

我國民眾感染霍亂弧菌之流行病學探討

林秋香^{1*}、王秀帆¹、周玉民¹、顏哲傑²

摘要

過去十年間(2004~2013)，臺灣地區共通報 690 例疑似霍亂個案，經由法傳霍亂管道者 323 例，其餘 367 例因檢體不是糞便或嘔吐物，而須經法傳項下其他管道通報。經疾病管制署實驗室檢驗為陽性霍亂弧菌者計 515 例，其中再經產毒性試驗結果僅 28 例為霍亂確定病例。近年來霍亂弧菌陽性病例有增加趨勢，每年以 5 至 10 月為多，尤其是夏天約佔全年度之一半以上；性別比則男高於女，約 1.7 倍；年齡層以 50 歲以上居多，且有逐年增加的情形；區域分布以南部地區為多。陽性霍亂弧菌以 Non-01/ Non-0139 霍亂弧菌最多為 456 例，其中經由法傳霍亂管道者 169 例；另 01-Ogawa 54 例，經由法傳項下其他管道者僅 2 例；而十年間僅 2006 及 2010 年共檢出 2 例產毒性 0139 霍亂弧菌。

由於社會經濟發達、公共衛生的改善以及醫療資源進步，目前國內霍亂病例多屬散發性，但臺灣地處亞熱帶，四面環海，海洋生鮮食品為國人喜愛，或臨海地區有引海水養殖為職業者，而致霍亂弧菌感染為敗血症之臨床表現，甚至死亡。因此，衛生單位除加強霍亂之疾病監測、疫調與防治作為外，對於 Non-01/ Non-0139 霍亂弧菌之抗藥性、產毒性等基因也要有所掌握。

關鍵字：霍亂弧菌；產毒性 01 或 0139 霍亂弧菌；Non-01；Non-0139 霍亂弧菌

前言

霍亂至今仍為全世界所重視的公共衛生問題之一。工業化先進國家由於有好品質的自來水供應以及完善的下水道設施，近百年來已無霍亂疫情傳出；但是在居住環境擁擠、公共衛生設施不良、欠缺乾淨水源的地區或國家，例如海地、越南、辛巴威、印度等，仍不斷產生大規模的霍亂病例。2005 年國際衛生條例(IHR)規定霍亂群突發(outbreak)事件發生須向世界衛生組織通報；2013 年，全球有 47 個國家通報近 13 萬例個案，其中約 2100 例死亡，致死率為 1.63%。[3]

¹衛生福利部疾病管制署急性傳染病組

通訊作者：林秋香^{1*}

²衛生福利部疾病管制署臺北區管制中心

E-mail: hazo@cdc.gov.tw

投稿日期：2014 年 12 月 15 日

DOI: 10.6524/EB.20150609.31(11).002

接受日期：2015 年 05 月 12 日

霍亂弧菌血清型已知有 200 多種，O1 血清型再依其遺傳因子，可分成古典生物型與艾托生物型(classical and El Tor biotype)。在霍亂疫情的歷史紀錄裡，人類曾經歷過七次大流行，前六次大流行的菌株是屬 O1 古典生物型，第七次則以艾托生物型為主，且自 1961 年起仍持續流行著。1992 年印度再度發生霍亂疫情，病患症狀嚴重，且得過 O1 血清型的人也不能倖免於難，因而發現新的致病菌株，依其抗原稱為 O139 血清型[4]；此後，除 O1/O139 血清型的霍亂弧菌統稱為 Non-O1/Non-O139 型霍亂弧菌。這些非 O1 非 O139 血清型霍亂弧菌的感染途徑，亦是攝食到受污染的水或食物，其感染後的臨床表徵，主要為急性腸胃道炎、敗血症、傷口軟組織感染等 [1]。

臺灣自 1962 年爆發 383 例本土 O1 血清型之霍亂流行疫情便積極防治，三年後就使得本土的霍亂得以控制並絕跡；三十年後霍亂弧菌又於 1997 年 8 月現蹤，但其檢驗結果為 O139 血清型[2]。為瞭解現今的流行狀況及掌握防治實務需求，故針對臺灣近十年來霍亂弧菌陽性病例之流行情形進行分析探討。

材料與方法

一、研究期間與研究對象

自衛生福利部疾病管制署（簡稱疾管署）疫情資料倉儲系統(Business Object)，擷取「傳染病個案通報系統」與「傳染病疫情調查系統」中，個案發病日介於 2004 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日的資料，查詢條件設定國籍為本國籍、通報疾病為「霍亂」及「其他(霍亂)」進行研究分析，如個案同時被通報上述 2 種疾病，其發病日相同，則將病例歸於「霍亂」，「其他(霍亂)」不再重複計算。

二、通報定義

如符合臨床條件--急性腸胃炎，快速腹瀉或嘔吐的症狀，其嚴重程度因人而異；或經醫院自行檢驗，臨床檢體（糞便或嘔吐物）分離並鑑定出產毒性 O1 型或產毒性 O139 型霍亂弧菌（*Vibrio cholerae* serogroup O1 或 O139），需於 24 小時內進行「霍亂」通報，如檢出霍亂弧菌之檢體非為糞便或嘔吐物，得以「其他(霍亂)」進行通報。

三、分析項目

個案之人時地資料；送驗及檢驗資料之檢體種類、霍亂弧菌之病原體型別；疫情調查資料之症狀種類及潛在疾病等項目。

四、分析方法

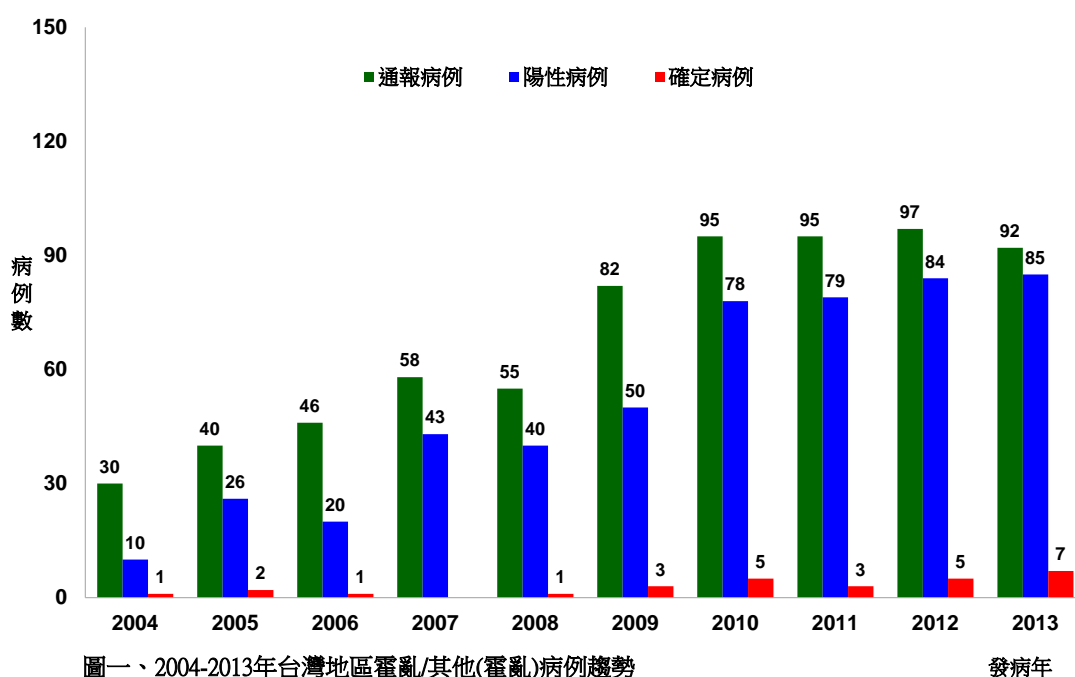
自疫情資料倉儲系統下載個案通報資料、送驗及檢驗結果資料、疫情調查等資料，加以整理後以 Excel 軟體進行資料之統計與分析。另以 Epi-Info 軟體進行資料描述與分析，探討症狀及潛在疾病史分佈與產毒和非產毒的關聯性。各項症狀及潛在疾病史與產毒/非產毒的關聯指標為勝算比(Odds Ratio, OR)，若 95%信賴區間不包括 1.0，則表示某症狀、潛在疾病史與產毒和非

產毒具有統計的顯著相關。若 95%信賴區間包括 1.0，則表示某症狀、潛在疾病史與產毒和/非產毒不具有統計的顯著相關。

結果

一、通報病例數分布

臺灣地區自 2004 年至 2013 年間，通報疾病為「霍亂」及「其他(霍亂)」者，共計 690 例，其中通報「霍亂」有 323 例，通報「其他(霍亂)」有 367 例。每年「霍亂」及「其他(霍亂)」通報病例數介於 30 例至 97 例，平均每年約通報 69 例(圖一)。



二、檢體種類及檢驗結果病原體型別分布

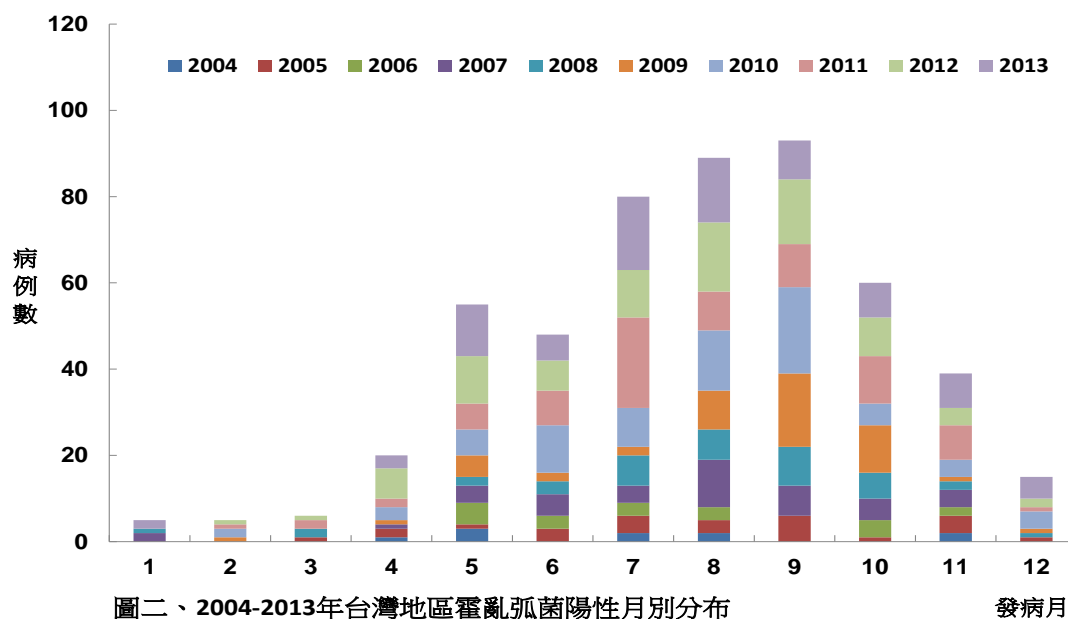
臺灣地區近十年通報「霍亂」或「其他(霍亂)」的 690 例個案中，有 582 例(84%)送驗檢體為通報醫療院所分離之陽性菌株。而送驗菌株檢驗中有 54% 未註明菌株來源，31.3%為血液培養菌株、11.9%為糞便培養菌株、2.7%為其他檢體菌株，少部分取自於傷口、腹水、膽汁、膿液等。依防疫檢體送驗單之檢驗結果登錄，病原體大類為「霍亂弧菌」且檢驗結果「陽性」共 515 例，陽性率為 74.6%。其中通報霍亂者有 226 例(約占 44%)，另 289 例(約佔 56%)係通報其他(霍亂)。霍亂弧菌陽性檢體中毒素試驗結果為產毒性 O1 或 O139 霍亂弧菌者僅 28 例(含 2 例通報「其他(霍亂)」)，包括 O1-Ogawa(24 例)、O1-Inaba(2 例)及 O139(2 例)；其餘 487 例(94.6%)為非產毒性霍亂弧菌(含 198 例霍亂、289 例「其他(霍亂)」)，包括 O1-Ogawa(30 例)、O1-Inaba(1 例)及 Non-O1/ Non-O139 (456 例)(表一)。

表一、台灣地區近十年通報霍亂/其他(霍亂)，霍亂弧菌病原體型別分布

病原體型 別/發病年	產毒				非產毒				總計
	O1-Ogawa	O1-Inaba	O139	小計	O1-Ogawa	O1-Inaba	Non-O1, Non-O139	小計	
2004	1	0	0	1	1	0	8	9	10
2005	2	0	0	2	0	0	24	24	26
2006	0	0	1	1	1	0	18	19	20
2007	0	0	0	0	1	0	42	43	43
2008	1	0	0	1	3	0	36	39	40
2009	2	1	0	3	7	0	40	47	50
2010	4	0	1	5	3	0	70	73	78
2011	3	0	0	3	7	0	69	76	79
2012	4	1	0	5	5	0	74	79	84
2013	7	0	0	7	2	1	75	78	85
總計	24	2	2	28	30	1	456	487	515

三、人時地的分析

分析近十年 515 例霍亂弧菌陽性病例中，男性 325 例，女性 190 例，性別比為 1.71:1。發病年齡分布自 0 歲至 99 歲，平均發病年齡 51 歲，多數集中在 50 歲以上(58%)，小於 5 歲以下約占 3.1%。臺灣地區自 2004 年起，每年檢出霍亂弧菌陽性檢體逐年增加，尤其自 2007 年起更是大幅增加。有關病例發生是否有季節性變化，依 2004-2013 年累計霍亂弧菌陽性病例數的發病月別資料，顯示病例主要分布於 5 至 10 月，尤其是以夏天 7 至 9 月約佔全年度之一半以上(圖二)。近十年臺灣地區平均每年每 10 萬人口霍亂弧菌陽性發生率約為 0.22，區域分布以南部地區為多，分別以臺南市(0.50)最高，其次嘉義縣(0.49)、嘉義市(0.41)、高雄市(0.39)及雲林縣(0.35)。



四、症狀及過去病史

在 515 例霍亂弧菌陽性病例中，疫調資料有登錄於「傳染病疫情調查系統」者計 226 例(43.9%)。發現這些個案在臨床症狀呈現主要以水樣便為最多 171 例(75.7%)，其次為腹痛 128 例(56.6%)、嘔吐 95 例(42%)、發燒 88 例(38.9%)、噁心 65 例(28.8)、米湯樣便 29 例(12.8%)，而且產毒性霍亂弧菌與非產毒性霍亂弧菌所呈現的症狀比例略有不同；另外，這些個案中有 102 例(45.1%)有潛在疾病史，其中 27 例罹患肝臟疾病史、24 例高血壓/糖尿病史、15 例胃部疾病史、5 例腎臟疾病史、5 例癌症病史、3 例有精神科病史、23 例有其他病史，有 59.8%病例其年齡為 50 歲以上。分析感染產毒或非產毒菌株者之症狀差異，結果顯示，二者在米湯樣便(AOR=3.371; 95%CI: 1.322~8.600)、腹痛(AOR= 0.377; 95%CI:0.165~0.858)、發燒(AOR= 0.301; 95%CI: 0.110~0.825)等三項症狀的發生情形有統計上的顯著差異；而有無過去病史與產毒和非產毒性無統計上的顯著差異(表二)。

表二、個案症狀及潛在疾病與產毒/非產毒分析的結果

症狀項目	產毒(%) N=28	非產毒(%) N=198	勝算比 (95%信賴區間)	P 值
水樣便	25 (89.3)	146 (73.7)	2.968(0.860,10.243)	0.0982
米湯樣便*	8 (28.6)	21 (10.6)	3.371(1.322,8.600)	0.0142
黏液便	3 (10.7)	20 (10.1)	1.068(0.296,3.855)	1
軟便	3 (10.7)	23 (11.2)	0.955(0.267,3.412)	1
血便	1 (3.6)	12 (6.1)	0.574(0.072,4.593)	1
嘔吐	16 (57.1)	79 (39.9)	2.008(0.902,4.473)	0.1024
腹痛*	10 (35.7)	118 (59.6)	0.377(0.165,0.858)	0.0240
發燒*	5 (17.9)	83 (41.9)	0.301(0.110,0.825)	0.0213
頭痛	4 (14.3)	16 (8.1)	1.8896(0.585,6.142)	0.2854
噁心	6 (21.4)	64 (31.1)	0.605(0.234,1.524)	0.3812
便秘	0 (0)	5 (2.5)	0(0,6.144)	1
其他	1 (3.6)	10 (5.1)	0.726(0.089,5.897)	1
潛在疾病				
癌症病史	2(7.1)	7(3.5)	2.099(0.414,10.649)	0.3088
胃部疾病史	1(4.8)	19(9.6)	0.349(0.045,2.714)	0.4810
肝膽疾病史	4(14.3)	26(13.1)	1.103(0.3541,3.434)	0.7726

*具備統計顯著意義，95%信賴區間不包括1.0

討論與建議

霍亂弧菌 Non-O1/ Non-O139 群分布於世界各地，尤其魚類和貝類等水產品，具有較高的污染風險。霍亂弧菌 Non-O1/ Non-O139 群可經由腸胃道或皮膚傷口感染，而造成腹瀉或敗血症等嚴重程度不等之症狀。罹患肝硬化、慢性腎衰竭、免疫功能低下、血液系統疾病、糖尿病、脾切除術後或需接受血液透析之患者為感染之高危險群，生食未充份煮熟之海鮮或皮膚傷口暴露於受污染的海水中，容易受到霍亂弧菌 Non-O1/ Non-O139 的感染，主要的臨床症狀包括：發燒（100%）、腹痛（70%）、腹瀉（50%）、皮膚潰瘍（45%）、腹膜炎（35%）、低血壓（30%）、肝性腦病變（25%）和消化道出血（15%）等[5-7]。其中肝硬化患者因霍亂弧菌 Non-O1/ Non-O139 的菌血症，所導致的死亡率非常高，死亡率的範圍從 23.8% 至 47%。[8-9]

霍亂弧菌 Non-O1/Non-O139 於各國的流行狀況不同，在泰國每年自腹瀉個案中分離出霍亂弧菌 Non-O1/Non-O139 的比率為 1.0%-1.3% [10]；2013 年在中國浙江省針對腹瀉進行的研究則發現，感染霍亂弧菌 Non-O1/Non-O139 者占所有腹瀉病患的 1.2%。[11]；在義大利於急性腹瀉住院病患中檢出霍亂弧菌 Non-O1/Non-O139 的比例則為 3.4%，且都與食用海鮮有關。[12]；而在霍亂流行地區，例如印度的加爾各答，根據 2003 年調查，在急性腹瀉住院病患檢出 Non-O1/Non-O139 比例則高達 27.4%。[13]

臺灣曾於 1962 年爆發霍亂弧菌 O1 型之本土流行疫情，經衛生機關積極防治，本土霍亂獲得良好的控制，未曾再發生大規模流行，期間僅有少數聚集事件，大部份為散發病例；國內由於醫療水準的進步，傳統上因霍亂嚴重水瀉致死之案例已相當罕見。然而，臺灣是海島型國家，四面瀕海且漁業養殖環境廣闊，主要集中在西岸到西南沿海地區，當地居民之職業別與生活型態可能為臺灣南部地區霍亂弧菌陽性發生率較高之因素。分析近十年霍亂個案疫調資料，發現有 23% 個案有生食習慣，其中 94% 以生食海鮮與蔬菜類為主，現代國人飲食習慣改變，生食比率逐年增加，而食用未煮熟的受污染水產品或交叉污染的食物等可能都是造成國人感染霍亂弧菌因素。霍亂弧菌是一個非常重要的病原體，除了傳統產毒性霍亂弧菌 O1 及 O139 型以外，霍亂弧菌 Non-O1/ Non-O139 的感染亦經常導致肝臟疾病患者、糖尿病、腎上腺皮質功能低下及免疫功能低下患者致命[14-18]。尤其臺灣是 B 型肝炎的高盛行地區(17.3%)[19]，而肝炎患者感染霍亂弧菌易導致死亡。綜合上述因素，除加強個人衛生，應提升臨床醫師對於疑似病例診斷與警覺；定期辦理防疫人員教育訓練，落實完整的疫情調查，例如個案之飲食來源、食物的烹調製備過程、使用器皿、保存及食用方式、密切接觸者及附近民眾之健康狀況，且對剩餘可疑食品或食材進行採檢，釐清感染源；持續宣導民眾食物要充分煮熟、注意食物的冷藏保存、烹調及製備過程應避免生熟食交叉污染、飲用水應充分煮沸或喝安全衛生之包裝水。老年人或健康條件不佳之霍亂高危險群，應避免生食，以減少罹病之風險。

我國自 2008 年起將霍亂改為第二類法定傳染病，現行通報定義為「符合臨床條件」或「經醫院檢驗，符合檢驗條件」〔臨床檢體（糞便或嘔吐物）分離並鑑定出產毒性 O1 或產毒性 O139〕，衛生單位在接獲通報後，需立即進行流行病學調查，瞭解病人飲食暴露史，以追查感染來源，對個案接觸者、環境、食物等採集相關檢體，並實施環境衛生之清潔與消毒，以降低疫情擴散之風險。

然而，現行霍亂通報定義存在一項疾病監視盲點，即檢驗條件要求醫療院所「分離並鑑定出產毒性 O1 或產毒性 O139」為通報條件，然而大部分的院所並不具備霍亂弧菌產毒性之檢驗能力。所以，實際現況為醫療院所送驗疑似「霍亂弧菌」菌株至疾管署研檢中心進行檢測，經疾管署鑑定為霍亂弧菌 O1 型或 O139 型者，續進行霍亂弧菌毒素試驗。毒素試驗為陽性者，其綜合檢驗歸類為「陽性」；毒素試驗為「陰性」或霍亂弧菌 O1/ Non-O1/Non-O139 者，綜合檢驗結果則歸類為「陽性，非法定傳染病」。

臺灣近十年霍亂、其他(霍亂)之年平均病例數分別為 34 例及 37 例；發病月份均以 5-10 月居多；就性別分布來看，霍亂病例男女分別為 51% 及 49%，而其他(霍亂)通報病例以男性居多佔 72%；發病年齡分布，霍亂通報病例主要以 21-50 歲青壯年居多(45%)，而其他(霍亂)通報病例主要則以 50 歲以上居多(73%)；霍亂個案呈現臨床症狀主要以腹瀉(91%)為主，而其他(霍亂)主要則以發燒(57%)為主。疾管署每年約有 50 例霍亂弧菌陽性個案檢出（含霍亂弧菌 O1/ Non-O1/Non-O139），其中僅有 45% 符合通報霍亂定義，其餘 55% 因非自糞便或嘔吐物檢體分離菌株，與通報定義不符，故須以「其他(霍亂)」項下進行通報。經由「其他(霍亂)」管道通報之病例數中約有 78% 檢驗結果為霍亂弧菌 Non-O1/Non-O139，這些個案發病年齡多數集中在 50 歲以上之中老年族群，每年約有 1-3 例死亡病例，其對國人健康之危害實不亞於產毒性霍亂弧菌。但由於此類個案並不是循法定傳染病通報途徑，衛生機關並不需要依法進行疫調作業，故目前無法即時掌握這些個案的流行病學及死因相關資訊。然而，病人血液等其他檢體分離出霍亂菌株，代表有感染的事實，應有必要釐清其感染源及評估擴散範圍。此外，近年 Non-O1/ Non-O139 霍亂弧菌檢出情形有上升跡象，其血清型別眾多，重要性評估不應以現有知識為限，故未來應視後續監視結果於必要時進行相關探討。

參考文獻

1. 王珮淳、王惠民、陳恆順，個案報告與討論：非 O1 非 O139 型霍亂弧菌感染 家庭醫學與基層醫療 2010; 12 (25) : 486-9
2. 許世元、郭莉莉、許美滿等：台灣首例霍亂弧菌 O139 之檢出報告 疫情報導 1997; 11 (13) :341-8

3. WHO. Cholera, 2013 .Weekly Epidemiological Record, 2014; 89(31) :345 – 56
4. S. Chatterjee, K. Ghosh, et al. Incidence, Virulence Factors, and Clonality among Clinical Strains of Non-O1, Non-O139 *Vibrio cholerae* Isolates from Hospitalized Diarrheal Patients in Kolkata, India. Journal OF Clinical Microbiology 2009; 47(4):1087 – 95
5. Lin CJ, Chiu CT, Lin DY, et al. Non-O1 *Vibrio cholerae* bacteremia in patients with cirrhosis : 5-yr experience from a single medical center. Am J Gastroenterol 1996;91(2):336-40.
6. Ko WC, Chuang YC, Huang GC, et al. Infections due to non-O1 *Vibrio cholerae* in southern Taiwan: predominance in cirrhotic patients. Clin Infect Dis 1998;27(4):774-80.
7. Rodriguez Ramos C, Garcia Martos P, Galan Sanchez F, et al. Spontaneous non-O1 *Vibrio cholerae* peritonitis after raw oyster ingestion in a patient with cirrhosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17(5):362-3.
8. Lai CC, Liu WL, Chiu YH, et al. Spontaneous bacterial empyema due to non-O1,non-O139 *Vibrio cholerae* in a cirrhotic patient with hepatocellular carcinoma. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;73:84-85.
9. Wen-Chien Ko, Yin-Ching Chuang. Infections Due to Non-O1 *Vibrio cholerae* in Southern Taiwan: Predominance in Cirrhotic Patients Clinical Infectious Diseases 1998; Oct 27:774 – 80.
10. Dalsgaard A, Forslund A, Bodhidatta L, et al. A high proportion of *Vibrio cholerae* strains isolated from children with diarrhea in Bangkok, Thailand are multiple antibiotic resistant and belong to heterogenous non-O1, non-O139 O-serotypes. Epidemiol Infect. 1999;122:217 – 26.
11. Yun Luo, Julian Ye, Dazhi Jin, et al. Molecular analysis of non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* isolated from hospitalised patients in China. BMC Microbiology 2013; 13:52
12. Ottaviani D, Leoni F, Rocchegiani E, et al. Prevalence and virulence properties of non-O1 non-O139 *Vibrio cholerae* strains from seafood and clinical samples collected in Italy. Int J Food Microbiol 2009; 132:47-53.
13. Chatterjee S, Ghosh K, Raychoudhuri A, et al. Incidence, virulence factors, and clonality among clinical strains of non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* isolates from hospitalized diarrheal patients in Kolkata, India. J Clin Microbiol 2009; 47:1087 – 95.
14. Magnusson, M.R. and Pegg, S.P. (1996): *Vibrio cholerae* non-O1 primary septicemia following a large thermal burn. Burns, 22, 44-47.
15. Thomas, M., Cherian, T. and Raghupathy, P. (1996): Non-O:1 *Vibrio cholerae* bacteremia and peritonitis in a patient with nephrotic syndrome. Pediatr. Infect. Dis. J., 15: 276-7.

16. Blanche, P., Sicard, D., Sevali, Garcia, J., et al. (1994): Septicemia due to non-O1 *Vibrio cholerae* in a patient with AIDS. *Clin. Infect. Dis.*, 19: 813.
17. Tsai, Y.-H., Hsu, R.-W., Huang, K.-C., et al. Systemic *Vibrio* infection presenting as necrotizing fasciitis and sepsis. A series of thirteen cases. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2004 86-A, 2497-502.
18. Choi, S.-M., Lee, D.-G., Kim, M.-S., et al. Bacteremic cellulitis caused by non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* in a patient following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*(2003); 31: 1181-82.
19. Chen, C.-H., Yang, P.-M., Huang, G.-T., et al. Estimation of seroprevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in Taiwan from a large-scale survey of free hepatitis screening participants. *J Formos Med Assoc.* 2007; 106: 148-55.