

鉤端螺旋體病

一、前言

約在 110 年前德國Weil曾發表以脾臟腫大、黃疸、及腎炎為特徵之感染，後來被稱為Weil 氏病者，即被icterohaemorrhagiae 或copenhageni血清型感染的鉤端螺旋體病⁽¹⁾。後來在世界各地陸續也發現症狀較溫和之其他血清型的感染，而有Cane cutter 's disease , Pea picker 's disease,Rice field worker 's disease , Hay maker 's disease , Fish handler 's disease , Swineherd 's disease , Seven-day fever , Autumn fever , Harvest fever , Swamp fever , Mud fever , Field fever , Water fever , Fort Bragg fever , Canicola fever , Mouse fever 等別名⁽²⁾。本病在台灣自從 1976 年首次病例報告以來⁽³⁾，一直未受重視。尤其會引起嚴重腎衰竭⁽⁴⁾，可能長期被忽略。我們最近在林口長庚紀念醫院發現並以MAT(Mirosopic aggludnation test)抗體檢查及病原核酸增幅偵測法^(5,6)，證實 2 個病例，其中一例係感染*Leptospira.borgpetersenii ballum* 血清型，已成功治癒，另一例係感染*L.interrogans australis* 血清型，則不幸病故⁽⁷⁾。

二、病原及傳播方式

鉤端螺旋體為緊密纏繞之細螺旋體，大小約 0.1-0.5 X 10-20 μ m，具 2 條內鞭毛行旋轉式運動。菌體纖細且不易染色，因此以暗視野顯微鏡觀察效果最佳⁽⁸⁾。菌體之一端或兩端彎曲呈「問號」狀，因而日本Noguchi將此菌命名為「interrogans」。培養菌體之最適溫度為 25-30 $^{\circ}$ C，鉤端螺旋體科主要有一屬，即鉤端螺旋體屬(*Leptospira*)。目前可分 17 個基因種(genospecies)，具病原性行寄生者有 *Leptospira interrogans* , *L.kirschneri(alstonii)*, *L.noguchii*, *L.santarosai* , *L.borgpetersenii* , *L.inadai* , *L.weilii* ；營腐生而無病原性者有 *L.biflexa* , *L.meyeri* , *L.wolbachii* 等。所有皆可用血清學方法再加細分，其分類的基本單位為血清型(serovar, 亦即舊稱所謂serotype)，相似而具部份交叉反應的血清型再集成血清群(serogroup)。習慣上，許多人仍沿用舊稱，亦即以血

清型當成種名，例如 *L. icterohaemorrhagiae*，其正確的名稱應該是 *L. interrogans*，*icterohaemorrhagiae* 血清型；*L. grippotyphosa*，應該是 *L. kirschneri*，*grippotyphosa* 血清型；*L. ballum* 應該是 *L. borgpetersenii*，*ballum* 血清型。目前已知病原性鉤端螺旋體菌共約 277 餘種血清型，分別隸屬於約 25 個血清群⁽⁹⁾。病原性血清型通常具有專屬保菌宿主(Reservoir)(表一)。

表一 病原性鉤端螺旋體各種血清型之保菌宿主

保 菌 動 物	血 清 型	基 因 種
牛、野生動物	<i>australis</i>	<i>interrogans</i>
啮齒類、野生動物	<i>autumnalis</i>	<i>interrogans</i>
牛	<i>balcanica</i>	<i>borgpetersenii</i>
啮齒類、野生動物	<i>ballum</i>	<i>borgpetersenii</i>
牛、啮齒類	<i>bataviae</i>	<i>interrogans</i>
豬、馬、(犬?)	<i>bratislava</i>	<i>interrogans</i>
犬、土狼	<i>canicola</i>	<i>interrogans</i>
牛、犬、啮齒類	<i>copenhageni</i>	<i>interrogans</i>
浣熊、臭鼬、啮齒類	<i>grippotyphosa</i>	<i>kirschneri (alstonii)</i>
牛	<i>hardjobovis</i>	<i>borgpetersenii</i>
牛	<i>hardjoprajitno</i>	<i>interrogans</i>
野生動物	<i>hebdomadis</i>	<i>interrogans</i>
啮齒類	<i>icterohaemorrhagiae</i>	<i>interrogans</i>
豬、野生動物	<i>pomona (kennewicki)</i>	<i>interrogans</i>
牛	<i>saxkoebing</i>	<i>interrogans</i>
牛、啮齒類	<i>sejroe</i>	<i>borgpetersenii</i>
豬	<i>tarassovi</i>	<i>borgpetersenii</i>

鉤端螺旋體感染幾乎所有的哺乳類，如鼠類、狗、牛、豬等，造成腎臟慢性感染，並且由尿液大量排菌⁽¹⁾。帶菌者可藉由尿液持續排菌達 6 至 18 個

月(表二)。菌體經接觸消毒劑、高溫、乾燥等極易死滅，惟在鹼性停滯死水或潮溼土壤中可存活數週之久。人類可經食入或接觸受污染的水、食物而感染；菌體藉助其特殊的運動方式，當人們工作(農民、衛生下水道工程或維修人員、礦工等)、游泳⁽¹⁰⁾、或戲水(激流泛舟等水上活動)時，可經由皮膚傷口、口咽黏膜、眼結膜或生殖道的傷口感染。洪水氾濫過後常見爆發流行，從公共衛生觀點看來，人和動物長時間排菌現象，確實是危害人和其他動物健康的一大隱憂。

表二 鉤端螺旋體在人和各種動物之保菌期間

動物種類	帶菌期間
犬	110-700 天
貓	4-119 天
牛	4 個月
綿羊及山羊	6-9 個月
豬	6-18 個月
雞	108 天
鴨	128 天
鵝	158 天
大河鼠	7-8 個月
小田鼠	9-15 個月
天竺鼠	135 天
臭鼬	6 個月
人	1-11 個月

三、臨床症狀及致病機制

臨床症狀從不顯性感染到致死性的肝腎衰竭均可能發生^(11,12)，常被誤診為恙蟲病、流行性感冒、上呼吸道感染(URI)、不明熱(FUO)、漢他病毒感染、無菌性腦膜炎、病毒性肝炎等。由於臨床症狀變化很大，可能有如下三種類型：

一發燒或無黃疸型⁽¹³⁾，潛伏期約 7 至 14 天，突然發生發冷、發高熱、結膜充血、僵硬、虛脫、嚴重頭痛、下肢疼痛、肌痛；較嚴重者常有雙峰(馬鞍)型發熱現象，即第一峰為菌血期，持續 4 至 7 天，隨即降至常溫，1 至 3 天後又進入第二峰免疫期，此時除了發燒外還出現菌尿。二、肝腎衰竭型，此為前述菌血症並未消退而進一步轉變成較嚴重者，常出現黃疸、出血、寡尿、尿毒等症狀；腦膜炎症狀如感亂、不安、幻覺、妄想、及抽蓄等則常被上述肝、腎症狀遮蓋而忽略。黃疸和寡尿的情形愈嚴重，預後就愈差。三、腦膜炎型，此型通常預後佳，主要症狀有發燒、頭疼、懼光、嘔吐、及頸部僵硬等，腦脊液內淋巴細胞增多；蛋白量亦增加。和其它原因引起的腦膜炎相比，較特殊者為肌痛、結膜充血(雙側性)、以及由於微血管脆弱所引起之出血傾向。另外也有肺部、呼吸道症狀之報告^(1,14)以前認為某些血清型固定會引起某些臨床症狀；現已知並無血清型特異性臨床症狀，所有病原性血清型引致的疾病均類似；唯如grlppotyphosa, pomona, hardjo等血清型則甚少引起嚴重致死性肝腎型疾病。

致病機制方面已知菌體會黏著在腎小管上皮細胞，但並不會傷害細胞、或引起炎症反應。病患常見之間質性腎炎其確切原因不明。菌體抽出物中醣脂蛋白(glycolipoprotein)或LPS 並無致熱作用，但具輕微的細胞毒性；另外磷脂溶素(phospholipase)等溶血素的病原性仍不明⁽¹⁾。

四、診 斷

根據WHO 和CDC 對本病之定義^(8,15)：由病患尿液、腦脊髓液、血液等檢體分離菌體，或以PCR 偵測病原核酸^(4,5)乃最直接的確診方式，另外例如病患和動物接觸的病史、以顯微凝集試驗(MAT)比較發病初期和後期抗體的上升等，也非常有意義^(1,8)。雖然其它抗體檢查法如ELISA、平板凝集、微膠粒凝集、間接血球凝集等均有人使用，或已有商品化診斷試劑，目前國際上仍以活菌MAT 抗體檢查為公認標準。

五、治療及預防

高劑量青黴素對發病初期極有效，過敏者可改用紅黴素或匹環素，但注意

賈赫氏反應⁽¹⁶⁾(Jarisch-Herxheimer reaction)。對曾接觸病原菌而有感染疑慮時可給予Doxycycline 來預防⁽¹⁷⁾。有些國家可針對高危險群實施疫苗注射，但是效果有限^(1,8)。有效的預防策略包括避免接觸可能之感染源、滅鼠、穿著保護性衣物等。

六、結語及建議

作者建議臨床醫師們若發現病患有發燒、意識障礙、黃疸、或急性腎衰竭；且找不出致病因時，應將鉤端螺旋體病列入鑑別診斷；以期早期診斷和及時治療。目前作者實驗室可進行標準的活菌MAT 抗體檢查(血清)、細菌培養(尿液、血液)、以及PCR 病原核酸偵測(尿液、血液)，需要協助實驗室診斷者歡迎和我們聯絡。

撰稿者：潘銘正¹、楊智偉²、李智隆³

1. 國立台灣大學獸醫學系

2. 林口長庚紀念醫院腎臟科

3. 行政院衛生署預防醫學研究所細菌組

參考文獻

1. Faine S. *Leptospira and leptospirosis*. CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, U.S.A. 1994.
2. Torten M. *Leptospirosis*, in Steel JH Ed., *CRC Handbook series in Zoonoses. Section A.1. Bacterial, rickettsial and mycotic diseases*. CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, U.S.A. 1979.
3. Lin KC, Fong MS, and Lee LD. 1976. *Leptospirosis in Taiwan*. *Chin Med J*. 1976; 23 : 204 -216.
4. Winearls CG, Chan L, Coghlan JD, et al. Acute renal failure due to leptospirosis: clinical features and outcome in six cases. *Quarterly Journal of Medicine*. 1984; 53 : 487-495.
5. Pan MJ, Lu MS. 16S Ribosomal DNA amplification for phylogenetic study and specific detection and differentiation of *Leptospira* species. (Manuscript in preparation)

6. Merien F , Baranton G , Perolat P. Comparison of polymerase chain reaction with microagglutination test and culture for diagnosis of leptospirosis. *J Inf Dis*. 1995 ; 172 : 281-285.
7. Chan YT , Yang CW , Pan MJ , et al . Leptospirosis : an ignored cause of acute renal failure in Taiwan ? Oral presentation in Annual meeting of Society of Nephrology , Taiwan , R.O.C. 1996.
8. Falne S. Guidelines for the control of leptospirosis. Offset publication No. 67 , World Health Organization. 1982.
9. The spirochaete group at Institut Pasteur , Leptospira Molecular Genetics Server. [Http : // www.pasteur.fr/Bio/Leptospira / Leptospira. html](http://www.pasteur.fr/Bio/Leptospira/Leptospira.html) 1995.
10. Jackson LA , Kaufmann AF , Adams WG , et al. Outbreak of leptospirosis associated with swimming. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1993 ; 12 : 48-54.
11. Lecour H , Miranda M , Magro C , et al. Human leptospirosis--a review of 50 cases. *Infection*. 1989 ; 17 : 8 -12 ,
12. Park SK , Lee SH , Rhee YK , et al. Leptospirosis in Chonbuk Province of Korea in 1987 : a study of 93 patients. *Am J Trop Med & Hyg* 1989 ; 41 : 345—351.
13. Berman SJ , Tsai CC , Holmes K , et al. Sporadic anicteric leptospirosis in South Vietnam. A study in 150 patients. *Annals of Internal Medicine*. 1973 ; 79 : 167 - 173.
14. Im JG , Yeon KM , Han MC , et al . Leptospirosis of the lung : radiographic findings in 58 patients , *American Journal of Roentgenology*. 1989 ; 152 : 955 - 959.
- 15 .MMWR : Case definitions for public health surveillance. 1990 ; 30 : 13.
16. Friedland JS , Warrell DA. The Jarisch-Herxheimer reaction in leptospirosis : possible pathogenesis and review. *Rev of Inf Dis*. 1991 ; 13 : 207-210.
17. Takafuji ET , Krkpatrick JW , Miller RN , et al. An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. *N Engl J Med*. 1984 ; 310 : 497-500.