

地方性斑疹傷寒

張 科^{1,2,3} 蔡季君^{1,2} 陳彥旭^{1,4}

高雄醫學大學暨附設醫院 ¹ 內科部感染內科 ² 熱帶疾病醫療暨防治中心

³ 高雄市立小港醫院內科 ⁴ 醫學院熱帶醫學研究中心

地方性斑疹傷寒是一種由立克次體引起的疾病，主要經由鼠蚤來傳播，為人畜共通疾病；此外，它也可以經由貓與貓蚤造成人類的感染，在歐洲、非洲、美國、泰國、台灣等地均有病例報告。根據我國現行傳染病防治法，此病被歸類為第四類法定傳染病，雖然台灣每年通報個案數目約數百至一千例，但最後確診的個案約十餘例至數十例。台灣有關此病的本土資料並不多，依歷史文獻與疾管局 2003 年至 2008 年通報資料顯示，出現季節以 7 月份最多，男性為主，年齡層以 50 至 54 歲佔 13.9% 為最多，個案以高雄縣、高雄市、屏東縣、彰化縣、台南縣較多。臨床上常以發燒、頭痛、皮疹及肝功能異常為主要表現，少數會有嚴重併發症。診斷以免疫螢光分析法為黃金標準。治療則以 doxycycline 為主，每次 100mg、一天二次、共給予七天。若是病患持續發燒無法找到原因，且具有肝功能異常及與動物貓狗或蚤類的接觸史，則應將此病列入鑑別診斷。預防之道在重視家戶衛生及個人衛生，施行滅鼠滅蚤行動。

前 言

地方性斑疹傷寒 (murine typhus, endemic typhus) 是一種由立克次體引起的疾病，主要經由鼠蚤來傳播，為人畜共通疾病，同時它也可以經由貓與貓蚤造成人類的感染。現今因生活型態的改變，飼養寵物人口的增加，再加上旅遊往來頻繁，使這個低知名度的疾病愈來愈受到重視，在 2008 年三月份著名期刊 *Clinical Infectious*

Diseases 也特別針對此病做一完整的綜論 [1]。由於地方性斑疹傷寒臨床特徵並不顯著，且和其他立克次體疾病症狀類似，臨床工作者不易診斷：台灣每年通報個案數目約數百例至千例，但確診個案約十餘例至數十例 [2]。然而此病係法定傳染病，從事臨床工作者實應有一定之認識。故本文參考相關本土史料與一些期刊文獻做一介紹，希望能增進醫療工作人員對此病的了解。

立克次體病 (Rickettsiosis) 是指經由節肢動物叮咬人類，將立克次體病原體 (*Rickettsia species*) 入侵人體而引起的疾病。依 16rRNA 序列排列立克次體親疏關係 [2,3] 可分為三大群：第一群為斑點熱群 SFG (spotted fever group)，包括：*Rickettsia akari*、*Rickettsia australis*、*Rickettsia felis*、*Rickettsia africae*、*Rickettsia conorii*、*Rickettsia sibirica*、*Rickettsia slovaca*、*Rickettsia rickettsii*、*Rickettsia honei*、*Rickettsia japonica* 等立克次體，其中又以 *Rickettsia felis*、*Rickettsia rickettsii* 常出現在美洲地區。第二群為斑疹傷寒群 TG (typhus group)，第三群為恙蟲病致病菌為 *Orientia tsutsugamushi* [3,4]。

致病體

地方性斑疹傷寒的病原體為斑疹傷寒立克次體 (*Rickettsia typhi*)，又名莫瑟氏立克次體 (*Rickettsia mooseri*)，是一種小的 ($0.4 \times 1.3 \mu\text{m}$) 革蘭氏染色陰性、絕對細胞內寄生之微生物。它寄生於跳蚤等嗜血性節肢動物與哺乳類動物身上，可在跳蚤的中腸表皮細胞複製；當跳蚤進食時，其子代會隨著跳蚤的糞便排到外界，所以當跳蚤叮咬人類，糞便同時亦排到傷口處時，斑疹傷寒立克次體就可能隨之進入到傷口內造成人類的感染；或者隨灰塵經呼吸道、眼結膜而感染；若吃入受鼠尿、糞污染物的食物亦可能造成感染。此外，斑疹傷寒立克次體也

可感染跳蚤的生殖器官，因此可以經由卵傳給下一代的跳蚤 [5]。前述 *Rickettsia felis* 病原菌在貓蚤與負鼠身上亦可發現其抗體，受感染病患的臨床表徵常和斑疹傷寒立克次體很難區分，因為其抗原與基因型具有部份的斑疹傷寒群與斑點熱群特性，故血清學上無法區分 *Rickettsia typhi* 及 *Rickettsia felis*，需依賴分子生物學方法才能區分 [6]。

傳播方式

在第二群斑疹傷寒群所引起的疾病，一為流行性斑疹傷寒 (epidemic louseborne typhus) 又稱虱傳播性斑疹傷寒，病原為普氏立克次體 *Rickettsia prowazekii*，傳染媒介以體虱 (*Pediculus corporis*) 為主，頭蝨 (*Pediculus capitis*) 次之；另一種則是地方性斑疹傷寒 (endemic fleaborne typhus, murine typhus fever) 病原為斑疹傷寒立克次體 (*Rickettsia typhi*)，傳染媒介為印度鼠蚤 (*Xenopsylla cheopis*) 或是貓蚤 (*Ctenocephalides felis*)。家鼠類 (*Rattus spp.*) 如：溝鼠 (*Rattus norvegicus*)、屋頂鼠 (*Rattus rattus*) 為本病的主要傳染源 [1]。流行性斑疹傷寒一般發生在寒帶及缺水山區之蝨子繁盛地方；傳染方式為帶病原之體蝨在叮吸人血時排出含立克次體病原之糞便，污染到傷口而感染；或是髒衣物抖起的灰塵中含有帶病原之蝨糞，經呼吸道感染。地方性斑疹傷寒則以溫帶和熱帶地區較多見；其傳染

方式類似前者，以印度鼠蚤、貓蚤為主，這兩種蚤類常寄生於貓、狗、家鼠身上，具傳染性的蚤類在吸血時排出含有此立克次體的糞便而污染了叮咬部位的傷口。這種立克次體即可經由此傷口而感染人類，進而引發一系列症狀。在台灣地區主要以地方性斑疹傷寒感染為主，因此以下主要針對此病做說明。

台灣流行病資料

1908年台灣還是日據時代時，堀內次雄與樋詰正治就曾在台灣醫誌提到此病[7]，當年在台北六月下旬至九月下旬出現許多不明原因發燒病患，經血清學檢查證實為斑疹傷寒。依當時的資料顯示，平均發燒天數約16天。當時大致上將此病患型態分為兩大類，一類為未侵犯到中樞神經系統的個案，另一類為已侵犯到中樞神經系統的個案。其後，翁廷俊與嚴燦鑫於1961年撰文描述此病，此文中的兩周熱即是地方性斑疹傷寒，該文針對505例的案例作整理[8]，此文章特殊之處，在於全部的病例均未給予抗生素治療。文章中發現男多於女，住院病人中罹病的日本人比台灣人多，年紀則以青壯年居多佔全部比例之59%，季節以7-8月最多，職業上士較農工商為多。症狀上包括頭痛(72.5%)、食慾不振(64.8%)、惡寒(62%)、出現皮疹(66.1%)，至於發燒天數最短為7日、最長30日、平均為14.55日，男性發燒天數比女性長

1.08日。抽血結果則發現白血球的範圍在1,500-23,900/ μ ；第一週嗜中性白血球較多，第三週則以淋巴球及嗜伊紅性白血球較多；紅血球沉降速度(ESR)在第一週已慢慢上升，到第三週達最高峰。至於Weil-Felix test在第一週的反應陽性率男、女各為15%、37.1%[8]。

依疾病管制局通報資料顯示，自2003年1月起至2008年12月止[2]，計有180名確診個案，男性有129例(71.67%)，女性有51例(28.33%)；每年通報個案數範圍自222至1,305例；確診個案以2004年61例最多，以2003年3例最少；通報後確診為陽性個案的比率從0.996%至17.9%不等；最近這六年的確診個案主要分布在高屏區，其中高雄縣有30例(16.66%)、高雄市24例(13.33%)、屏東縣23例(12.78%)、彰化縣10例、台南縣8例；季節以7月份33例(18.33%)、5月26例(14.44%)、6月22例(12.22%)、8月14例(7.78%)居多；年齡層分布方面以50-54歲有25位(13.9%)最多，其次為大於70歲族群有23位(12.78%)、55-59歲有20位(11.11%)、45-49歲有18位(10%)，確診個案中年紀最小為3歲男性。

臨床症狀

地方性斑疹傷寒潛伏期通常為1-2週。最常見的症狀是發燒約持續3-7天，剛開始前三天會有一些前驅症狀如頭痛、肌肉酸痛、關節痛、疲倦，

之後會有發燒、畏寒、甚至噁心、嘔吐等現象。約有20%-80%病患會有出現紅疹的情形[9,10,11]，出現的順序為自軀幹到四肢，類似鮭魚斑的顏色，但是手掌及腳掌呈現正常顏色並不會出現紅疹，紅疹持續1-4天，平均而言自發燒後約七天才開始有紅疹[9,12]。至於臨床症狀發生的百分比，依Gikas資料顯示[10]，發燒(100%)、頭痛(88%)、畏寒(87%)、紅疹(81.6%)、倦怠感(55.4%)、食慾不振(55.2%)、肌肉酸痛(47.1%)、噁心嘔吐(18.4%)、中樞神經之侵犯(12.6%)、急性腎衰竭(4.6%)、肋膜積水(2.3%)[13]。

若是使用適當的抗生素，死亡率並不高，約1%左右；但仍有少部分病患會發生併發症。若中樞神經系統受到影響，大約自發燒開始十天至三周左右，會出現合併頭痛、發燒、頸部僵硬等腦膜炎症狀[14]，也有患者出現第五對腦神經麻痺或是半身癱患[15]。其他併發症如成人呼吸窘迫症候群、急性腎衰竭、肝衰竭、脾臟破裂亦都曾被報導過[16]。此外，也有論文指出疾病嚴重度和下列因素有關：男性、G-6-PD缺乏、年紀大、延遲診斷、肝腎功能異常、中樞神經系統異常、肺部受損等[9]。

相關疾病的鑑別診斷應包括：傷寒、麻疹、德國麻疹、登革熱、恙蟲病、鉤端螺旋體病、二期梅毒、傳染性單核症、腦膜炎雙球菌菌血症、細菌性和病毒性腦膜炎[17,18]。

抽血資料方面呈現肝功能異常超過正常值三至五倍約佔38%-90%，貧血約有18%-75%，白血球下降約18%-40%，白血球上升1%-29%，紅血球沉降速度上升59%-89%，血小板下降19%-48%白蛋白下降46%-89%[1]。

診 斷

實驗室診斷通常需抽血兩次且要送至疾病管制局方能檢驗，黃金標準是IFA(indirect fluorescence assay)(免疫螢光分析法)[1]，若是急性期恢復期的血有四倍抗體的上升或下降即可確診。另外也可用EIA(enzyme immunoassay)(酵素免疫測定法)及病原體分離來作檢驗[19]，在疾病發作後15天之後，幾乎所有患者都會呈現陽性反應[9]。至於Weil-Felix test因為特異性差，目前僅作為輔助診斷之用[19]。此外，還有Dot EIA Kits[19]，此法和IFA titer >1:64作為診斷斑疹傷寒標準相較之下，敏感度約有88%，特異性有91% [19]。另外，間接免疫染色法(indirect immunoperoxidase assay)、西方免疫墨點法(western immunoblot)、PCR(polymerase chain reaction)也可做為診斷的方法。

治 療

在治療方面，常使用doxycycline，每次100mg、一天二次、共給予七天[1]。當遇到可能是斑疹傷寒的嚴重病

患時，可先給予藥物治療，而不需等待實驗室的診斷確定，因為確定診斷所需的時間往往超過一個禮拜以上。至於 tetracycline，因對小孩會有牙齒變色的問題故不建議使用，另外對孕婦也因有致畸胎疑慮也不建議使用。孕婦在懷孕前期受到感染可考慮使用 chloramphenicol，在懷孕後六個月內則可使用 doxycycline。此外，Quinolone 類也可考慮作為替代使用。但有文章指出，退燒反應仍以 doxycycline 較佳 [13]。此外，有些個案對 ciprofloxacin 反應並不好 [20]，少數研究也發現可採用合併療法來治療此病 [13]。目前仍以使用 doxycycline 100mg 針劑或口服至少用三至七天直到症狀消失，作為成人治療標準 [5]。至於小於九歲以下的兒童，有論文指出還是可以考慮使用 doxycycline 3-7 天，因為服用時間並不長，所以牙齒變色的風險有限 [21]。

預防及感染控制

地方性斑疹傷寒之感染控制首重家戶衛生及個人衛生，做好食物與垃圾存放，讓鼠類無法在家戶中出現，自然就不易接觸到蚤類，也就不易感染斑疹傷寒。其次針對傳染病媒介與潛在宿主下手，實施殺鼠、滅蚤。對於鼠類通道、洞穴及躲藏處所應特別注意滅鼠措施，如此即可減少蚤類數目和降低鼠類危害。蚤類防治方面，應隨時注意家中貓狗等寵物，一發現有蚤類寄生，即可用除蟲菊精類殺蟲

劑噴灑寵物身體或施以藥浴滅蚤。此外，也可在鼠穴入口處及鼠徑上灑佈殺蟲粉劑等以滅蚤，如此方能遠離跳蚤，避免感染。若是常在戶外活動或從事特定的職業，如會接觸到鼠類及跳蚤如資源回收工作者、水電工等，可穿上具有保護作用的長袖衣服及長褲、工作靴等，以避免被叮咬。

結 論

地方性斑疹傷寒臨床特徵的確並不顯著，在未收到確認診斷前，臨床醫師是否有能力及時給予診斷及治療，常考驗第一線工作者的經驗與智慧。面對病患持續發燒無法找到原因且有肝功能異常者，臨床工作者若能多留意，仔細詢問相關動物貓狗或蚤類的接觸史，應可提高診斷率，即便實驗室診斷未明，仍可先給予 doxycycline 先做治療，惟治本之道仍在於避免感染。

參考文獻

1. Civen R, Ngo V. Murine typhus: an unrecognized suburban vectorborne disease. Clin Infect Dis 2008;46:913-8.
2. 行政院衛生署疾病管制局 (2008, 12 月 20 日)。疫情統計。疾病管制局全球資訊網。摘自 <http://www.cdc.gov.tw/ip.asp?ctNode=59&CtUnit=53&BaseDSD=7&mp=1>
3. LaScola, B; Raoult, D. Laboratory diagnosis of rickettsioses: Current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. J Clin Microbiol 1997;35:2715.
4. Jensenius M, Fournier PE, Raoult D. Rickettsioses and the international traveler. Clin Infect Dis 2004;39:1493-9.
5. Dumler JS, Walker DH. Rickettsia typhi (murine typhus). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin

- R, eds. Principles and practices of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:2306-9.
6. Azad AF, Radulovic S, Higgins JA, et al: Flea-borne rickettsioses: ecologic considerations. *Emerg Infect Dis* 1997;3:319-27.
7. 嶋内次雄, 樋詰正治: 台灣醫誌 1908;74:704-8.
8. 翁廷俊, 嚴燦鑫: 兩星期熱之臨床觀察: 台灣醫誌 1961;60:594-602。
9. Dumler JS, Taylor JP, Walker DH. Clinical and laboratory features of murine typhus in south Texas, 1980 through 1987. *JAMA* 1991;266:1365-70.
10. Gikas A, Doukakis S, Padiaditis J, et al: Murine typhus in Greece: epidemiological, clinical, and therapeutic data from 83 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002;96:250-3.
11. Silpapojakul K, Chayakul P, Krisanapan S, et al: Murine typhus in Thailand: clinical features, diagnosis and treatment. *Q J Med* 1993;86:43-7.
12. Myers SA, Sexton DJ. Dermatologic manifestations of arthropod-borne diseases. *Infect Dis Clin North Am* 1994;8:689-712.
13. Gikas A, Doukakis S, Padiaditis J, et al: Comparison of the effectiveness of five different antibiotic regimens on infection with *Rickettsia typhi*: therapeutic data from 87 cases. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70:576-9.
14. Masalha R, Merkin-Zaborsky H, Matar M, et al: Murine typhus presenting as subacute meningoencephalitis. *J Neurol* 1998;245:665-8.
15. Vallejo-Maroto I, Garcia-Morillo S, Wittel MB, et al: Aseptic meningitis as a delayed neurologic complication of murine typhus. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:826-7.
16. Fergie J, Purcell K: Spontaneous splenic rupture in a child with murine typhus. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1171-2.
17. 行政院衛生署: 台灣地區法定傳染病及報告傳染病。陳堯生, 萬樹人, 范姜宇龍, 劉永慶: 鼠蚤型斑疹傷寒-病例報告。疫情報導 1995;11:263-6。
18. 行政院衛生署疾病管制局: 人畜共通傳染病臨床指引。潘銘正, 姜秀子, 賴重旭, 林錫勳: 第十九章地方性斑疹傷寒 2006;85-7。
19. Kelly DJ, Salata KF, Strickman D, et al: *Rickettsia tsutsugamushi* infection in cell culture: antibiotic susceptibility determined by flow cytometry. *Am J Trop Med Hyg* 1995;53:602-6.
20. Laferl H, Fournier PE, Seiberl G, et al: Murine typhus poorly responsive to ciprofloxacin: a case report. *J Travel Med* 2002;9:103-4.
21. Volovitz B, Shkap R, Amir J, et al: Absence of tooth staining with doxycycline treatment in young children. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46:121-6.