

2016 年臺灣首例恙蟲病死亡病例報告

魏欣怡*、張佩萱、林孜懿、蔡玉芳、董曉萍、顏哲傑

摘要

2016 年 5 月 9 日疾管署接獲一例 37 歲女性疑似感染恙蟲病、登革熱、Q 熱、及鉤端螺旋體感染之通報，其於通報當日死亡。經實驗室檢驗確定為恙蟲病感染，為近 3 年來首例恙蟲病死亡個案。近年來臺灣恙蟲病死亡率低，自 2014 年來死亡人數為零，2016 年出現首例死亡個案，身分為外國籍遊客，曾於發病初期多次就醫，卻未被及時適當診療。及早診治為降低恙蟲病死亡之關鍵，但恙蟲病與多種感染症病程相似，單就臨床症狀難以區分。臨床醫師若遇有戶外旅遊史且有不明發燒個案時，應將恙蟲病列入鑑別診斷以及時治療；診治外國籍人士或有國內外旅遊史之患者有疑似感染症時，須收集完整 TOCC（旅遊史 Travel、職業史 Occupation、接觸史 Contact、群聚情形 Cluster）之資訊，以利適當評估判斷。

關鍵字：恙蟲病、死亡案例、鑑別診斷、TOCC、旅遊史

前言

恙蟲病致病原為立克次體 *Orientia tsutsugamushi* (舊名 *Rickettsia tsutsugamushi*)。當人被遭具感染立克次體的恙蟎幼蟲叮咬，其唾液使其感染立克次體；若暴露於有立克次體、恙蟎、及其寄生之嚙齒類動物共同存在之流行小島 (typhus islan) 可能遭致感染。臺灣全年皆有病例，流行季節於 4 至 5 月時病例數快速增加，於 6 至 7 月到達高峰期；臺灣全境皆有病例，2016 年以澎湖縣、花東縣市及高雄縣的病例數較多[1]。到山區戶外活動為高風險因子，臨床症狀為急性發病，常見持續發燒、身上有焦痂 (eschar)、淋巴結腫大與出疹。恙蟲病若未經治療，死亡率可高達 70%，若經適當治療，死亡率可降低至小於 5%[2]；診斷要點為發病 1-2 週前有戶外活動史，身上有蟲蟎叮刺傷口 (焦痂)，或於發病後第 3-5 日出現從軀幹擴散到四肢之紅疹。按過去文獻指出[3]，2001 年來臺灣恙蟲病死亡個數極少，自 2001 年至 2012 年共計 4,529 人確診 (每年平均 377 人)，直接死因相關僅 4 人，依據疾病管制署 (以下稱疾管署) 2013 至 2015 年資料，除 2013 年有兩例死亡，2014 和 2015 年未見恙蟲死亡案例。然而，2016 年出現首例死亡個案，臨床醫師如遇可能個案，須留心旅遊史及身上傷口，若有懷疑，可經驗性給予抗生素治療，並及早通報衛生單位，以利確診及施行相關公衛防疫作為。

衛生福利部疾病管制署臺北區管制中心

通訊作者：魏欣怡*

E-mail : januarylly@cdc.gov.tw

投稿日期：2016 年 6 月 17 日

接受日期：2016 年 7 月 5 日

DOI : 10.6524/EB.20161004.32(19).002

案例報告

病患為 37 歲法國籍女性，職業為自由業，之前身體健康，無慢性疾病，平時有飲酒及抽菸（每日半包）習慣，近 15 年來居住在南韓，來臺一個月前曾至柬埔寨旅行。此次獨自來臺自助旅行，於 4 月 14 日自南韓搭機入境，按個案主治醫師轉述個案曾前往蘭嶼旅行一週左右（推測為 4 月 14 至 21 日），發病前一周於臺南旅遊（推測為 4 月 21 至 28 日），但無法回溯其中是否有伴同行。

4 月 28 日個案出現發燒($\geq 38^{\circ}\text{C}$)及寒顫，於五月初曾數度至臺南地區診所就診，但症狀未改善，5 月 7 日因持續發燒，合併頭暈、食慾差、肌肉痠痛及喉嚨痛，前往新北市尋求外籍友人協助，在其陪同下至一綜合醫院急診就醫。急診待床期間曾發生休克（收縮壓 60mmHg，舒張壓 30mmHg），當時體溫 39.1°C ，脈搏 138 下/分鐘、呼吸 22 次/分鐘。針對可能是感染所造成之休克，醫師施予輸液治療及升壓劑，並使用廣效抗生素(flomoxef)。隔日個案轉入內科加護病房，住院評估時之一般理學檢查記載腹部有一小潰瘍性傷口，疑似焦痂；病原檢查部分，醫院實驗室檢驗之登革熱快篩(non-structure protein 1)、流感快篩及人類免疫不全病毒抗體(HIV antibodies)結果均為陰性。臨床醫師考量其旅遊史，予以通報登革熱、恙蟲病、Q 熱及鉤端螺旋體感染等四項法定傳染病並採集相關檢體送驗。常規檢驗含一般血液生化檢驗（表一）、尿液及痰液培養，因病情持續加劇，醫師以多線廣效抗生素治療，包含 meropenem、linezolid、ciprofloxacin 及 minocycline 等。5 月 9 日病情未改善，胸部 X 光檢查發現雙肺多處浸潤，臨床符合急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress syndrome)，接受插管治療並使用呼吸器；心臟超音波檢查，左心射出分率達 85%，心搏輸入功能無特別異常。然而病情急速惡化，經急救處置無效，病患於當日死亡。

表一、病患到院時血液生化檢驗結果一覽

血液檢驗 (單位)	白血球數 (/ml)	血色素 (g/dL)	血小板(/ml)	凝血酶原 時間(PT)(秒)	活化部分凝血活酶時 間(APTT)(秒)	D-D 雙合試驗 (D-Dimer)(ng/ml)
	10130	13.0	45000	14.1	57.9	>9999
生化檢驗 (單位)	肌酸酐 (mg/dl)	肝指數 ALT(U/L)	肝指數 AST(U/L)			
	3.58	237	95			

疾管署檢驗中心檢驗結果（表二）為恙蟲病檢驗陽性，同時 Q 熱間接螢光免疫分析-IgM 陽性，依確診條件亦研判陽性。綜合以上流病接觸史，可能之感染時間為四月中下旬，可能感染地為蘭嶼。最終死因為恙蟲病引發多重器官衰竭。

表二、病患通報法定傳染病檢驗結果一覽

	間接螢光 免疫分析-IgM (IFA-IgM)	間接螢光免 疫分析-IgG (IFA-IgG)	ELISA -IgM	ELISA -IgG	登革熱 NS1 抗 原檢測	螢光定量聚合 酶連鎖反應 (real-time PCR)	顯微凝集試 驗(MAT)	綜合研判
Q 熱	陽性					陰性		陽性
Phase I IgM	陰性							
Phase II IgM	>1:80							
登革熱			陰性	陰性	陰性	陰性		陰性
恙蟲病	>1:80	>1:640				陽性(Karp genotype)		陽性
立克次菌								
鉤端螺旋體							未確定，死亡 無法再檢	病原體分 離鑑定中

討論

臺灣流行的立克次體疾病，除恙蟲病，還有 Q 熱及地方斑疹傷寒。恙蟲病地理上主要分佈於離島與花東地區[4]，其中蘭嶼為 2001 至 2012 年花東兩縣中發生率最高之鄉鎮（累積病例數 59 人，每十萬人口發生率 101.9）[3]，傳染媒介為寄生齧齒類身上之恙蟎；Q 熱每年都有散發病例，地理上主要分佈於中部和南高屏地區，通常與接觸動物有關；地方斑疹傷寒病例在臺灣有散發性病例，疫情尖峰在夏末和秋天，在臺灣傳染媒介為印度鼠蚤(*Xenopsylla cheopis*)或是貓蚤(*Ctenocephalides felis*)[5]。三種立克次體疾病的傳染途徑與媒介雖不相同，但流行病學上可能都有郊外旅遊史，臨床上表現亦極為相似，除了發燒、畏寒、盜汗、頭痛、身體不適、肌肉酸痛、出疹等非特異性症狀，其可能出現之特異表現包括相對性心率遲緩，影像學上肝臟種大。彼此相異點，恙蟲病可能於被咬傷處出現焦痂；Q 熱可能併發為慢性 Q 熱心內膜炎與血管感染[6]；地方斑疹傷寒通常症狀較為輕微。臨床上要診斷立克次體疾病是不容易的，須與多種感染症鑑別診斷，例如鉤端螺旋體病，臨床表現與流病接觸史亦難以區分。其中，恙蟲病患者若無明顯焦痂，往往不易於第一時間被診斷。上述疾病確診方式仰賴實驗室檢驗，但三種立克次體病原與鉤端螺旋體病分離率或核酸檢出率甚低，診斷主要依據為血清學變化。

然而，血清學檢驗非一般醫院具備，且需發病後二周進行複採，是故，臨床醫師為了爭取時效，通常採用治療性診斷，即在確診前經驗性使用四環素類素類藥物(tetracyclines)進行治療，若是恙蟲病感染之病患，接受適當抗生素治療後（常用 doxycycline，100 mg 口服或注射，每日兩次），通常將於 48 小時內退燒[7]，此一明顯臨床改善可作為重要的診斷參考。恙蟲病若未治療可能持續 14 至 21 天[2]，嚴重感染可能併發間質性肺炎、肺水腫、鬱血性心衰竭和中樞神經異常（瞻妄、意識混亂和抽搐）等，可能於發病後二週內死亡。此個案發病後多日發燒，曾多次求診症狀未改善，發病已十日後方就醫，急診就診後即因休克轉入加護病房，入住病房時尚可溝通，腹部疑似焦痂傷口經自行護理已不明顯，經有效抗生素使用未滿一日，其病情迅速惡化，其肺炎進展成急性呼吸窘迫症候群，伴隨瀰漫性血管內凝血(disseminated intravascular coagulopathy, DIC)及多重器官衰竭後死亡。2001 年至 2015 年每年確診 200–600 人[3,8]，臨床醫師對於恙蟲病應不陌生。此例死亡或可歸咎為部分臨床醫師警覺性不足，未收集相關旅遊史或未聯想恙蟲病為可能鑑別診斷，或因個案為外籍人士有語言障礙，未能順利溝通表達旅遊史，以致錯失及時抗生素治療時機。

個案 Q 熱檢驗結果為 IFA-IgM(+)，因死亡無法進行二採，故無追蹤恢復期抗體 IgG 有無較急性期 4 倍以上上升，其是否真為感染 Q 熱，難以考證。然而是否可能為恙蟲病感染症造成抗體交叉反應所造成，參考文獻[9–11]，Q 熱（致病原 *Coxiella burnetii*）可能在血清學上有交互作用的病原曾經有以下病原被報導：*Coxiella spp.*、*Legionella pneumophila*、*Legionella micdadei*、*Bartonella*

quintanaand 和 *Bartonella henselae*，並無 *Orientia tsutsugamushi*。*Coxiella burnetii* 與 *Orientia tsutsugamushi* 雖同為立克次體，但為不同屬。若個案對 *Orientia tsutsugamushi* 之抗體對於 *Coxiella burnetii* 檢驗有交互作用發生，根據文獻 Anderson et al 提到即使不同病原產生之交互作用可能產生抗體效價通常不高[11]。疾管署 Q 熱檢驗係用間接免疫螢光法，該檢驗方法兼具特異性及敏感性，為文獻中各實驗室診斷 Q 熱主要檢驗方法[9,11]。*Coxiella burnetii* 具有兩種抗原型，分別為 Phase I 與 Phase II，判讀上若 Phase II IgM \geq 1:50 表示有近期感染[11]。以疾管署公告之病例定義：急性期（或初次採檢）血清 Phase II IgM 抗體 \geq 1:80 或成對（恢復期及急性期）血清 Phase II IgG 抗體 \geq 4 倍上升；符合檢驗結果陽性定義之任一者為確定病例。個案 Phase I IgM 為陰性，Phase II IgM 為大於 1:80 陽性（表二），按文獻資料[12]急性感染時 Phase II IgM 可能先出現，IgM 可以維持數周以上至數月[9,11]，故推論此案可能感染情形為有二，一為個案為兩週內感染，Phase I IgM 尚未出現；二為此個案可能已感染已數週至數月以上，Phase I IgM 已消失。然而此個案已死亡，無法再行抽血進行判定。文獻曾報導南臺灣本土案例同時感染恙蟲病與 Q 熱數例[10]，本文提醒臨床醫師，於流行季節遇病患出現持續不明發燒或出疹等相關症狀，相關蟲媒立克次體疾病需一併排除。

臺灣近年觀光旅遊興盛，國外旅客來臺旅遊人數增加[13]，提醒臨床醫師若遇國外旅客或有國內旅遊史之患者，出現發燒或疑似感染症時，需收集完整 TOCC 資訊（旅遊史 Travel、職業史 Occupation、接觸史 Contact、群聚情形 Cluster），並將恙蟲病等相關立克次體疾病，列入鑑別診斷，早期通報與早期治療以減低死亡率。

致謝

感謝陳應盛醫師提供臨床訊息及補充疫調資料，新北市衛生局防疫科同仁提供疫調相關資訊，以及檢驗中心舒佩芸博士、陳湘妃與馬瑋健同仁提供檢驗結果資訊諮詢。

參考資料

1. 傳染病統計資料查詢系統：全國恙蟲病本土病例地理分布（2016 年 01 週–2016 年 24 週）。取自：http://nidss.cdc.gov.tw/ch/NIDSS_DiseaseMap.aspx?dc=1&dt=4&disease=0812。
2. Taylor AJ, Paris DH, Newton PN. A Systematic Review of Mortality from Untreated Scrub Typhus (*Orientia tsutsugamushi*). PLOS Negl Trop Dis 2015; 9(8): e0003971.
3. 劉明經、李美珠、蘇怡鳳等：臺灣花東地區恙蟲病流行病學特性分析。疫情報導 2014；30(16)：316–21。

4. 衛生福利部疾病管制署：傳染病介紹：第四類法定傳染病：恙蟲病。取自：<http://www.cdc.gov.tw/professional/knowdisease.aspx?treeid=D3C97BA9727DB2C2&nowtreeid=D3C97BA9727DB2C2&id=FBCB5BF272322B88&did=679>。
5. 衛生福利部疾病管制署：傳染病介紹：第四類法定傳染病：地方性斑疹傷寒。取自：<http://www.cdc.gov.tw/professional/themanet.aspx?did=676&treeid=2911F16DE4DAFB2B&nowtreeid=2911F16DE4DAFB2B>。
6. 衛生福利部疾病管制署：傳染病介紹：第四類法定傳染病：Q熱。取自：<http://www.cdc.gov.tw/professional/knowdisease.aspx?treeid=AE0AFA42102B6410&nowtreeid=AE0AFA42102B6410&id=B3B49A5B0ECE66FA&did=677>。
7. Sheehy TW, Hazlett D, Turk RE. Scrub typhus. A comparison of chloramphenicol and tetracycline in its treatment. *Arch Intern Med* 1973; 132: 77.
8. 傳染病統計資料查詢系統：全國恙蟲病本土病例趨勢圖（2001年–2016年）。取自：<http://nidss.cdc.gov.tw/ch/Default.aspx>。
9. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *Journal of clinical microbiology*. 1998; 36(7): 1823–34.
10. Lai CH, Chen YH, Lin JN, et al. Acute Q fever and scrub typhus, southern Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(10): 1659–61.
11. Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, et al. Diagnosis and management of Q fever—United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *MMWR Recomm Rep* 2013; 62: 1–23.
12. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12(4): 518–53.
13. 中華民國交通部觀光局：近十年來台旅客及國民出國人次變化。取自：<http://admin.taiwan.net.tw/public/public.aspx?no=315>。