培養，但無原始感染部位或祇有一受感染器官，死亡率 61%。
- 三、多處器官局限性類鼻疽（8%），即陰性血液培養，但有多於一處以上受感染器官死亡率為 21%。
- 四、局限性類鼻疽（31%），即陰性血液培養併祇單獨部位受感染，其死亡率為 13%。

類鼻疽可侵犯幾乎所有器官，祇有約 10%菌血症患者無被懷疑或檢查出受感染器官。有近半數患者有肺部感染，次之依序為皮膚或軟組織感染（21%）；肝或脾侵犯（16%），泌尿道感染（12%），而化膿性腮腺炎或腮腺膿瘍（6.5%）是幼兒類鼻疽的主要臨床特徵<sup>(20)</sup>。其它如眼、中樞神經系統、心臟血管、骨骼及關節皆可受侵犯。有四分之一以上患者以多處器官感染來表現。

患者經常以發燒、寒顫等非特殊病癥來表現，近一半患者以急性病癥（小於一週）來表現，近四分之一以慢性病癥表現（大於一個月）。頭痛、肌肉痛、關節痛、咳嗽、呼吸困難、肋膜痛等亦是常見。約五分之一患者有腹痛，但噁心、嘔吐及腹瀉等胃腸道症狀則少見。若有皮膚病灶（皮下

膿瘍)，則常提供立即地診斷。

胸部 X 光檢查，七成以上有不正常發現。單側肺病灶稍多於雙側；單側病灶以右肺稍多。兩側肺病灶的三種常見胸部 X 光變化依序為：雙側結節性病灶（血行性肺炎）、雙側無或合併開洞的片狀肺炎及瀰散性間質性肺炎。

## 診 斷

確定診斷唯有從臨床檢體培養鑑定出類鼻疽桿菌。但因對此菌的培養特徵的不熟悉，尤其在非流行區域，易造成鑑定上的困難。

血清學診斷方式因許多因素而受阻礙，這些包括流行區健康人口血清抗體的上升，無臨床症狀的感染，抗原的標準化不良及對其它 *Pseudomonas* 屬細菌的交叉偽陰性反應。早期血清學診斷有補體固定法（complement fixation test, CF），直接細菌凝集法，及血球凝集法（hemagglutination test, HA），這些檢驗法可靠性差，特異性及敏感性不高。但因此法簡單，在流行區可作為流行病學篩檢；而在非流行區或可作為診斷試驗。

新一代檢驗法有間接免疫螢光法（indirect immunofluorescent test, IFAT）測 IgM 抗體；近有酵素連接免疫吸附分析法（enzyme linked immunosorbent assay, ELISA）可測 IgM 及 IgG 抗體。這些方法特異性及敏感性皆高，且顯示與疾病的活動度有較好的相關性，唯需昂貴設備及熟練技術。

## 治療

類鼻疽的治療仍是一個未解決的難題。目前其總死亡率仍高達 40%，主要取決於入院時罹病的嚴重程度。死亡率從輕度患者（局部感染血液培養陰性）的 20%，驟升至敗血症的 75%。延遲診斷及延遲使用適當抗生素是造成死亡率上升的主因。

在嚴重類鼻疽患者<sup>(21)</sup>，目前建議治療抗生素為單獨使用靜脈注射 ceftazidime (120mg/kg/day) 或併用 co-trimoxazole。使用靜脈注射 co-amoxiclav (amoxicillin/clavulanic acid, 160mg/kg/day)，作為起始治療，具有同等效果。靜脈注射期間最短兩週以上。維持性治療可使用“傳統四合一口服治療” [cotrimoxazole (50mg/kg/d) + doxycycline (4mg/kg/d) + chloramphenicol (40mg/kg/d)

(前四週使用)]，或口服co-amoxyclav(600mg/kg/day)。總療程應為 12 至 20 週。使用這些療法的復發率約 10%。不足療程常造成復發率的增加。

## 結論

誠如學者的預言此症猶如冰山的一角<sup>(4)</sup>，且類鼻疽的流行具有株生(clonality)現象<sup>(22)</sup>意即病例會生根，一個接著一個出現；位居亞熱帶地區的台灣在本上病例出現後，作者據此推斷台灣地區類鼻疽報告病例應遠低於實際盛行情況。在泰國、新加坡、澳洲北部，由於臨床醫師的警覺及診斷方法的改善，近年來類鼻疽的發生率都有增加的趨勢<sup>(10,12,23)</sup>台灣位處亞熱帶地區，且已有本土性病例報告。而台灣真正類鼻疽桿菌分佈情形及盛行率都未有實際研究。相信未來幾年，由於臨床醫師的警覺性提高，台灣地區類鼻疽病例將逐漸將增加。建議台灣衛生當局將類鼻疽這種嚴重感染症列入報告傳染病，另須進一步作環境中細菌分佈及人類與動物血清篩檢等工作，才可掌握類鼻疽在台灣確實流行的情況。

儘管有加護照顧及積極抗生素治療，在敗血性類鼻疽，其死亡率仍居高不下，所以一些控制類鼻疽的措施仍是必需的：

1. 針對糖尿病及酗酒等最重要的兩個病因及致死因子進行預防及控制工作。
2. 在確定流行區內，對執行農藝或有職業相關暴露因素者，應建議使用保護性鞋套或手套以避免皮膚直接暴露於濕土。
3. 對被懷疑為類鼻疽受感染者，應即刻使用適當抗生素。
4. 強調維持性抗生素使用順從性及長期追蹤的重要性，以預防復發產生。

**撰稿者：**陳盎生、李欣蓉、顏慕庸、王任賢、王堯顯、萬樹人、林錫勳、劉永慶〔高雄榮民總醫院內科部感染科〕

## 參考文獻

1. Whitmore A, Krishnaswarni C S. An account of discovery of a hitherto undescribed infectious disease occurring among the population of Rangoon. *Indian Med Gaz.* 1912;47:262-267.
2. Staton AT, Fletcher W. Melioidosis. *Lancet* 1925;208:10.
3. Chaowagul W, White NJ, Dance DAB, et al. Melioidosis: a major cause of community acquired septicemia in northeastern Thailand. *J Infect Dis* 1989;159(5):890-899.
4. Dance AB. Melioidosis: the tip of the iceberg? *Clin Microbiol Rev* 1991;4:52-60.
5. Henderson A, Webb I, Hill V. Septicaemic melioidosis in patients transferred from endemic areas [letter]. *Anaesthesia & Intensive care* 1993;21:895-896.
6. Lee N, Wu JL, Lee CH, et al. *Pseudomonas pseudomallei* infection from drowning: the first reported case in Taiwan. *J Clin Microbiol* 1985;22:352-354.
7. Lee SSJ, Liu YC, Chen YS, et al. Melioidosis: two indigenous cases in Taiwan. *J Formos Med Asso* 1996;95:562-566.
8. Chen YS, Lee SSJ, Liu YC, et al. Melioidosis: an emerging new life-threatening infectious disease in Southern Taiwan. Oral presentation in Annual meeting of The Infectious Disease Society of the Republic of China. 1996.
9. Chaowagul W, White NJ, Dance DAB, et al. Melioidosis: a major cause of community-acquired septicemia in Northeastern Thailand. *J Infect Dis* 1989;159:890-899.
10. Currie B. Increasing recognition of melioidosis in tropical Australia, In: Puthuchery SD, Malik YA, eds. *Melioidosis: Prevailing problems and future directions. Selected papers from the first international symposium on melioidosis.* Kuala Lumpur, Malaysia: Malaysian Society of Infectious Diseases & Chemotherapy. 1994:20p
11. Suputtamongkol Y, Hall AJ, Dance DAB, et al. The epidemiology of melioidosis in Ubon Ratchatani, Northeast Thailand. *International J Epidemiol* 1994;23:1082-1090.
12. Chaowagul W, Suputtamongkol Y, White NJ. Clinical presentations of melioidosis. In: Puthuchery SD, Malik YA, eds. *Melioidosis: Prevailing problems and future directions. Selected papers from the first international symposium on melioidosis.* Kuala Lumpur, Malaysia: Malaysian Society of Infectious Diseases & Chemotherapy. 1994:130p
13. Patamasucon P, Schaad UB, Nelson JD. Melioidosis. *J Pediatric* 1982;100:175-182.
14. Ashdown LR. An improved screening technique of *Pseudomonas pseudomallei* from

- clinical specimens. *Pathol* 1979;11:293-297
15. Nachiangmai N, Patamasucon P, Tipayamonthein B, et al. *Pseudomonas pseudomallei* in southern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth*. 1985;16:83-87.
16. Dance DAB, Wuthiekanun V, Naigowit P, et al. Identification of *Pseudomonas pseudomallei* in clinical practice: use of simple screening tests and API 20 NE. *J Clin Pathol* 1989;42:645-648.
17. Yee KC, Lee MK, Chua CT, et al. Melioidosis, the great mimicker: areport of 10 cases from Malaysia. *J Trop Med Hyg* 1988;91:249-254.
18. Mays EE, Ricketts EA. Melioidosis: recrudescence associated with bronchogenic carcinoma twenty-six years following initial geographic exposure. *Chest* 1975;68(2):261-263.
19. Chaowagul W, Suputtarnongkol Y, Dance AB, et al. Relapse in melioidosis: incidence and risk factors. *J Infect Dis* 1993;168:1181-1185
20. Dance DAB, Davis TMW, Wattanagoon Y, et al. Acute suppurative parotitis caused by *pseudomonas pseudomallei* in children. *J Infect Dis* 1989;159:654-660.
21. Suputtamongkol Y, Chaowagul W. Management and therapy of melioidosis. In Puthuchery SD, Malik YA, eds. *Melioidosis: Prevailing problems and future directions. Selected papers from the first international symposium on melioidosis*. Kuala Lumpur, Malaysia: Malaysian Society of Infectious Disease & Chemotherapy. 1994;200p
22. Currie B, Smith-Vaughan H, Golledge C, et al. *Pseudomonas pseudomallei* isolates collected over 25 years from a non-tropical endemic focus show clonality on the basis of ribotyping. *Epidemiol Infect* 1994;113:307-312
23. Heng BH, Goh KT. Epidemiology of melioidosis in Singapore. In: puthuchery SD, Malik YA, eds. *Melioidosis: Prevailing problems and future directions. Selected papers from the first International symposium on melioidosis*. Kuala Lumpur, Malaysia: Malaysian Society of Infectious Diseases & Chemotherapy. 1994.49p