

行政院所屬各機關因公出國人員出國報告
(出國類別：研究)

「赴泰國參加瘧疾病媒防治及檢驗診
斷實務訓練計畫」

服務機關：衛生署疾病管制局

出國人姓名：陳燕婉、陳如欣、楊効偉、劉英姿、齊嘉鈺、紀鑫、孫幸筠、
何愉懷、盤松青、鍾文振、蔡國聖等十一人

出國地區：泰國曼谷

出國期間：九十四年十一月二十至九十四年十二月三日

報告日期：九十五年二月九日

摘要

本文撰述自 94 年 11 月 21 日至 94 年 12 月 3 日在泰國 Mahidol University，為期二個禮拜的瘧疾訓練課程報告與心得建議。主文(過程)中分為四大部分，第一部分簡介全球與泰國瘧疾的流行病學問題，並探討影響病媒及瘧原蟲的因子與宿主的關係，以達知己知彼百戰百勝！第二部分簡介瘧疾的致病機轉、瘧疾的床邊教學--泰國醫師的經驗、瘧疾藥物處方準則，及最新臨床藥物試驗結果，提供臨床醫師作最佳的選擇。第三部分為泰國在瘧疾公共衛生上的策略與實行成果。此處我們詳述泰國自行發展的早期瘧疾偵測系統，在瘧疾大流行前即早發佈警訊，以搶得先機控制疫情。抗瘧的政策由中央到地方層層分責，各司其職毫不疏漏，讓我們在他國上了一堂寶貴的抗瘧經驗的課程。最後，第四部分敘述類鼻疽在泰國的臨床經驗與實驗室的理學檢查方法，呈現近年來泰國在類鼻疽治療用藥試驗的成果，並介紹最新研發的診斷方法，冀望未來類鼻疽能有快速的診斷，與最好的藥物治療。

儘量忠實呈現在泰國訓練的心得，與大家分享我們這一團所學到的、書本上找不到的寶貴經驗，是我們最大的心願。文中若有疏漏可議之處，歡迎長官們不吝指正。



目 次

壹、 目的：	4
貳、 前言：	4
參、 過程：	5-52
肆、 心得與建議：	53

壹、目的

本次瘧疾訓練計畫，有以下五大目的：

- 一、提升年輕一輩的醫師，對於瘧疾的臨床經驗與治療用藥的認知。
- 二、培植優秀之熱帶醫學防疫專業人才並孕育相關種子師資。
- 三、擷取各國經驗，建構出台灣熱帶醫學醫療網運作模式。
- 四、透過熱帶醫學醫療網之運作，以提升國內熱帶醫學研究之環境以培育更多相關專業人才。
- 五、加強與各國衛生單位之技術交流，發展熱帶醫學，以提升國際防疫地位。

貳、前言

台灣地區自民國五十四年經世界衛生組織宣佈為「瘧疾根除地區」後、除民國六十一年北台灣沿海，曾出現零星「當地新染」病例、民國八十四年台北榮總之「誘導感染」病例及民國九十二年發現近四十年來首次瘧疾介入感染病例外，平均每年發現數十例境外移入患者，並無本土感染案例，因臨床個案數並不多，瘧疾的臨床表徵亦與多數疾病類似，故本國醫師對於瘧疾的瞭解多為書冊上的學習，對於疾病臨床的初診及檢體收集的判讀技巧較不精進，常無法立即發現個案，掌握治療時機。更由於臨床治療經驗有限，往往無法確實掌握病程與確實正確下藥！

根據世界衛生組織資料顯示，瘧疾主要流行於大陸、東南亞、非洲、南美洲等地區，全球每年約有一百多萬人因罹患瘧疾而死亡，對人類健康威脅很大。惟近年來國際間交流及國人出國次數頻繁，單以近三年每年出入境總人數都超過 1,500 萬人次，顯示可能已造成我國瘧疾境外移入個案數的增加。有鑑於此，我國瘧疾防治種子教育人才的培訓實為必要。

本次訓練，乃依據本局 94 年「建構生物防護及新興傳染病防治網計畫—瘧疾病媒防治及檢驗診斷實務訓練計畫」，辦理實地參與國外之瘧疾防治實務訓練，期能延續台灣熱帶醫學種子人才，紹承前輩們過往在瘧疾防疫上的努力佳績。

叁、過程（參訪及受訓內容）

本「瘧疾病媒防治及檢驗診斷實務訓練計畫」時間為 94 年 11 月 20 日至 12 月 3 日，假泰國曼谷 Mahidol 熱帶醫學院進行實務訓練。此次參訓人員由本局防疫醫師及各區感染症醫療網指揮官推薦之醫師組成。為使出國學員，具備相關之病媒防治及原蟲學診斷基本知識，並於出國前辦理瘧疾相關教育訓練，以利學員於國外實務訓練之成效。

為期兩週的訓練課程包括瘧疾流行病學簡介、瘧疾的臨床症狀與治療、泰國瘧疾防治政策簡介、類鼻疽簡介等；並至熱帶醫學中心的病房、加護病房實地觀察病人之臨床變化；至公共衛生部門參訪了解到泰國的瘧疾、登革熱及血絲蟲病的防治政策；在瘧疾及類鼻疽實驗室認識整套作業流程；並遠離曼谷至邊境病媒蚊監測站及蟲媒防治監測站及兼附教育及訓練的 RTIC；實地深入泰緬邊境瘧蚊分部之河流採集瘧蚊子孑了解瘧疾防治現況。

行程中並包含訪問 Hospital for Tropical Disease、Division of Vector Disease Control, Ministry of Public Health、Workshop on Melioidosis、Malaria Research Laboratory、Rajanagarindra Tropical Diseases International Centre (RTIC)、Vector Born Disease Unit, Diseases Control Department, Ministry of Public Health、Suan Phung District Hospital, Ministry of Public Health 等。



瘧疾流行病學簡介

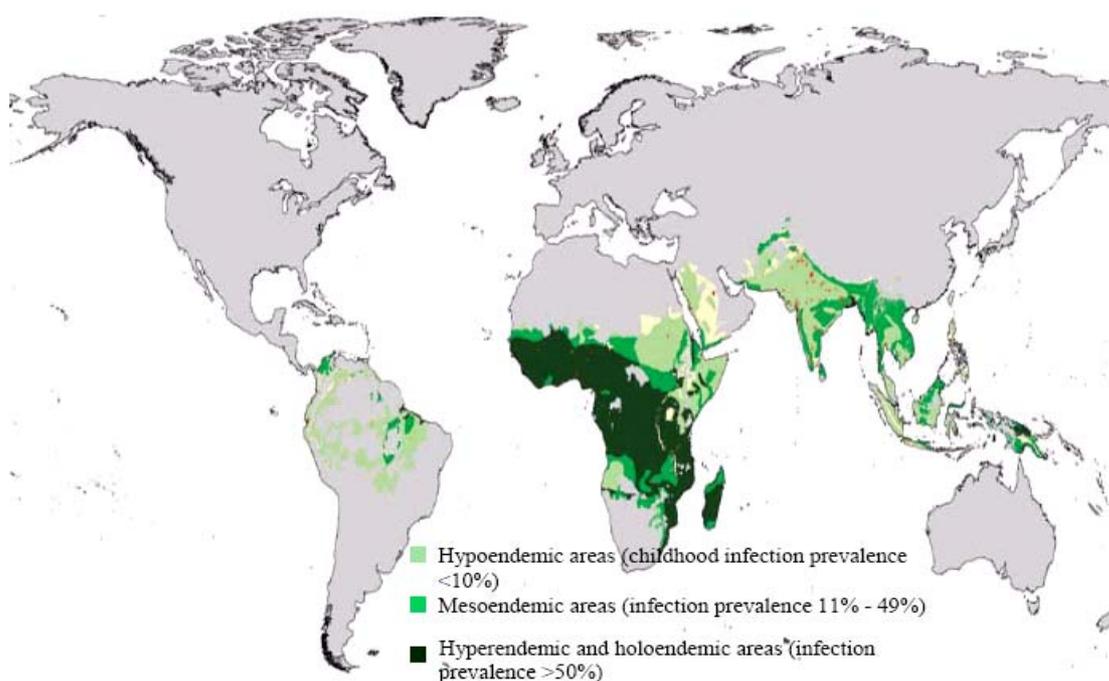
在流行病學上，傳染病有三個因素要考慮(epidemiological triad)即 agent, host 及 environment。本章節依此三要素，分別就地理的分佈、病媒、與瘧原蟲，一一詳述。

一、瘧疾的地理分佈

(一)、瘧疾的世界性分佈

瘧疾在全世界：(1) 全球人口中有 40%以上被瘧疾所威脅，每年至少感染 3 億人並造成一百萬以上的死亡人數，其中 90%發生在撒哈拉沙漠以南。(2) 主要影響孕婦及小於五歲的兒童；在非洲，每 30 秒即有 1 名兒童死於瘧疾。(3) 最值得注意的是，即使醫療日新月異，瘧疾的死亡人數，近十幾年來並無明顯改變。

若依據 2-9 歲孩童感染 *P. falciparum* 瘧疾的盛行率(child infection prevalence)，可將全球瘧疾區分為：



holoendemic (>75%，如非洲)

hyperendemic (50-75%)

mesoendemic (11-49%)

hypoendemic (<10%，東南亞大多屬於此)

在高盛行率的非洲，平均每年每位兒童被瘧蚊叮咬 360 次以上，有些地區甚至每日每位兒童被叮咬一次以上。2002 年 Snow 等人(Nature 2005, 434:214)依據 *P. falciparum* 在全世界的地理與人文資料，估計該年全球約有 5 億 1 千 5 百萬人口遭

受感染，其中非洲估計數目(3 億 6 仟 9 百萬人口)為 WHO 公佈非洲人數的 1.5 倍；其他地區估計數目，為 WHO 公佈非洲以外區塊通報人數的 2 倍，反映出 WHO 在非洲以外地區過於依賴被動通報，而導致大幅低估。

Estimated data for *P. falciparum* clinical malaria cases in 2002 (millions)

Parameter	Hypoendemic	Mesoendemic	Hyperendemic & holoendemic	Total <i>P.f.</i> cases
Attack rate (per 1000 population per year)	43 (6-117)	171 (125-261)	849 (500)	-
Cases per WHO region (millions)				
Africa	1.69 (0.24-4.60)	11.52 (8.42-17.58)	351.77 (207.17-351.77)	364.98 (215.82-373.95)
Americas	1.89 (0.26-5.14)	1.80 (1.32-2.75)	0	3.69 (1.58-7.89)
South East Asia	35.59 (4.97-96.83)	83.11 (60.76-126.86)	0.24 (0.14-0.24)	118.94 (65.86-223.93)
Western Pacific	3.34 (0.46-9.08)	10.84 (7.93-16.55)	0.85 (0.50-0.85)	15.03 (8.89-26.48)
Eastern Mediterranean	6.15 (0.86-16.73)	5.71 (4.17-8.71)	0	11.86 (5.03-25.44)
Europe	0.01 (0.00-0.03)	0.54 (0.40-0.83)	0	0.55 (0.40-0.86)
Total world	48.67 (6.79-132.41)	113.52 (82.99-173.28)	352.86 (207.81-352.87)	515.05 (297.59-658.55)

Snow W.R. et al. Nature 2005

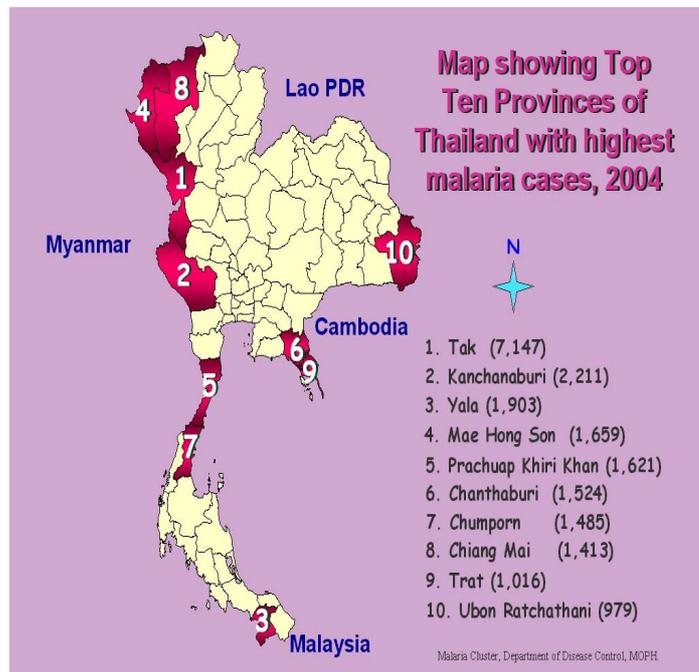
目前全球約提供 10 億美金援助非洲，但並無明顯成效，因為即使是維生方面最基本的乾淨水源，仍無法讓大部分人順利取得。

感染人類的瘧原蟲有四種，臨床症狀各式各樣，若為慢性感染，可能導致生長遲滯、智能受阻。以常見度及嚴重度區分，最多至最少的排序依序如下：*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*，其中只有 *P. vivax* 及 *P. ovale* 會復發。這些瘧原蟲在全世界的分布如下：

- (1) *P. falciparum*：主要分布在非洲、巴布亞新幾內亞、海地及東南亞。以 *P. falciparum* 個案數而言，東南亞估計有 1 億 1 千 8 百 94 萬人，但在東南亞，此數據可能被低估，因為有不少人可能自己取藥治療，未被通報。
- (2) *P. vivax* 全球皆有，但較常見於中美洲、印度。在南美、東亞及大洋洲，*P. falciparum* 及 *P. vivax* 的發生比率相等
- (3) *P. malariae*：主要在撒哈拉沙漠以南的非洲。
- (4) *P. ovale*：主要在西非，少見於非洲以外之處。在西非，以 *P. falciparum* 及 *P. ovale* 為主，無間日瘧(*P. vivax*)，其原因在於 RBC 上需具有 Duffy antigen 做接受器(receptor)，才能感染 *P. vivax*，但大多數西非人不具備 Duffy antigen。

(二)、瘧疾在泰國的地理分布

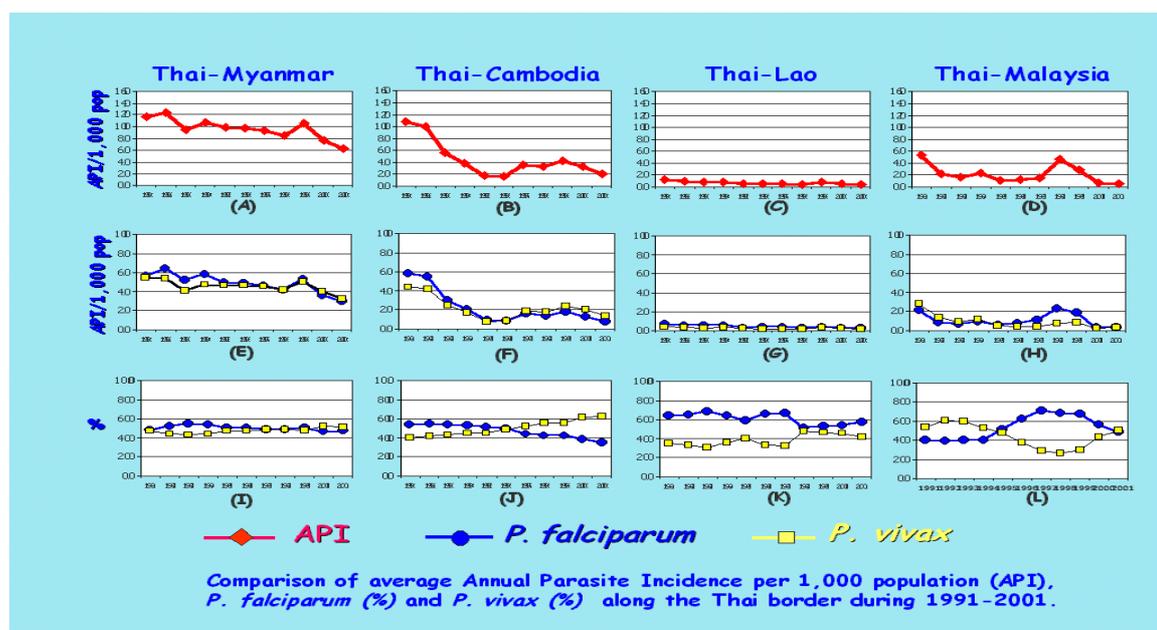
泰國瘧疾的問題在邊境。城市的瘧疾個案已大幅減少或幾乎沒有。泰國和其他國家(緬甸、寮國、柬埔寨、馬來西亞)相鄰的省份共有 535 個瘧疾診所，其中 340 個在邊境，占有瘧疾診所的 63.6%。



在泰國，P.f.較P.v.多(但比率近年來趨近1:1)。居住在兩國的邊境地帶是感染瘧疾的高危險族群，可分為泰裔與非泰裔。泰裔是指在泰國境內感染(如農夫、橡膠業者(採集橡膠樹液)、遊客、邊境巡邏業者、軍人、林木業者等)，或在泰國境外感染(如伐木工人、礦工、獵人、遊客)的泰籍人士。非泰裔是指邊境難民、外籍勞工、與尋求瘧疾治療往來於邊地的人民。

邊境間的往來(border-crossing)是邊境瘧疾無法有效控制的主因。每年約 900 萬人出入緬甸及越南，此種邊境間的往來，是造成瘧疾感染的高危險行為(risk behavior)。

近年來(1998-2004)，在泰國政府的努力之下，無論泰裔或非泰裔，邊境瘧疾的發生率已逐年下降。自 1991 至 2001，平均每年每 1,000 個人口瘧疾發生率(average



Annual Parasite Incidence, API) 以泰緬邊境最嚴重，瘧疾個案占有邊境個案的 69.6%；泰柬邊境次之，瘧疾個案占有邊境個案的 15.4%。其中 P.v. 與 P.f. 比例互

- (2) host preference: 如某些蚊子喜叮咬人(anthropophilic), 如 *Aedes aegypti*; 某些蚊子較愛叮咬動物(zoophilic), 如 *Cx. Tritaeniorhynchus* (以豬及牛為主); 某些蚊子喜歡叮咬鳥類(Ornithophilic), 如: *Culex pipiens* 及 *Coquillettidia metallica*。此外, 蚊子喜好叮咬體溫較高的人, 不喜歡叮咬白色或綠色的物體。因為病媒會受到宿主兩種因素所吸引
1. 物理因素: 熱、潮溼、視力與化學因素
 2. 二氧化碳、宿主氣味。
- (4) gonotrophic cycle: 交配後的雌蚊, 為了產卵必須藉由吸血, 自血液獲得蛋白質以利產卵。此段時期約需 3-4 天, 此時雌蚊不斷地重複著吸血、產卵、吸血、產卵的動作, 每次吸血與產卵時周期愈短, 愈易有效傳播瘧疾。
- (5) biting habit: 可分為室內吸血與室外吸血的瘧蚊。偏好室內吸血的稱為 endophagic; 偏好室外吸血的稱為 exophagic。
- (6) resting habit: 交配後的雌蚊吸完血後, 可分為室內休息(endophilic)與室外休息(exophilic)兩種行為模式。以矮小瘧蚊(*A. minimus*)而言, 過去是 endophagic 與 endophilic, 故室內殘效噴灑殺蟲劑效果好。可惜隨著人類的撲殺, 瘧蚊也聰明地一代又一代進行生存習性的演變。我們發現有些瘧蚊在室內吸血(endophagic)後, 一改已往室內休息(endophilic), 會飛至室外休息(exophilic)了。當人類撲殺瘧蚊的策略, 更改為室內與室外均噴灑殺蟲劑後, 專家們又發現, 瘧蚊演變為室外吸血(exophagic)了, 有的甚至乾脆飛至叢林或偏遠地帶休息。因此要如何有效防治病媒蚊, 應有賴於詳細調查當地病媒蚊生活習性之後, 再決定防治方法。
- (7) flight range: 一般瘧蚊的飛行距離, 可達 2 公里以上的地方, 若順風可達 4 公里。所以在 2-4 公里處可覓得孑孓孵化場所。

Malaria vector control in Thailand

Method	2002	2003	2004
Indoor Residual Spraying (IRS)			
- Population protected.	1,167,586	1,608,818	1,037,877
- Number houses + huts sprayed.	543,255	709,706	400,823
Impregnated Bed Nets (IMN)			
- Pop. protected.	1,367,997	1,936,115	736,552
- No. Bed nets treated.	579,908	863,643	337,645
Thermal Fogging			
- Pop.covered.	2,247,475	2,300,635	2,220,326
Bio-control			
- Pop.covered.	4,192,244	4,349,559	3,918,940

Source: Annual report of Malaria Division, 2001-3 * Aedes control was included.
 IRS uses Deltamethrin 5% WP at a target dosage of 20 mg/sq.m. 2 cycles/year
 IMN uses Permethrin % EC at a target dosage of 0.3 gm./sq.m. twice a year
 Malaria Cluster, Department of Disease Control, MoPH

在非洲, 每 400 次蚊子的叮咬, 有 200 人會受到感染, 100 人會有臨床症狀, 2 人會有嚴重的瘧疾, 1 人會死亡。被瘧原蟲感染的瘧蚊, 胃壁通常有少量的 oocyst (約 3 個), 一個 oocyst 含有數千個 sporozites, 如: *P. falciparum* 一個 oocyst 含有 3,385 sporozoites, *P. vivax* 一個 oocyst 含有 3,688 sporozoites, 其中 20% (約 850) 會進入唾液腺。蚊子的唾液腺

很窄, 只有 1.2microns, 只能同時讓 1-2 sporozoites 進出, 但是只要一個 sporozoite 就有機會引起宿主感染, 十個 sporozoites 會 100% 引起宿主感染。

在泰國，病媒蚊的控制有幾個步驟：

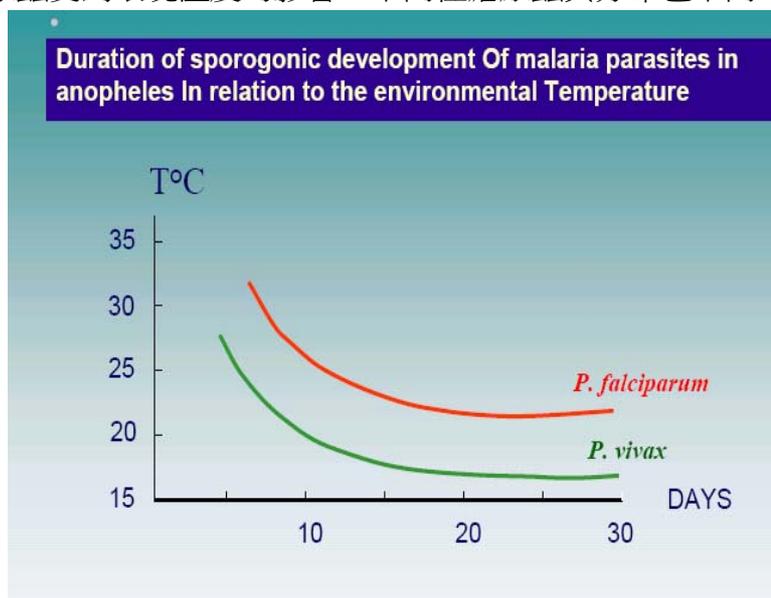
- 一、室內殺蟲劑殘效噴灑(indoor residual spraying, IRS)：目前室內噴灑殺蟲藥，不再是主要的病媒蚊控制方法，DDT 因環保考量被其它藥物取代。Deltamethrin 5% WP 以20 mg/m² 噴灑可取代DDT。在常年有瘧疾病例地區，一年需施行兩次室內噴灑殺蟲藥，在季節性流行區域則一年噴灑一次既可。
- 二、含殺蟲劑之蚊帳 (Insecticide Treated Nets, ITNs)：包括使用蚊帳及防蚊藥。Pyrethroids(如： permethrin 及 deltamethrin)可當作殺蟲藥浸泡蚊帳,蚊帳可在製作過程中加入殺蟲藥，或是製作完成後浸泡殺蟲藥，一般藥效可持續六個月。這中間需避免清洗蚊帳以免降低藥效，蚊帳應在瘧疾季節來臨前浸泡殺蟲藥。在使用蚊帳普及率高達60%或以上的地區，建議使用浸泡殺蟲藥的蚊帳，或許可取代室內噴灑殺蟲藥的作法。
- 三、生物控制(bio-control)：包括飼養以孑孓為主食之魚類 (larvivorous fish)，如大肚魚 (gambusia)，分送給村民。
- 四、熱霧空間噴灑(thermal fogging)：熱霧 (fogging) 是利用殺蟲藥物霧化，充斥所需處理的空間，把病媒蚊殺死。

由於天氣酷熱，泰國當地人不愛使用蚊帳。WHO 建議使用 ITN 跟 IRS，而泰國當地則認為 IRS 效果較好。基本上，病媒的控制需持續進行，直到病媒蚊的傳播已經消失持續三年或以上才可停止。

三、瘧原蟲因子(parasite factors)的探討

在流行病學分布上，瘧原蟲受到環境溫度的影響，不同種瘧原蟲其分布也不同。

(1) *P.v.*：存在於夏季等溫線 15°C 以上(≥15°C)，可以解釋為何泰國與雲南邊界與南北韓，*P.v.* 為優勢種。尤其是北韓，在沒有防治的措施下，據估計每年約有 20,000 人口遭到 *P.v.* 的感染，令人憂心。(2) *P.f.*：存在於夏季等溫線 20°C 以上(≥20°C)。(3) *P.m.*：全球皆有分布，但主要集中在非洲。(4) *P.o.*：地方性，集中在非洲。



因為瘧原蟲的 sporogony 生長發育所需時間，取決於環境溫度。若溫度愈低，則 sporogony 生長發育需時愈久，越不易傳播。如 *P.f.* 在 20°C 下，需 22 天，在 28°C 下只需 5.5~7 天，而 sporogony 在 19°C 以下則不發育。若溫度低於 16°C，*P.v.* 瘧原蟲在蚊子體內會停止發育。

瘧原蟲的壽命(Longevity of parasites), 不同種瘧原蟲也不同。*P.v.* 3 年內(1.5-5 年)；*P.f.* 很少超過 1 年(1-2 年)；*P.m.* 可存在數年(有文獻報告達 30 年)；*P.o.* 類似 *P.v.*。

不同種的瘧原蟲又可細分為不同的品種(Strains)。以 *P.v.* 為例至少有以下 3 品種(strain)：

- (i) Chesson strain：位在西太平洋地區，潛伏期較短，較易復發，為泰國主要品種。若不用 Primaquine 治

DURATION OF SPOROGONY-MALARIA PARASITES*						
	20° C	23° C	25° C	28° C	INDEFINITELY RETARDED BELOW*	
<i>P.falciparum</i>	22 days	15-17 days	9-11 days	5.5-7 days	19° C	PROPORTION SURVIVING DECREASES RAPIDLY
<i>P. vivax</i>	16 days			6-10 days	15° C	32° C FOR ALL SPECIES
<i>P. ovale</i>			16 days	12-14 days		
<i>P. malariae</i>	30-35 days			14-16 days		

* Essential malariology, 2nd edition, L.J. Bruce-Chwatt (1985)
 * The Epidemiology and Control of Malaria, G.Macdonald (1957)

療，復發率近 100%。Chesson strain 被報告過對 Primaquine 效果差，此種情況下可作重複治療(Primaquine 15mg/day 或 22.5mg/day 14~21 天)。相對的在印度 P.v 的感染只用 Primaquine 5 天治療就可以了(WHO 不建議這樣的療程)。對於蠶豆症(G6PD deficiency)患者，可用 primaquine 40mg qwk x 8wks，但要密切監視病人狀況。

(ii) St. Elizabeth strain：在馬達加斯加(Madagascar)發現潛伏期短，首次感染後至復發的潛伏期長。

(iii) P. virax Hybernans：潛伏期很長(>6 個月)，如 Nicolaer's Moscoco strain 可達 1 年之久。換言之，今年遭到感染明年才發病。可能是因為瘧蚊傳播瘧原蟲的暑夏季節太短了，使得瘧原蟲不得不在寄生的宿主體內停止生長，直到次年夏天，才開始發育為雌雄配子體（此時宿主開始出現症狀，可稱為 blood relapse），等待瘧蚊的叮咬，經由在瘧蚊體內生長發育後，再傳播瘧原蟲到下一個宿主。

再者，P.f. 不同品種，其表現也不同。如泰國品種的 P.f. 對 Chloroquine, pyrimethamine 及 Sulfadoxine 有抗藥性，義大利品種的 P.f. 可以感染 *A. labrachiae atroparrus*，而非洲品種的 P.f. 則不行。同樣環境下，義大利品種的 P.f. 較印度品種致病力強。

不同種的瘧原蟲，配子體(gametocyte)發育所需的時間也不同。(1) P.f. 的 gametocyte：在 parasitemia 7 天後才會出現，而 gametocyte 的壽命一般小於 3 星期(少數個案可至 2 個月)。蚊子需叮咬到 stage 4, 5 的 gametocyte，因為成熟的 gametocyte 才可能在蚊子體內繼續發育；否則，太年輕的配子體無法在蚊子體內發育。由於 primaquine 可殺死 gametocyte，因此 P.f. 也可使用單一次 primaquine 30mg 來殺 gametocyte。(2) P.v. 的 gametocyte：在 sexual parasitemia 出現 5-7 天後，gametocyte 才會出現。

四、結語

瘧疾的分布是世界性的，影響的人口數及死亡數甚高，但要達到良好的防治，需知己知彼，要先了解瘧蚊的分佈及其生活習性，方能選用最有效的方式撲滅傳染源，以減少疫情之發生。也需了解當地瘧疾種類及本土的抗藥性，以期有效治療，使傷害減至最低。

台灣瘧疾防治問題在於，如何繼續維持瘧疾的根除紀錄。臺灣地區主要病媒蚊是矮小瘧蚊 (*Anopheles minimus*)，分佈於台南縣、高雄縣、屏東縣、台東縣、花蓮縣，因此對於瘧疾，我們不可掉以輕心。如何早期診斷、徹底治療、杜絕誘導感染(Induced)的發生、與全球的瘧疾防疫同步，是台灣目前正努力的公衛專題。

瘧疾的臨床與治療

本章節分為三部分，自瘧疾重症的致病機轉、臨床的床邊教學、到瘧疾的治療。詳述近年來，人類對於這個古老的疾病，所做的研究、臨床的經驗、與最新的治療策略。

一、瘧疾重症的致病機轉(Pathophysiology of severe malaria)

所有人類瘧原蟲的生活史基本上大致相同，需要人類及瘧蚊 (*Anopheles*) 兩個宿主，包括在人體內行無性生殖，及在瘧蚊體內行有性生殖。

惡性瘧(*Plasmodium falciparum*)重症病患的臨床表現有昏迷、痙攣、急性腎衰竭、休克、低血糖、急性肺水腫、貧血、高膽紅素血症、代謝性酸中毒及胎盤功能不良。間日瘧(*Plasmodium vivax*) 會有急性肺水腫及胎盤功能不良的表現。三日瘧(*Plasmodium malariae*)則可能因自體免疫反應 (immune complex 沉積) 而引起慢性腎炎。至於惡性瘧引起的腎病變為急性腎小管壞死 (acute tubular necrosis)。臨床表現會因年齡不同表現也不同，一般兒童時期常見嚴重貧血，成人則痙攣及腎衰竭較常見。

目前惡性瘧引起嚴重瘧疾的致病機轉有下列幾種：1. 免疫致病理論 (Immunopathology) 如 TNF、NO。2. 顱內壓升高：較常見於兒童，但非造成腦性瘧疾的原因。3. 氧化壓力增加：地中海貧血 (thalassemia) 患者供氧力較差、較不利瘧原蟲繁殖，故其症狀較輕。4. 微小循環受阻。

免疫致病理論 (Immunopathology)

1. 細胞激素為導致嚴重瘧疾的機轉之一

TNF α 在瘧疾重症的重要角色，包括 TNF α 濃度高低與疾病嚴重度有關，且可以作為死亡率之預後因子。TNF α 會增加 ICAM-1 的產生 (up-regulation)，進而增加 sequestration，在非洲可發現 TNF α 中的 TNF2 對偶基因，與腦性瘧疾 (cerebral malaria) 的不良預後有關。在良性間日瘧的感染病人中，也可發現相當高濃度的 TNF α 。在一項大型試驗中，用抗 TNF α 抗體 (anti-TNF α antibody) 作為輔助療法，雖可幫助退燒，但並無明顯療效。根據研究顯示，促發炎細胞激素如 TNF、IL-1、IL-6、IL-8，會隨著瘧疾的嚴重度成比例增加，同時抗發炎細胞激素如 IL-10, IL-4 也會增加。此外，IL-6/IL-10 的比值愈高死亡率也愈高。

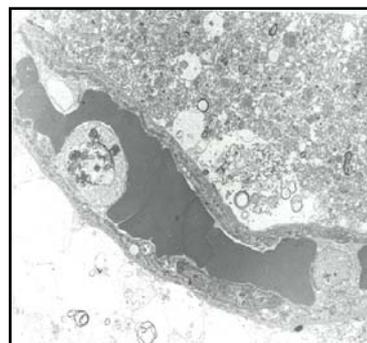
2. 瘧疾重症的病人根據研究會出現心臟輸出增加和血管阻力下降，可能與血管內皮產生的一氧化氮(NO)有關。

微小循環阻塞理論

Marchiafava en Bignami 等人的研究發現，嚴重瘧疾病例的死後解剖中，腦部的微血管幾乎都被感染的紅血球塞滿，其中瘧原蟲大多為較後期的活動體

(trophozoite) 和分裂體 (schizont)，而週邊血液抹片中則大多為指環體 (ring form)。引起微小循環阻塞的機轉有下列幾種原因：

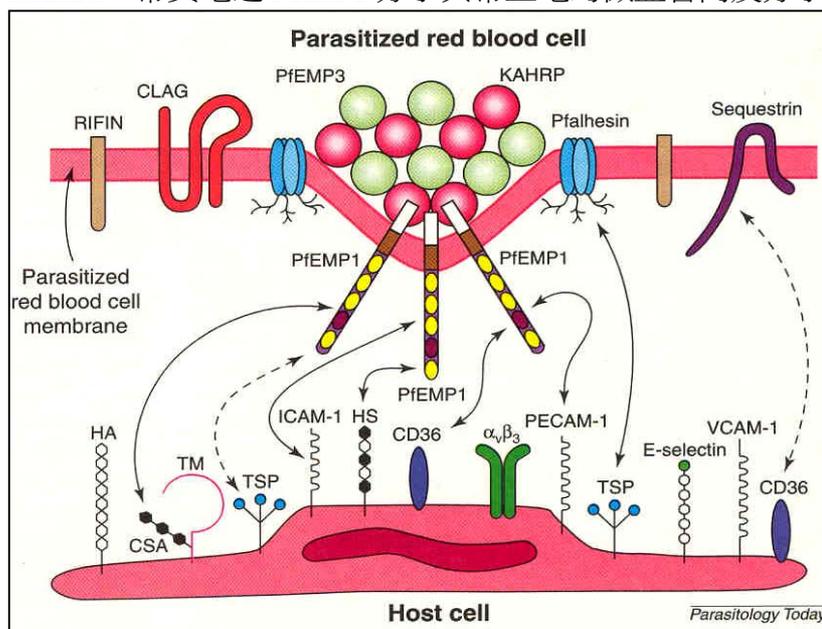
1. 細胞粘黏(Cytoadhesion)
2. 紅血球的變形力，包括未感染及受感染的紅血球
3. 黏附力量，包括 rosetting、auto-agglutination、aggregation



微小循環阻塞

1.細胞粘黏(Cytoadhesion)機轉

寄生蟲會改變受感染的紅血球(parasitized erythrocytes)表面的抗原如 PIEMP1，帶負電之 PIEMP1 分子與帶正電的微血管內皮分子如 ICAM-1、CD36 和 CSA 結



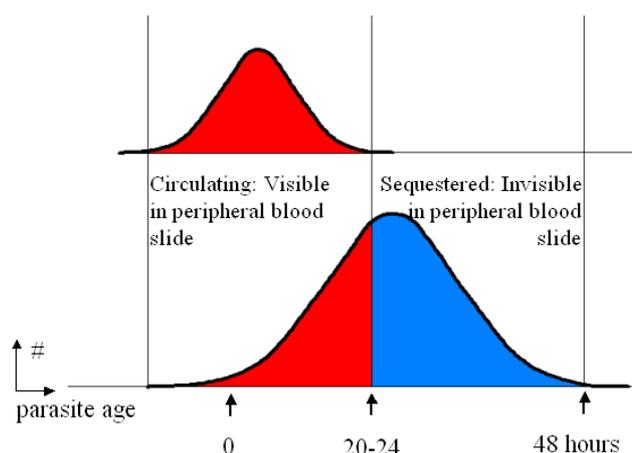
合，使感染的紅血球粘黏在血管內皮上，形成所謂 adhesion node，進而造成血管阻塞。如果發生在胎盤中的微血管，就會造成胎兒生長遲滯。

根據研究顯示，約感染 24-48 小時後就會產生隔離 (sequestration) 的現象。不同的病人，即使

週邊血液抹片 parasitemia 比例相同，但體內總瘧原蟲的生物量可能相差 100 倍（如下附圖），因為可能有大部分的寄生蟲會被隔離在身體組織中。Silamut 等人發現腦中血液抹片活動體 (trophozoite) 和分裂體 (schizont) 的量，約為周邊血液抹片之數十倍到一百倍之間，並發現若周邊血液抹片的瘧原蟲，大於腦中血液抹片瘧原蟲的 20%，則容易導致死亡 (odds ratio=5)。

Desakorn 等人發現，可以用 HRP-2 的量來估計寄生蟲的生物量，一週期的瘧原蟲約產生 5.2×10^{-15} 公克，而且大部分的 HRP-2 為分裂體破裂時產生。學者 Dondorp 根據此項研究，發現從血漿中惡性瘧原蟲的 HRP-2 (PfHRP2)，可以推估大部分感染惡性瘧的病人體內瘧原蟲的總生物量 (biomass) 約為 $10^{10} \sim 10^{13}$ 之間。在輕症的病人中，其體內瘧原蟲的總生物量，與循環的瘧原蟲生物量皆較低且二者差距較小；在嚴重的病

人中，其體內瘧原蟲的總生物量與循環的瘧原蟲的生物量較高，且隨著病情越嚴重差距越大；死亡的病人中，其體內瘧原蟲的總生物量與循環的瘧原蟲的生物量最高且差距最大。這項研究可以說明，嚴重病人中有大部分的寄生蟲會被隔離在其他體內組織中。



Two identical peripheral blood parasite counts can represent a 100-fold difference in sequestered parasite biomass

Krishna & White 1993

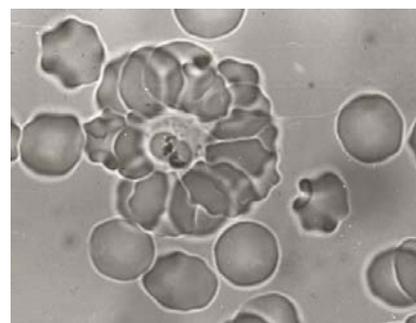
2. 紅血球的變形力(Red cell deformability)

從電子顯微鏡中，可以發現腦性瘧疾病人的微血管內，紅血球好像塞住一樣，受感染的紅血球，除了會因細胞粘黏之外，也會因硬度(Rigidity)增加無法變形而卡住血管。研究發現紅血球的變形能力，以感染間日瘧阿米巴期活動體的紅血球最好、大於未感染的紅血球、再其次為感染惡性瘧指環體(ring form)的紅血球，而感染惡性瘧活動體(trophozoite)的紅血球最差。Dr. Emsri Pongponratn 發現，寄生蟲利用隔離的機制，可以使寄生蟲免於被脾臟過濾掉。Kilifi 等人在肯亞的研究也發現，紅血球的變形能力愈差，病人貧血愈嚴重。除此之外，Dr. Dondorp 發現，紅血球的變形力是影響預後的重要因子，愈嚴重的病人紅血球變形力愈差，而且死亡的病人紅血球變形力最差。舉例來說，如果在剪力(shear force)1.7 帕(Pa)的情形之下，紅血球變形力趨進 0.14 EI，此時死亡率可高達 80%。

另外發現在瘧疾重症的病人中，其未受感染的紅血球(unparasitized erythrocytes)變形力也下降，細胞膜上的脂質過氧化物及抗氧化蛋白質，為主要因子。發現重症患者其紅血球細胞膜上的抗氧化蛋白質愈低，病情愈嚴重。一般認為，這是病人本身巨噬細胞及多核球產生的自由基，和瘧原蟲產生的鐵質及血色素，使紅血球細胞膜過氧化所致。

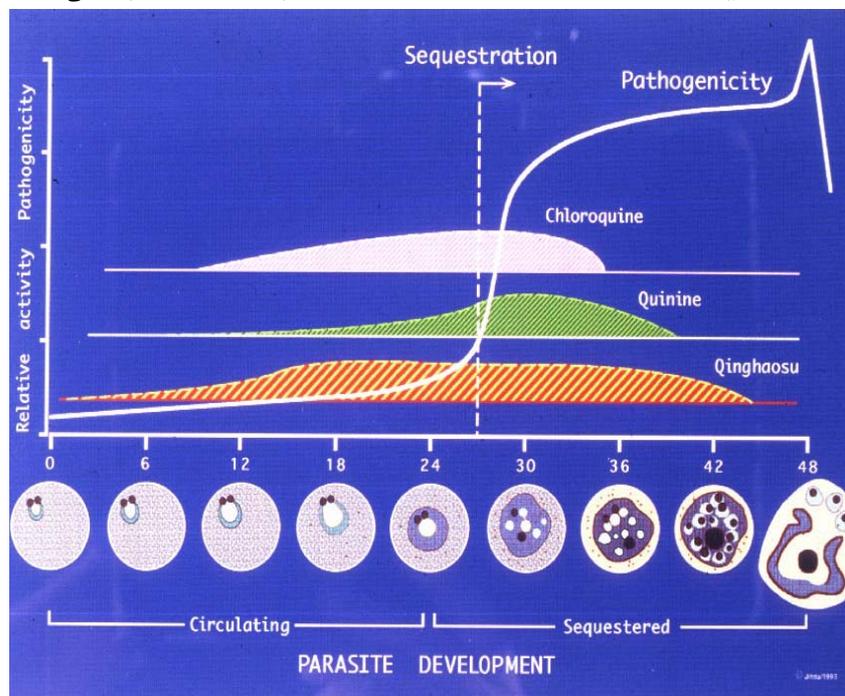
3. 黏附力量(Adhesive force)

受感染的紅血球，其表面的分子抗原的帶電情形若改變，會吸附其他未受感染的紅血球，排列形成玫瑰花瓣的樣子，就是所謂的 rosetting。受感染的紅血球互相凝集在一起，就是所謂的 auto-agglutination。這兩種機轉也會造成微小循環阻塞。



代謝性酸中毒 (metabolic acidosis) 與病人預後明顯相關。微小循環阻塞會造成血液循環變慢，造成乳酸堆積，血漿中乳酸濃度上升，所以阻塞愈厲害血中乳酸濃度愈高，在經過治療之後可以發現乳酸濃度下降。Dr. Dondorp 利用 Orthogonal Polarization Spectral image 來測量微血管血流流速，可以看到在嚴重瘧疾的病人微血管中的血流變慢，經過治療後病人血流流速增加。

Artemisinin(青蒿素)能夠快速殺死瘧原蟲，且對各期瘧原蟲均有效果，也可殺死配子體 (Gametocyte)。而傳統的奎寧類藥物，只作用在較成熟的活動體。所以使用青蒿素治療瘧疾重症，可以一開始殺死指環體，使其無法進化成活動體，因此避免產生隔離



(sequestration)的現象所造成的微小循環阻塞。青蒿素是目前最有效的藥物，在 SEAQUAMAT 這個研究中，發現使用 Artemisinin 比 Quinine(奎寧)能讓病人有更高的存活率。

瘧疾重症的臨床表現及機轉

腦性瘧疾

臨床特徵較常出現散佈性、對稱性腦病變，而局部神經學症狀較少見。兒童腦性瘧疾病人中，有大於 60%的病人住院之後會出現痙攣現象，約有 50%的痙攣是不明顯的(subtle)。有些病人會昏迷，一般而言，兒童昏迷若治療得當，多半在 24 小時內會恢復，而成人若昏迷持續時間會較久，可達數日。而長時間的痙攣與是否出現神經學後遺症有關。在預後方面，成人通常會完全復原，兒童在六個月後評估，則約 50%會完全復原、25%會部分復原和 25%完全沒有改善。這些神經學後遺症，會降低日後的學習力。腦性瘧疾病人其腦部組織病理切片會出現軸突的損害， β -amyloid 前驅蛋白質在腦部病理切片染色中，呈現深染。

肺水腫及急性呼吸窘迫症候群

肺水腫的成因，為肺部微血管的通透性增加，而水分過度負荷所致，並不是先決而必要的原因，但可能是前置因子。危險族群包括：成人、(兒童較少見)、孕婦、急

性腎臟衰竭和嚴重貧血的病人。急性呼吸窘迫症候群，通常需要與代謝性酸中毒、嚴重貧血和肺炎作鑑別診斷。

低血糖

低血糖好發於兒童、懷孕婦女和使用奎寧的患者，引起低血糖的機轉包括：奎寧引起的高胰島素血症、寄生蟲和高度代謝狀態引起的血糖利用增加、和醣質新生作用下降。治療則以每公斤 5 毫升 10%濃度的葡萄糖水點滴注射 10 分鐘以上，但必須嚴格注意，是否出現血糖反彈上升的情形。

腎衰竭

引起急性腎衰竭的原因可能為脫水或急性腎小管壞死所引起。惡性瘧會在腎臟的血管(vasa recta) 產生隔離作用造成急性腎小管壞死。急性腎絲球腎炎只發生於三日瘧原蟲 (*Plasmodium malariae*) 的感染，可能與抗體與抗原反應有關。

黑水熱 (blackwater fever)

少數病人可能會引起大量的溶血性貧血，破壞被感染及未感染的紅血球，造成血紅素尿、茶色尿。其死亡率高達 50%，而 G6PD 缺乏 (蠶豆症) 患者是其高危險群。

休克

嚴重瘧疾的病人，因為代謝之後的自由基和游離鐵質上升，會造成全身血管阻力下降，引起休克的症狀，必須與敗血性休克作鑑別診斷。

瀰漫性血管內凝血

約有 5%的病人會出現此症狀，並不多見。若病人出現自發性出血 (spontaneous bleeding)，要考慮排除其他疾病。

二、臨床床邊教學

(一)、輕症瘧疾床邊教學

一位 19 歲男性，在泰國邊地工作。主述發燒 7 天，併有頭痛、噁心與嘔吐的症狀。理學檢查發現，白血球 7680/ml，其中嗜中性球占 45%，淋巴球占 52%。血小板為 109000/ml。糞便檢查發現寄生蟲卵。



鑑別診斷如下：

- (1) 登革熱---很難自臨床中區分瘧疾與登革熱，且二者的血小板均低下。出血熱與小血斑點在瘧疾少見，登革熱血液中的嗜中性球 > 淋巴球。
- (2) 恙蟲病---很難自臨床中區分瘧疾與恙蟲病。與瘧疾相同，在森林工作者易感染恙蟲病。恙蟲病有 50%病人有焦痂，可與瘧疾區分。
- (3) 鉤端螺旋蟲病---可自眼結膜下的出血、或肝功能異常來與瘧疾區分。

病媒及媒介：在泰國的 malaria 一半是 P.f. 而另一半是 P.v.。Bangkok 本身沒有瘧蚊(所以病人不須隔離或掛蚊帳)，醫院中病人大部分是在邊境工作的泰人或非法移民，自行前來就診或被轉送過來。

症狀：在泰國如果病人有發燒或寒顫就會採血檢查。一般住院時均可發現肝臟腫大，但是脾臟腫大只在病人延後就醫或慢性/反覆性感染時才會見到。白血球增加一般並不常見，除非在嚴重的瘧疾病患身上，一般而言多核性白血球仍多於淋巴球。

診斷方法：血液抹片—如果血片是陰性，不會經驗性給藥！診斷後會每天至少一次抹片檢查。薄片觀察治療效果，若薄片已無瘧原蟲則以厚片檢查，因為厚片比較敏感，如果連續三天血液抹片陰性但是瘧疾仍是被懷疑的話，就進行 PCR。

治療：artesunate +mefloquine 3 天。通常沒有嚴重副作用，即使 mefloquine 有一些精神方面的副作用被報告過，但根據他們的經驗大部分都還好。如果有腦性瘧疾併發症，則單用 artesunate 七天，而不用 mefloquine。如果在治療中發現有任何器官失能的狀況，則把治療從口服換成注射。Artesunate 根據初步資料顯示，對孕婦也是安全的，但是如果是在第一產程仍然建議 quinine；如果抗藥性是個問題時，仍然建議使用 artesunate 以救治孕婦為先。小孩也適用 artesunate +mefloquine。如果標準治療後，瘧原蟲血症仍持續，建議可加上 primaquine。如果要使用 primaquine，

G6PD screen 是標準程序;如果是輕型 G6PD, primaquine 仍可使用但要減低劑量(從 15mg/day 減為 45mg per week for 8 weeks), 治療中要追蹤血紅素。

臨床反應:一般而言病人接受治療後一天就會退燒, 肝臟腫大治療數日後就會消。治療中會追蹤肝腎功能, CXR 只有在有肺部症狀時安排。一般而言, 輕症的病患可於 5-6 天之後出院, 但若是臨床試驗的病患則要求其住院觀察 28 天。

(二)、重症瘧疾床邊教學

大部分的重症瘧疾出現在症狀發生後的前 24-48 小時內。在泰國(Mahidol)瘧疾病人入住 ICU 的時機包括: 1.肺水腫或 ARDS 2.昏迷 3.低血壓 4.腎臟衰竭, 以下將分別敘述。

腎臟衰竭 ARF 腎臟衰竭較常見於成人, 腎臟透析因高代謝率的關係, 大部分一天進行一次, 因為血小板低下所以 Puncture site 大部分在 femoral side。腎臟透析的時機和一般急性腎臟衰竭需要腎臟透析的 Indication 一致, 如 BUN↑、CRE↑、acidosis↑、urine output↓等。對於酸血症一般不給予 bicarbonate, 除非 PH 值<7, 若乳酸中毒引起嚴重酸血症, 則可進行腎臟透析。透析時通常不加肝素(heparin), 在泰國不進行腹膜透析(所以若血壓不好無法進行H/D, 通常救不回來); 越南倒是有 CVVD。

Manifestation	No. (%)
Jaundice	92 (85)
Hyperparasitemia	53 (49)
Hepatomegaly	45 (42)
Cerebral malaria with GCS < 8	37 (34)
Splenomegaly	30 (28)
hypoglycemia	4 (4)

Wilairattana P, et al. Am J Trop Med Hyg 2003

腦性瘧疾 Cerebral malaria

- A. 死亡率:10%~80%(各國不同)。
- B. 約 80%的成人可以完全恢復。
- C. 晚期神經後遺症:
 - i. 自主神經失調(ANS dysfunctions 18%)
 - ii. 精神病(Psychosis 11%)
 - iii. 震顫(Tremor 8%)
 - iv. 長期昏迷(Prolong coma 1%)
 - v. 第六對腦神經麻痺(VI nerve palsy 0.5%)

No benefit	Harmful
- Aspirin	- Heparin
- Dextran	- Dexamethasone
- Mannitol	- Anti TNF antibody
- Hyperimmune globulin	- Desferrioxamine
- Pentoxifylline	- Phenobarbitone

D: 死亡原因: 80%死亡的病人是在到院後 48 小時之內死亡(歸類於死於疾病本身); 20%死於 48 小時後(因併發症如腎衰竭, 敗血症及肺水腫, 併發症如表所示)。

腦性瘧疾的致病機轉通, 常不是因為腦壓上升的關係(例如由 CT 或腦脊髓液的檢查中少見腦壓上升)。因此一般不給予 mannitol or steroid 之類降腦壓的藥物。不建議常規檢查 CSF, 且在之前的臨床試驗中, 大部份

均顯示正常的 CSF finding, 但是若在治療 48 小時之後, 病人的神經學症狀沒有改善的話, 則建議做 CSF 檢查。預後: 一般在 96 hrs 內會快速進步, 成人一般在 5-7 天症狀消失且不會有後遺症。

Cerebral malaria : Fatal Cases Mortality 64/587=11%		
	Pt.	%
ì Pulmonary oedema	18	31
ì Acute renal failure	17	29
ì Pneumonia	16	28
ì Lactic acidosis	14	24
ì Hypotension	13	22
ì Septicaemia	10	17
ì G.I. Bleeding	8	14
ì Cardiac arrhythmia	4	7
ì Acute respiratory arrest	4	7

急性呼吸衰竭 ARDS ARDS 依時序性有兩種型態。早期: 通常和其他合併症一起發生, 晚期: 發生在瘧疾血症已消失後, or >5 days。危險因子包括昏迷、腎臟衰竭、高瘧疾血症, 但有時並沒有任何的跡象。治療方面, 插管時機和一般 ARDS 插管時機一致、呼吸器設定 PEEP 一般用在 10 (最高曾用 20 且無副作用產生)、大部分用壓力控制型態(PCV mode, high PEEP, low tidal volume)、不建議使用類固醇(在嚴重的瘧疾時可能反而有害)。一般瘧疾病人若需住進 ICU 時, 會給予經驗性抗生素, 因為有時臨床症狀和敗血性休克難以區分, 但據觀察真正有合併細菌感染的病人, 可能只有 10%, 而且住院時間越長越有可能。在 Mahidol 一般是給予 ceftriaxone 作為經驗性抗生素, 因為 GNB 較常見。預後相較於其他原因引起的 ARDS, 瘧疾引起的 ARDS 的 CXR 通常進步快速。

低血壓 Hypotension 瘧疾引起的低血壓其實很難跟敗血性休克做鑑別。

低血糖 Hypoglycemia 少見 (由於泰國主要治療為 artesunate and mefloquine 而非 quinine)。

高瘧原蟲血症 Hyperparasitemia 考慮換血或部分換血。換血所需具備的條件如表所示。

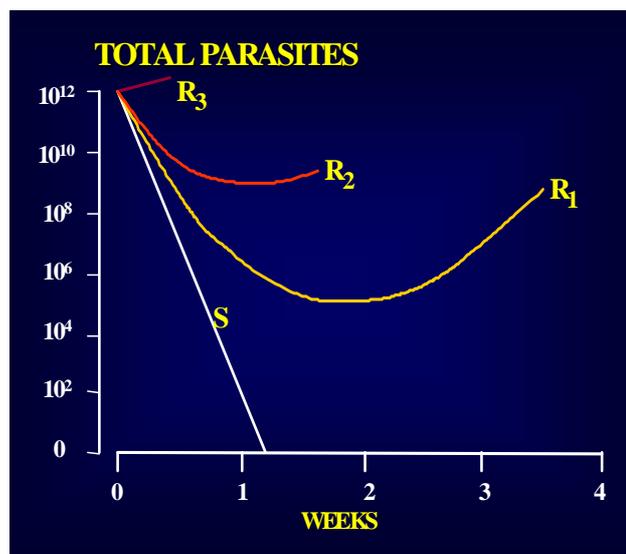
凝血障礙 DIC 少見。

Exchange Blood Transfusion
• Presumed non-immune patient
• Persisting high parasitemia
• Available compatible blood, screened for virus
• Facilities for safe exchange and monitoring
• Trained staff available
• Optimal antimalarial chemotherapy already started

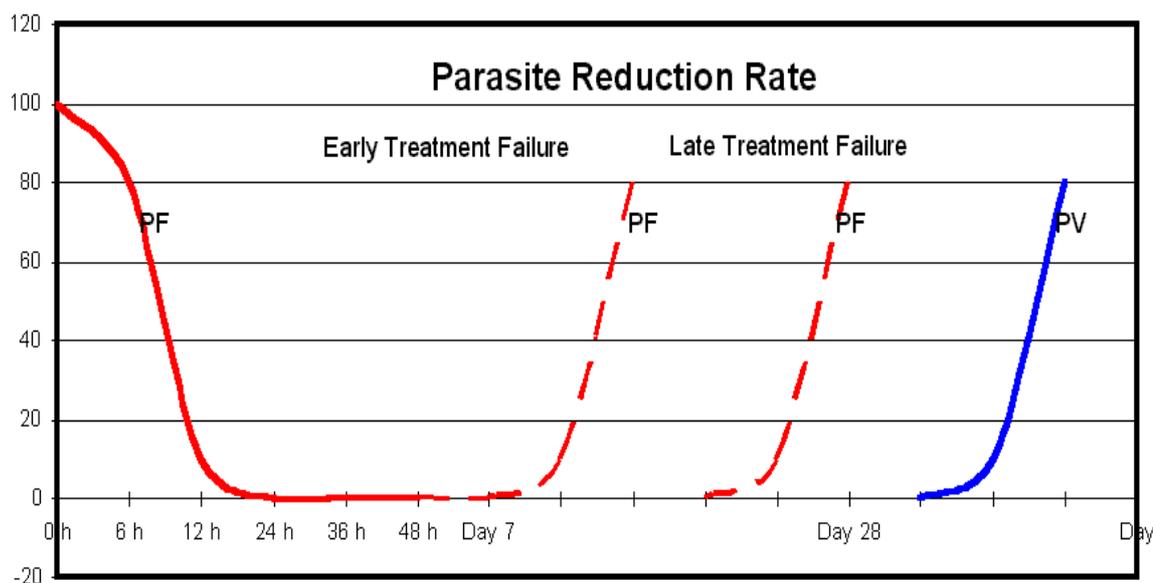
三、瘧疾的治療

定義 瘧疾治療有二大目標

1) 無併發症瘧疾: 完全治癒; 2) 嚴重性瘧疾: 以挽救病人生命為主。
1973 年 WHO 定義抗瘧疾藥物的抗藥性為 S, RI, RII, RIII, 如圖所示, 依治療期間血中瘧原蟲的含量來定義。2003 年 WHO 對抗瘧疾藥物在臨床上的治療反應定義為: adequate clinical and parasitological response (ACPR), early treatment failure (ETF) (開始治療七至二十八天內復發), late treatment failure (LTF) (開始治療二十八天後復發) 與瘧疾重症的死亡率。



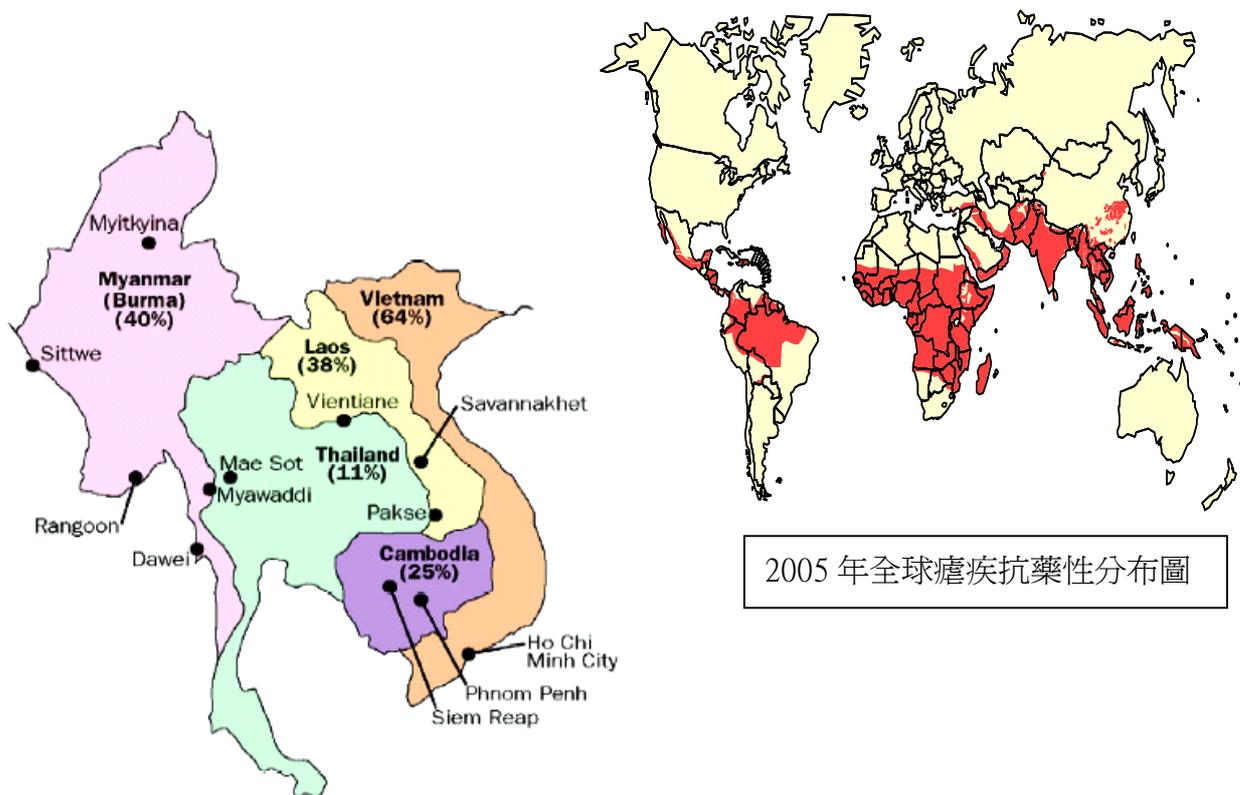
與瘧疾重症的死亡率。



選擇抗瘧疾藥物的考量有三, 分別為藥物的可獲得性、藥物使用的便利性、哪一種投與方式最適合病患。影響抗瘧疾藥物治療效果的因素有(1)寄生蟲: 本身內在對藥物的抗藥性, 和寄生蟲量。(2)藥物: 藥物劑量、吸收、本身內在藥物動力學的特性、藥物間加成或拮抗效果。(3)宿主: 免疫狀況、藥物吸收狀況、對藥物代謝的改變、或本身有其他疾病。

在臨床上最常見造成治療失敗的原因為: 宿主(病人本身服藥的順服性)、藥物(劑量是否正確)、寄生蟲(對藥物的抗藥性)。其中免疫不好的病人、小孩及懷孕婦女較易治療失敗。在泰國, 病人往往服了 2-3 天的藥, 病況好轉了就停藥, 有時家中小孩發燒了, 就把剩下的藥拿給小孩吃, 如此惡性循環, 造成治療上的失敗。

多重抗藥性 惡性瘧是全球的課題，對泰國而言更是一個嚴重的問題。2005 年全球瘧疾抗藥性分布圖中，可見南亞地帶惡性瘧多重抗藥性的嚴重度。



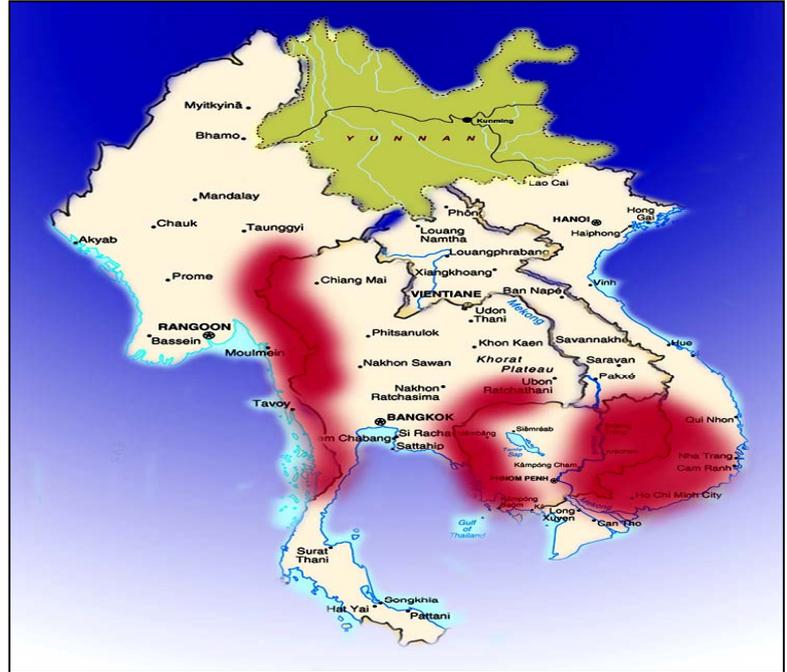
Location and proportion of fake artesunate samples collected

偽藥 Qinghaosu 及其衍生物 Artemisinin, Artesunate, Artemether, Dihydroartemisinin, 及 Arteether：此類藥物單獨使用來治療瘧疾效果不錯，它的治癒率取決於使用劑量、治療時間長短、及病人疾病的嚴重性。但偽藥的猖獗，常使得此類藥物的劑量與純度不足，造成治療上的失敗。此外 Quinine 及 Tetracycline 在中南半島上也有偽藥。上圖中所示為 Artesunate 偽藥販售處，我們可發現在越南、緬甸、寮國、柬埔寨這些國家，偽藥販售問題是一大隱憂。

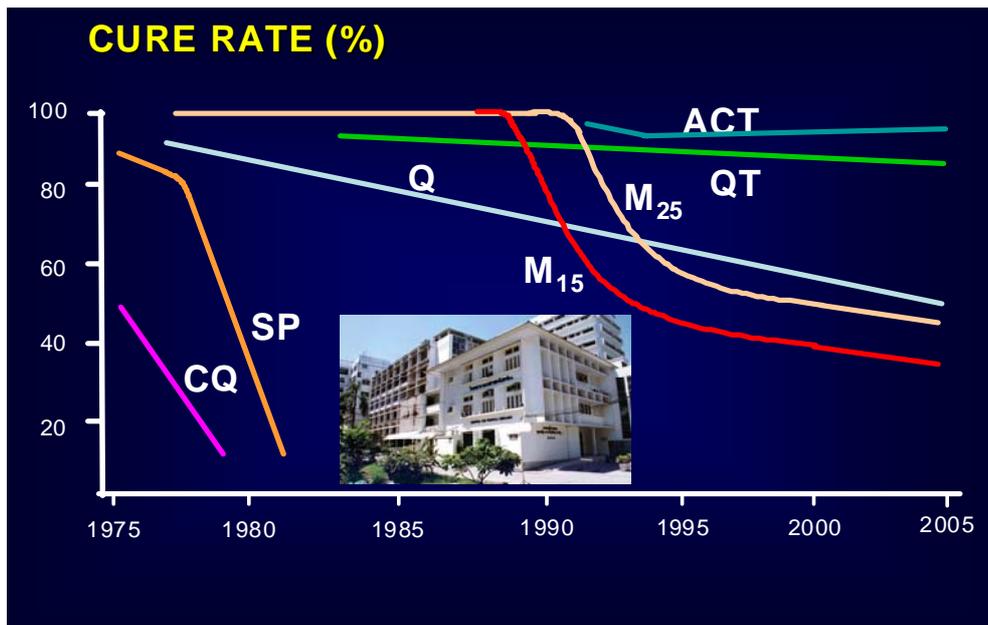
(一) 惡性瘧

左圖為湄公河流域國家多重抗藥性惡性瘧分佈圖。

由於惡性瘧抗藥性的問題，全世界在過去 30 年來，已由 Chloroquine、Artesunate、Mefloquine 藥物的使用，演變為近年來的複合式(combination therapy) 療法。近三十年，泰國各種藥物對惡性瘧疾的治癒率(如下圖)，顯見 chloroquine (CQ)、



Sulfadoxine-Pyrimethamine (SP) 在過去 20 年來已不見療效。Mefloquine (M15, M25) 近 10 年來療效直落到五成以下。Quinine (Q) 直至目前也只有 5-6 成的治癒率。目前泰國以 Artesunate Combined Therapy (ACT) 的效果最好，可達 95% 以上的治癒率。



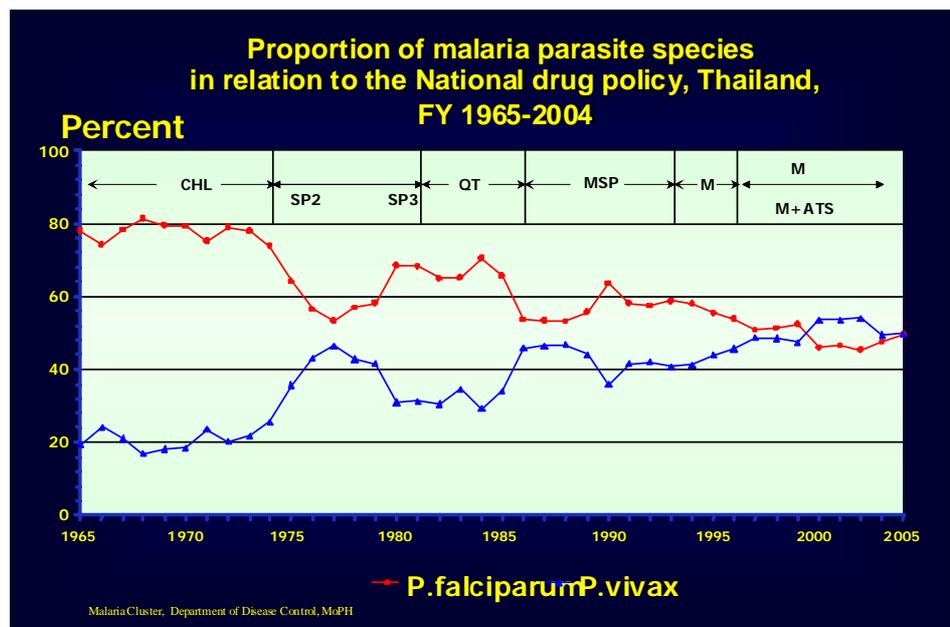
ACT 的政策是泰國政府於 1995 年所制定，是目前治療惡性瘧的主流，其原則如下：

Combination therapy.

First line treatment

- Qinghaosu derivative + Mefloquine for treating Mefloquine resistant P.f.
- Presumptive treatment is phased out.
- In general, Chemoprophylaxis is not recommended.
- Standby drug will be used in some special situation.
- Monitoring on adverse drug reaction is recommended.
- Mefloquine and Qinghaosu derivatives are kept under strict control of the government.
- Quality of anti-malarial drugs is to be controlled.
- Drug susceptibility monitoring will be continued, using WHO procedures.

由於 ACT 的政策與高療效結果，使得泰國的惡性瘧與間日瘧比率日趨接近。也間接凸顯出，間日瘧的治療在泰國日顯重要。



臨床試驗 新的抗瘧疾藥物需要有以下特性：(1)迅速且可信賴的效果，就算是有抗藥性的菌株依然有效 (2)病人耐受性佳 (3)安全性高尤其是對小孩及懷孕婦女 (4)投藥方法簡單 (5)價格便宜。依據這些特性，已經登記進行的臨床試驗藥物如下：

- Atovaquone-Proguanil(Malarone®)
- Artesunate suppository(Lactocap®)
- Arteether(Artecef®)
- Dihydroartemisinin(Cotexin®)

- E. DHA+piperazine+trimetoprim(Artecom®)
- F. Artesunate+Mefloquine(Atequine®)
- G. Artemether-lumefantrine(Coartem®)

將要進行的臨床試驗藥物如下:

- A. Dapsone-Proguanil (± Artesunate): Lapdap plus
- B. Pentamidine derivate (DB289®) (± Artesunate)
- C. Tafenoquine®
- D. Artesunate-Azithromycin
- E. Pyronaridine DHA+piperazine (Artekin®/Euartekin®)
- F. Artemifone (Bay 44-9585)
- G. Artesunate + Mefloquine (fixed combination)
- H. Hyronaridine+ Artesunate (fixed combination)

藥物臨床試驗結果整理

1. Atovaquone-Proguanil (Malarone®) 對惡性瘧及間日瘧 (*P. falciparum* and *P. Vivax*):將近百分之百的效果並且無明顯副作用。
2. Artesunate followed by mefloquine
 - A (800 mg × 1 d) (n=67)→ M (1250 mg) (n=67) , Cure 78%
 - A (400 mg × 2d) (n=37)→ M (1250 mg) (n=35) , Cure 100%
 - (Looareesuwan et al., Am J Trop Med Hyg 1996;54(2):210-3)
3. Artequin(Artesunate and mefloquine) 治療惡性瘧一天一次吃三天，治癒率百分之百。此試驗由 200 名成人與小孩參與。(Krudsood et al., Am J Trop Med Hyg, 2002)
4. Dapsone + Proguanil combinations 治療急性無併發症惡性瘧。
 - Dapsone + Proguanil (n=10) , cure rate 10%
 - (4 mg/kg) (8 mg/kg) once/d × 3d
 - Dapsone + Chlorproguanil (n=16) , Cure rate 14%
 - (4 mg/kg) (1.4 mg/kg) once/d × 3d
 - (Wilairatana et al., Ann Trop Med Parasitol 1997;9(2):125-32)
5. Artesunate + Dapsone + Proguanil 合併使用治療無併發症惡性瘧(n= 51)

Artesunate	4 mg/kg	}	一天一次吃三天治癒率 78%
Dapsone	2.5 mg/kg		
Proguanil	8 mg/kg		

 - (Krudsood, et al., Transactions, 2005)
6. Artemether - Lumefantrine(Coartem®): a fix combination
 - 此類藥物一開始的反應取決於 Artemether, 最後治癒率決定於

Lumefantrine。在 Bangkok and Mae Sot 地區所做的試驗，證明六次劑量的 Coartem® 對於治療抗藥性的惡性瘧是有效且安全的。

7. Dihydroartemisinin(Cotexcin®)口服的臨床試驗。

a. Dihydroartemisinin 口服 120mg 一次後，接著 60mg 一天一次，對急性無併發症惡性瘧，有 90%治癒率。

b. Artecom® (2 tabs bid pc x2 days) , Cure rate 99%

成分如下：

- Dihydroartemisinin 80 mg/tab.
- Piperaquine 400 mg/tab
- Trimethoprim 180 mg/tab

c. DNP (1 tab bid pc x1 day) , Cure rate 98%

成分如下：

- Dihydroartemisinin 160 mg/tab.
- Naphtoquine 400 mg/tab.
- Trimethoprim 200 mg/tab

(Wilairatana P, et al., SEAJT&H 2002) , (Krudsood S, et al., SEAJT&H 2003).

8. Dihydroartemisinin -Piperaquine (Artekin®)

(1 tab = 40 mg. DHA + 320 mg. piperazine): 為兩種藥物固定比例合併使用，不貴，病人耐受性佳。在泰國、越南、中國用於治療多重抗藥性惡性瘧，效果佳。

9. DP (Artekin®) dose finding for falciparum: HTD + field study (n=530)

DP	(n=179)	cure rate	d63	96%
DP+	(n=174)	cure rate	d63	98%
AM 3	(n=176)	cure rate	d63	95%

(Ashley et al., JID, 2004)

10. DP (Artekin®) vs Artesunate-Mefloquine (AM3):

Hospital study (n=180)

AM3 (n=60) (Artesunate + Mefloquine) once a day x 3, cure rate d28:100%

Artekin (n=120) (once a day x 3 day) , cure rate d28: 99%

(Tangpukdee N, et, al., 2005 (in press))

11. DP (Artekin®) vs Artesunate-Mefloquine (AM3):Field study (n=499)

DP 3	(n = 170)	cure rate	d63	99.4%
DP 4	(n = 163)	cure rate	d63	100%
AM3	(n = 166)	cure rate	d63	95.7%

(Ashley et al., CID 2005)

總結惡性瘧的治療:

- 1) Artesunate (4 mg/kg) + Mefloquine (8 mg/kg) once a day for 3 days
- 2) Quinine (10 mg/kg), orally every 8 hours + tetracycline (20 mg/kg/d) or doxycycline (4 mg/kg/d) for 7 days
- 3) Artemether + lumefantrine (Coartem®), 20/120 mg per tablets) 6 doses for 3 days
- 4) Artekin® (DHA 2 mg/kg/d + Piperaquine 16 mg/kg/d) once a day for 3 days
- 5) Artesunate (4 mg/kg/d) + Amodiaquine (12 mg/kg/d) once a day for 3 days

(二) 間日瘧

間日瘧的問題 間日瘧在泰國所需面對的問題，有(1)對 chloroquine, sulfadoxine-pyrimethamine, atovaquone-proguanil 多重抗藥性的蔓延 (2)較長的潛伏期 (3)對 primaquine 治療有耐受性 (4)mefloquine 預防使用的失敗。有 1/3 在泰國 B.H.T.D 接受治療的惡性瘧病人，在兩個月的追蹤會發現合併有間日瘧感染，有 11%在 B.H.T.D 接受治療的間日瘧病人，平均在第 13 天(1-28 天)發現合併有惡性瘧感染。有鑑於此，專家們認為間日瘧使用藥物的政策應重新評估。

間日瘧的治療藥物 目前間日瘧的治療藥物為 Chloroquine 1500 mg in 3d，接著用 primaquine 治療 15 mg × 14d，relapse 18% 或 22.5 mg × 14d，relapse 2%(Bunnag et al., 1995)。在泰國使用傳統 CQ+PQ 的治療後，有很多在 33-120 天之間復發，因此較高劑量的 Primaquine (22.5-30mg/Kg)是被建議的。

臨床試驗 由於間日瘧的復發性高，加上必須面對惡性瘧及間日瘧的混合性感染，

Efficacy of primaquine regimens for primaquine-resistant <i>P. vivax</i> malaria in Thailand				
Treatment	Fansidar^R 3 tabs (n=23)	Fansidar^R 3 tabs + PQ 30mg 0 14d (n=23)	PQ 30mg 0 14d (n=23)	ATS 200mg 0 3d + PQ 30mg 0 14d (n=23)
No. pts +ve <i>P. falciparum</i> (days +ve)	2 (9,12)	1 (7)	2 (10, 25)	1 (23)
No. pts +ve <i>P. vivax</i> (on days)	4 (8-16)	0	0	0
Cure rate (%) at day 28	6/15(40)	19/19(100)	17/17(100)	15/15(100)
PCT(SD) hr.	123(39)	97(29)	85(23)	41(14)
FCT(SD) hr.	50(25)	43(43)	37(28)	16(10)

與 primaquine 耐受性的問題。所以泰國作了許多種臨床試驗，如二表所示。

(Wilairatana P., et al., Am J Trop Med Hyg 1999;61(6):973-7)

Therapeutic responses

Treatment group	A5 (n=206)	A7 (n=201)	A5+P (n=196)	A7+P (n=198)
No. of patients completing with 28 days follow-up	157	159	142	157
No. of patients drop out	49	42	54	41
Cure rate (%) at day 28	48	52	100	100
Failure rate during 28 days (%)	52	48	0	0
Fever clearance time (FCT)	21(21)	22(19)	24(24)	22(20)
Parasite clearance time (PCT)	40(9)	40(12)	38(10)	39(10)

在 Artesunate 5 和 7 天(左表), 加或不加高劑量 primaquine 14 天的對照比較中, 發現加了高劑量的 primaquine 組別, P.v. 的根除率為百分之百。

(Silachamroon et al., Am J Trop Med Hyg., 2003)

(三) 瘧疾重症的藥物治療

治療處方 治療瘧疾重症的目標, 為保全病人的性命。原則有以下五點: (1) 早期診斷及早期治療 (2) 預防與及早發現治療併發症 (3) 保持輸液的平衡 (4) 良好的護理照護 (5) 避免傷害性的輔助治療。藥物治療的處方如下表。

1. Artesunate: 2.4 mg/kg i.v./at 0, 12, 24 hr 12-15 mg/kg then OD 5-7d
2. Artemether: 3.2 mg/kg i.m stat, 1.6 mg/kg bid
(* the second dose is recommended at 12 hr after the loading dose)
3. Quinine: 20 mg/kg i.v./ i.m, 10 mg/kg 8 hrly
4. Quinidine: 10 mg/kg i.v. /1 hr, 1.2 mg/kg/hr 8 hrly

(Switch to oral medication when possible)

在 1995 年的一篇臨床報告指出 artesunate 塞劑合併 mefloquine 使用, 對於瘧疾重症有 94% 的治癒率(Looareesuwan et al, Ann Trop Med Parasitol 1995;89(5):469-75)。因此 artesunate 塞劑的使用, 對一個沒有受過醫護訓練的人, 可以對罹患瘧疾重症的小孩, 提供到院前簡單即時的治療。總之, 瘧疾重症的病患, 如果住進醫院或者健康照護中心, 則依 WHO 指導原則治療。如果在鄉村或村落, 任何可提供療效的抗瘧疾藥, 比什麼都不給好。此時 artesunate 塞劑, 可提供一項暨

簡單又能救命的治療，應予推廣。

四、結語

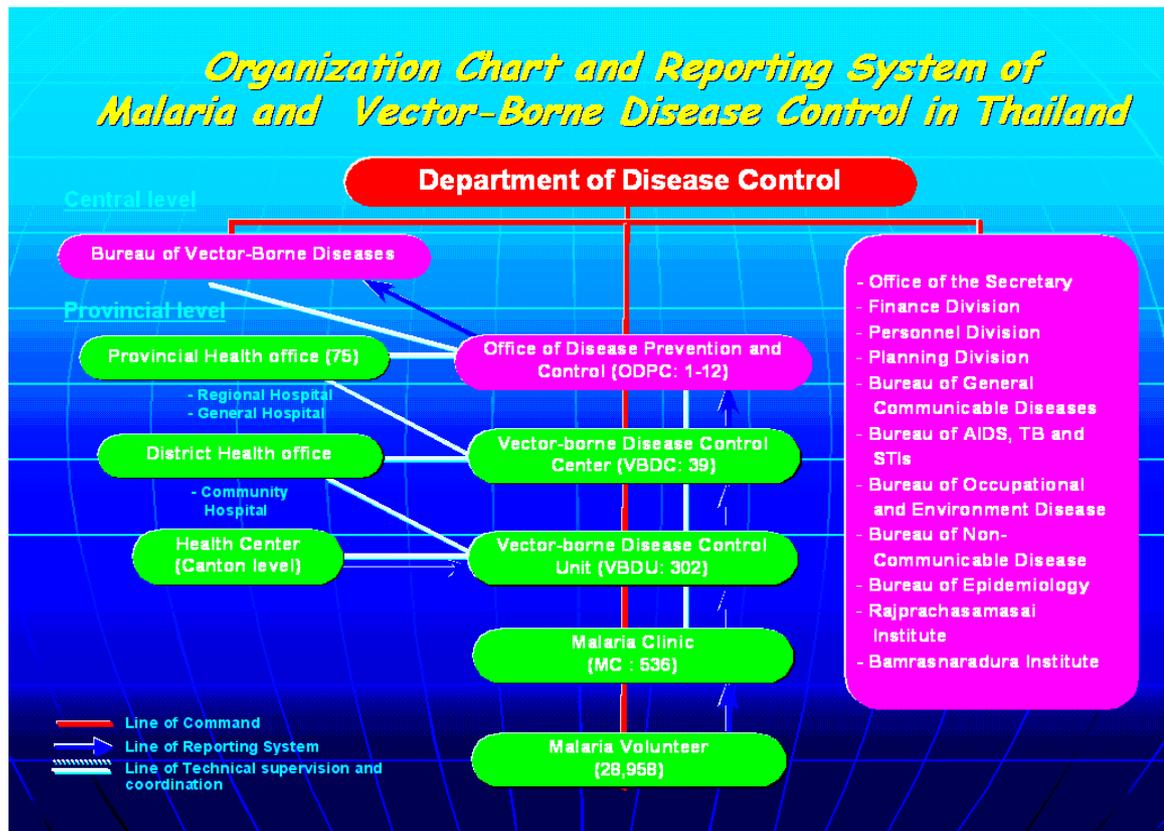
當傳統的抗瘧藥物不再具有昔日的療效時，當 DDT 噴灑被禁止時，人類與瘧疾的抗爭遇到了瓶頸。20 年來，具多重抗藥性瘧原蟲普遍出現了，傳統的藥物被複合式的治療模式取代了，治癒率提高了，但新藥的研發卻遲如牛步，瘧疾罹患人口並未減緩。

15 年來，泰國當局採用以菁蒿素為主的複合式藥物治療方式，在臨床試驗中發現有複合加成效果，治療惡性瘧成效卓著。對於具耐受性的間日瘧感染，在臨床試驗中指出，高劑量的 primaquine 可以降低間日瘧的復發率至 2%。未來，更有至少八件複合式藥物的臨床先驅試驗要進行，他們的國際化腳步與努力，足堪為我們的借鏡。

泰國瘧疾防治政策簡介

泰國邊境的長度約有 8,082 公里，相鄰海的地區有 3,219 公里，鄰近國家地區有 4,863 公里；包括和緬甸相鄰地區 1,800 公里、和柬埔寨相鄰地區 803 公里、和寮國相鄰地區 1,754 公里及馬來西亞相鄰地區 506 公里。冗長的邊界凸顯出，瘧疾防治在泰國邊境的困難度。本章節依行政組織架構、瘧疾監視系統、RTIC 的介紹及瘧疾控制活動，分三部分簡述泰國政府，在邊境對瘧疾防治所作的努力。

一、行政組織架構

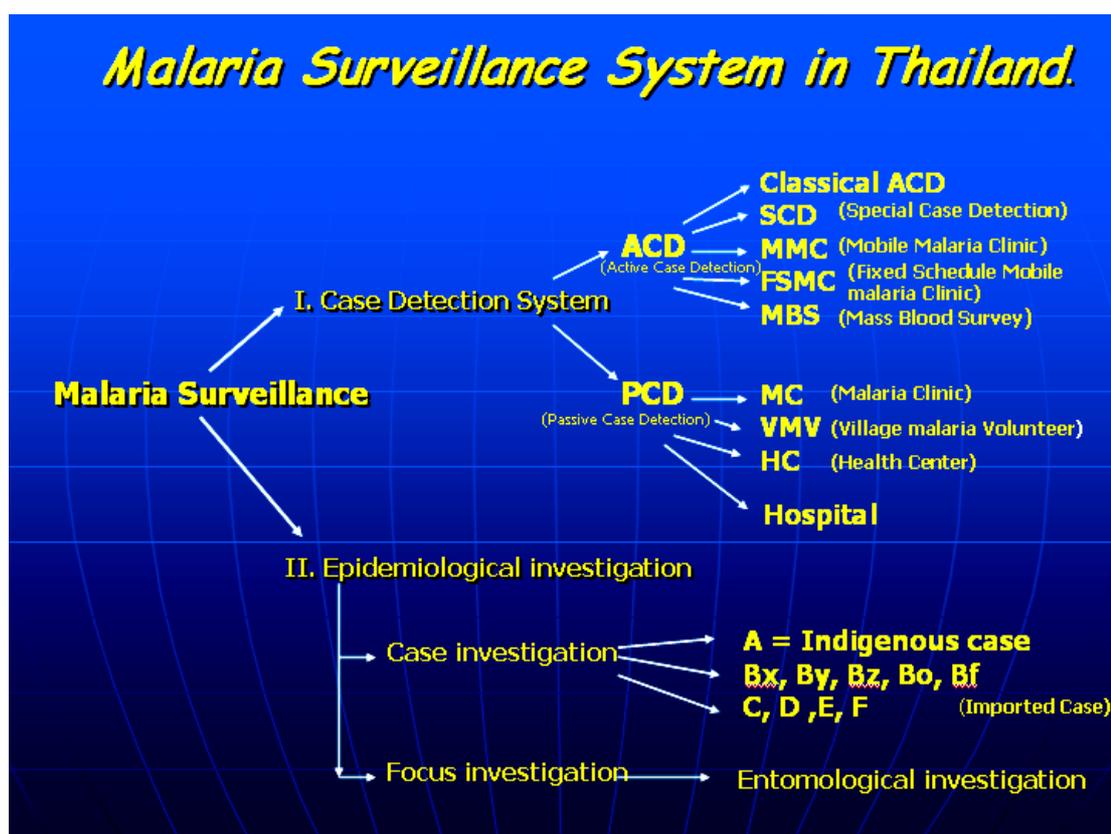


上圖為泰國政府負責瘧疾及其他病媒傳染疾病之疾病控制部門(Department of Disease Control)的組織圖及通報流程。我們這次拜訪的是病媒傳染病局(Bureau of Vector-Born Diseases)；其下有 12 個疾病預防管制辦公室(Office of Disease Prevention and Control ODPC)分散於全國各地；每個辦公室下各掌管為數不等之病媒傳染病管制中心(Vector-born Disease Control Center, VBDC)共 39 個；每個中心底下還有病媒傳染病管制單位(Vector-borne Disease Control Unit, VBDU)共 302 個；再更下層有瘧疾診所(Malaria Clinic, MC)共 536 個；最下層是瘧疾志工(Malaria Volunteer)共 28,958 位，分布於泰國各個村落。通報系統之運作是從最底層之瘧疾志工收集，再一層層往上報，最終至病媒傳染病局(Bureau of Vector-Borne Diseases)。疾病控制部門(Department of Disease Control)除病媒傳染病局外，還

有其他不少單位，如最右欄所列。

二、瘧疾監測系統

泰國瘧疾監視系統(Surveillance System)可分為病例偵測系統(Case Detection System)及流行病學調查(Epidemiological Investigation)；病例偵測系統又可再分為主動病例偵測(Active Case Detection, ACD)及被動病例偵測(Passive Case Detection, PCD)。



所謂「主動偵測」，表示工作人員主動到深山的部落，為當地居民提供服務；住在深山的人可能因交通不便，故無法出來看病；FSMC (fixed schedule mobile malaria clinic)的工作人員固定在某個時間到深山提供醫療；而「被動偵測」則是設立固定的醫療所(如 malaria clinic, village malaria volunteer, health center, hospital)，病患需親自到醫療所才可接受醫療。流行病學調查則是對每位瘧疾確定病患進行調查(case investigation)，確定病患為本土(indigenous cases)或境外移入個案(imported case)，並嘗試問出得到感染的地方(focus investigation)，生病的情況如何等。

病媒傳染病局通報資料格式(reporting form)，大致可分為以下六大項：流行病學(Epidemiology)、昆蟲學(Entomology)、實驗室服務(Laboratory service)、病媒控制(Vector control)、活動報告(Activity report)、衛生教育報告(Health

education report)。Malaria clinic 的工作人員要填寫以上的表格。

流行病學通報資料格式 (Epidemiology reporting form) 包括七種表單：血液抹片記錄表單 (Blood Record Form, EP.1)、新增瘧疾病患月報表 (Monthly report of Malaria Case Detection, EP.2)、瘧疾病患之調查及根除治療 (Investigation and Radical Treatment of Malaria Cases, EP.3)、瘧疾病患之調查及根除治療月報表 (Monthly report of Investigation and Radical treatment of malaria cases, EP.4)、瘧疾來源調查報告 (Report of Malaria Focus Investigation, EP.5)、瘧疾病患登記 (Malaria Case Registration, EP.6)、監視運作摘要 (Summary of Surveillance Operation, EP.7)。不管來看病的民眾是否有瘧疾，工作人員都要填寫 EP.1；若個案為確定病患，便填寫 EP3 和 EP6；最後將所有資料整合成 EP7，用電子系統網上傳。

電腦系統 (computer system) 包括硬體 (hardware)、軟體 (software) 及人員 (peopleware)。結果產生 (Output) 前需有資料輸入 (Input) 及資料處理 (Data processing)。每個月病媒傳染病局 (Bureau of Vector-Born Disease, BVBD) 的工作人員及全國十二個疾病預防管制辦公室 (Office of Disease Prevention and Control, DPCO) 的工作人員，透過電腦系統收到各地呈報上來的瘧疾監視報告 (即前面介紹的各種表格的資料)，再藉由資料處理軟體將這些資料編輯分析，最後呈現各省瘧疾病患月報表 (Monthly summary report of malaria cases by provinces) 及每月瘧疾監視報告摘要 (Monthly summary of malaria surveillance report) (包括各時期及各區域的病例偵測及調查)。另外，應用資訊技術系統，來協助瘧疾流行病學工作，包括使用網際網路及運用各式軟體做資料收集、統計資料、資料呈現、文字處理、畫地圖及其他等。

大流行 (Outbreak) 的偵測

所謂大流行 (Epidemic) 是指在一個社區 (或區域) 中，某個疾病的發生 (occurrence) 明顯超出一般的預期 (Last, 1988)。瘧疾大流行 (malaria epidemic) 是指瘧疾的發生率在原本瘧疾少見的人口中大為增加；或在瘧疾傳播原本為低至中等程度的地區，臨床上的瘧疾有季節性的增加。

那些因素會影響瘧疾大流行？和人有關的因素如人群的遷移 (migration) 和相對的免疫力。人群的遷移包括，為尋找工作的機會所做之人口遷移、因人為 (如內戰、打仗) 或自然災害所導致的人口移動、沒有免疫力的人群定居在瘧疾流行的地區、有傳染力的人群移至可供傳播的地區。

和病媒有關的因素如繁殖增加的機率、新的或能更有效傳播的病媒、病媒控制的失敗、殺蟲劑的抗藥性。

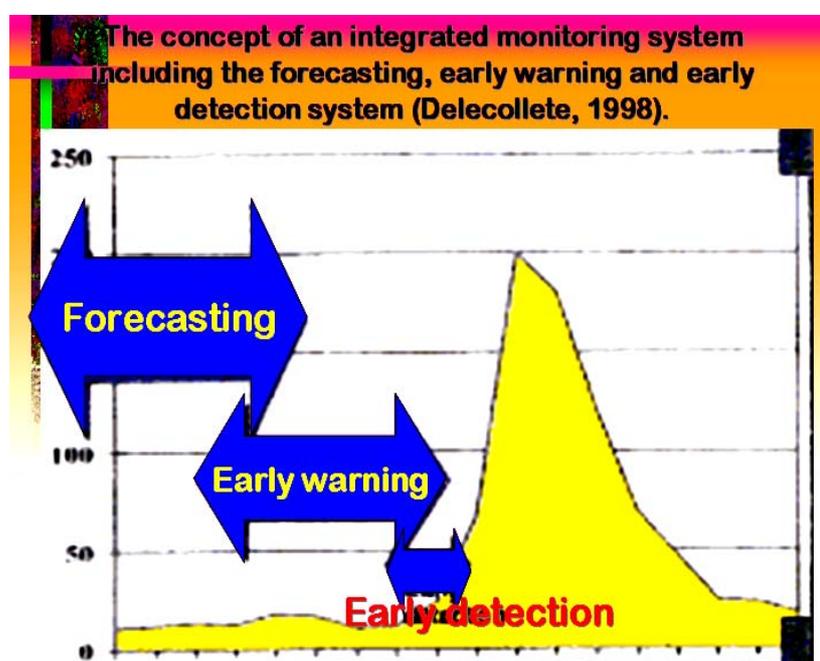
和寄生蟲有關的因素，如對抗瘧疾藥物產生抗藥性 (長期下來會增加疾病的傳播、明顯增加 case-fatality rate 及大流行時的嚴重性)，及藥物對瘧疾有效或有抗藥性的研究結果 (可提供有用的資訊以找出大流行的原因，及應付大流行所需的藥物

選擇)。

當大流行發生時，我們該做那些事？首先要確定並做初步的評估。要用最快速可溝通的方式和當地人員確定資訊的正確性，要有一份當地情況的初步報告，要能在地域上界定大流行影響的區域，要能找出並運用從衛生機構可得到的必要支援，要能運用所必需的後勤資源。

此外，流行病學的分析，包括死亡率、罹病率、所需使用的藥物、藥物的感受性、人口統計資料；加強的流行病學監測及實驗室的服務；昆蟲學的研究，包括病媒的分佈、主要的繁殖區域、密度、攜帶 sporozoit 的比例、對殺蟲劑的感受性；都是大流行調查必須進行的項目。

我們是否可預防瘧疾大流行的發生？是的！因為瘧疾是可預防並可治癒的疾病。首先要知道：哪些區域最可能產生瘧疾大流行？瘧疾大流行在何時最可能發生(哪些月份或何年)？



整合式的監視系統 (an integrated monitoring system) 的概念包括預測 (forecasting)、早期警告 (early warning)、早期偵測系統 (Early detection system)。目前泰國政府使用的是 2004 年由 WHO 所發展出來的「瘧疾早期警告系統」(Malaria Early Warning System, MEWS) 及 2003 年由泰國所發展

出來的「瘧疾早期偵測系統」(Malaria Early Detection System, MALEDS)。

早期警告系統(NEWS)則是根據氣象學的資料(meteorological data)來做監測；此資料能在流行(an epidemic)爆發「前」1 至 2 個月就先預測出來，讓衛生部門的工作人員(health district staff)能做較好的準備，在流行的最早期就能偵測到流行的產生，並加以控制。

早期偵測系統(MALEDS)和早期警告系統(NEWS)的主要差異如下：在早期偵測系統的模式中，流行「已經產生」，但此系統能迅速偵測出流行的產生，在流行產生後的 1 至 2 個禮拜內，或者是一個月內就偵測出來，早於流行進展到高峰時；但早期警告系統則是在流行「產生前」的 1 至 2 個月就預測出來。

預測 (forecasting) 就好像是算命，資料幅度非常寬廣，當影響的範圍可至國家或區域時，向健康管理當權者(health authorities)提出警告，通常會遠遠早於氣象

學的資料(meteorological data)(從 2 到 6 個月不等)。

瘧疾早期警告系統(Malaria Early Warning System, MEWS)

以下介紹 WHO 的「瘧疾早期警告系統」(MEWS)指標(indicators)。MEWS 是流行準備計劃(epidemic preparedness plan)的一部份(以國家及行政區為基礎)，目的是希望能預測瘧疾大流行的時間及嚴重性。MEWS 使用三組指標，包括易感受指標(vulnerability indicators)、傳播危險指標(transmission risk indicators)、早期偵測指標(early detection indicators)。

易感受指標(vulnerability indicators)詳細說明如下：存在一群易受影響的人(vulnerable persons，早期即容易受到感染並發展出臨床症狀的人)是大流行發生的必要條件。易感受(vulnerability)表示人群對瘧疾傳染潛力的感受(susceptibility)程度；易感受指標，可預測影響的嚴重度，勝於預估瘧疾傳播尚需多少的時間。

傳播危險指標(transmission risk indicators)，是指若有在某區域規則收集且分析當地氣象學資料，當預測何時會發生瘧疾大流行時，氣象學資料可在好幾個月前就提供警示訊號；如在不尋常旱季後的大降雨、未曾預期的高溫及/或高濕度、不尋常的洪水會導致在城市中的大流行。

早期偵測指標(early detection indicators)使用衛生機構的瘧疾罹病資料(併用流行學上的閾值 threshold)，來確定大流行發生的時間，並在 3 至 4 個禮拜前預測大流行的嚴重程度，可提供短的提前期，以阻止或控制大流行(此時大流行已產生且在進行中)，有很高的準確性，可在比地帶更小的區域(sub-district)偵測出瘧疾大流行。它的限制是並沒有可適用於全球或區域的瘧疾大流行定義。

大流行的起始點(epidemic thresholds)必須根據當地的流行病學情況才能建立；此起始點的建立需有偵測系統、實驗室的程序、資料的分析、及時的報告與通知。有兩個起始點對阻止及控制瘧疾大流行是很有幫助的：一是早期警示的起始點，一是早期偵測的起始點。

大流行的起始點(epidemic thresholds)可用至少五年的資料(排除不正常的年份)，算出每個月的平均值(mean)加兩個標準差(standard deviation, SD)，或用從過去某一時期每月的分析，算出每個月的中位數(median)加上範圍的 75%；若每個月的人數超過，就認為是大流行的月份。

GIS (geographic information system)是 MEWS 的重要工具之一。收集各地域分佈的資料，綜合分析，表現在電腦畫出之地圖上，提供決策者容易了解的視覺資訊，知道可能有大流行發生的區域，及易受感染的人群。找出大流行的危險指標，從不同的資料中建立、確定、並監測空間和時間上的相關性，最後發展出預測的假說。Health Mapper 軟體為可依使用者喜好設定的地圖工具的免費軟體，是由 WHO 發展出來。從衛星資料得到的氣象學資訊及危險都可畫至 Health Mapper 的地圖上。

瘧疾早期偵測系統(Malaria Early Detection System, MALEDS)

為何需發展一套新的模式(model)?

目前存在的流行警示系統(epidemic warning system)是將過去五年通報的病例，根據常態分佈，使用圖形表示出每月的平均值及每月平均值加兩個標準差。若觀察到的病例超出每月平均值加兩個標準差，就特別標示出來。如今流行警示系統(epidemic warning system)，被當地工作人員完全接受，但它的敏感度低，且需根據工作人員的警覺，才能對所分析的資料採取適當的控制行動。此系統可能無法適時的偵測出瘧疾大流行的發生，因瘧疾大流行的發生通常在一很短的時間內就發生。

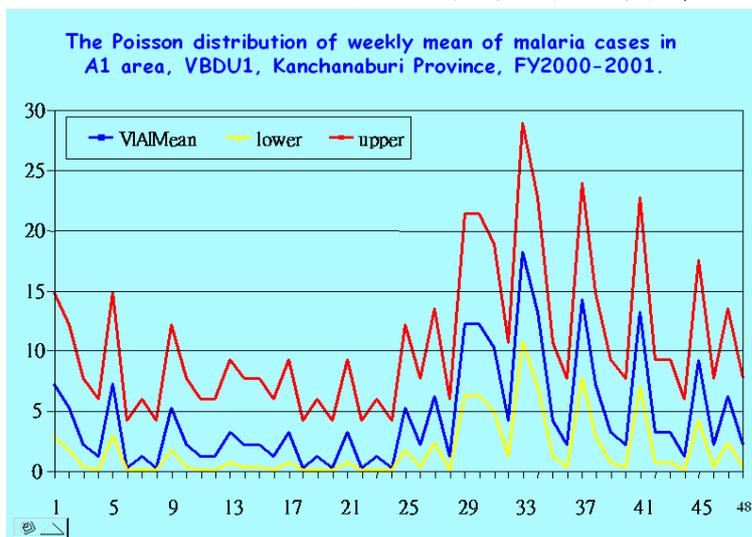
早期偵測系統(NALEDS)所依據的，是每月或每週在健康照顧機構(health care facilities)，為診斷及治療瘧疾病患所紀錄之資料。這些資料非常可靠，因這些皆為原始資料，且為實驗診斷之病例，其中 10%會送至上級實驗室再次確認，以確定結果的正確性，真實反映當地瘧疾流行狀況。

Poisson distribution 被認為是建立早期偵測模式(early detection model)的另一種方法。瘧疾資料(malaria data)的表示方法為在某一時段瘧疾發生的數目；使用的條健是：瘧疾大流行(malaria epidemics)的發生是常見(common)，但沒有那麼頻繁(that often)。泰國政府所收集的瘧疾資料符合 Poisson distribution 的假設，被認為足以作早期偵測系統的模式說明(model specification)及確認(validation)，能在有限的時間內或短時間內，提供較好方式以監視瘧疾情況。此模式目的，是希望能建立一個早期偵測系統，以監視泰國瘧疾的大流行。以下為 Poisson 的算式。

$$P(N = k) = \frac{e^{-\lambda} \lambda^k}{k!}$$

模式說明 (Mode Specification)

步驟一，選擇 Kanchanaburi 和 Trat 兩省為模式說明及模式確認的省份。研究 Kanchanaburi 省內的 9 個病媒傳染病管制單位(Vector-borne Disease Control Unit,

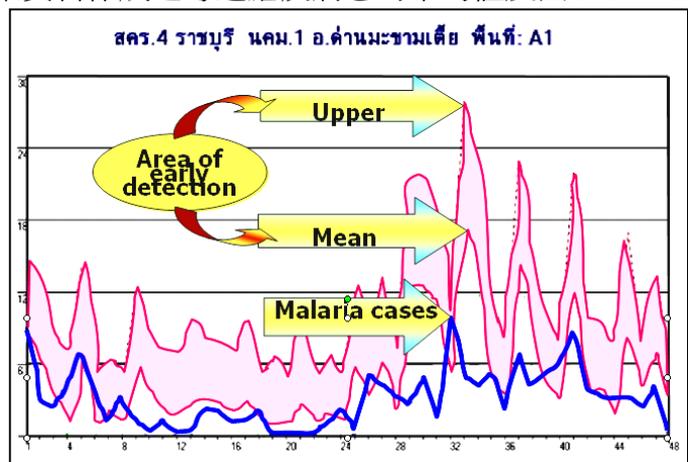


VBDU)和 Trat 省內的 6 個 VBDU 的資料。根據通報資料格式收集 2000 及 2001 會計年度每個禮拜通報的瘧疾病患。收集的資料將時間分為每年 48 個禮拜，且集中於常年性的(perennial, A1)瘧疾傳播及週期性的(periodic, A2)瘧疾傳播控制地區(control area)。(註：Kanchanaburi 省在泰國-

緬甸邊境；Trat 在省泰國-柬埔寨邊境。Kanchanaburi 省內有 9 個病媒傳染病管制單位(Vector-borne Disease Control Unit, VBDU)。Trat 省內有 6 個 VBDU。)

步驟二，2000 至 2001 的病例數被視為每個禮拜的平均值；根據每個禮拜的平均值算出其上下 95%的信賴區間；區間的算法是用 STATA 統計軟體，根據 Poisson distribution 的假設算出。

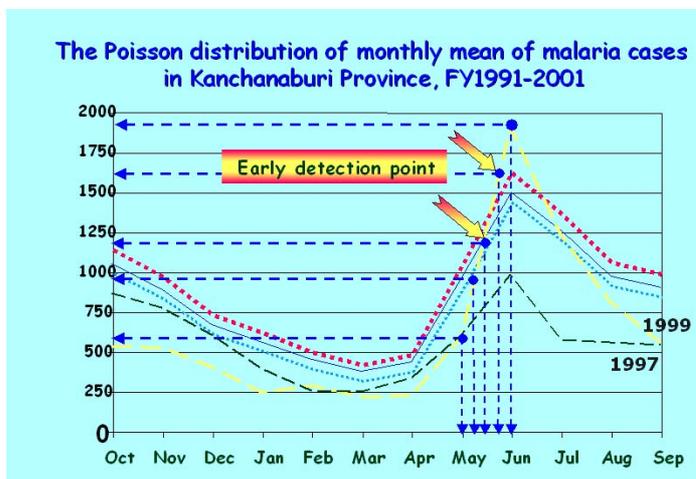
步驟三，將每週平均值(weekly mean)及由 Poisson distribution 算出其 95%信賴區間的上下限，畫成圖作為 Kanchanaburi 和 Trat 兩省的早期偵測模式；上限制值(upper)被認為是偵測的關鍵點(critical point)，如上圖所示。此為在 2000 至 2001 會計年度間，Kanchanaburi 省在 A1 地區[常年有瘧疾傳播(perennial malaria transmission, A1)]，由 VBDU1 所收集資料作成之每週瘧疾病患的平均值及由 Poisson distribution 算出之上下限，所畫成的圖。



如何解釋此模組的功能？若瘧疾病患數在上限及平均值中間，此為可接受狀況；在上限及平均值間的範圍，稱之早期偵測地區(area of early detection)；若瘧疾病患數超過上限，就表示在接下來的 2 個禮拜，瘧疾大流行將會發生，必需採取行動，將病患數儘快降至可接受的範圍。

模式的正確性(Moded Validation)

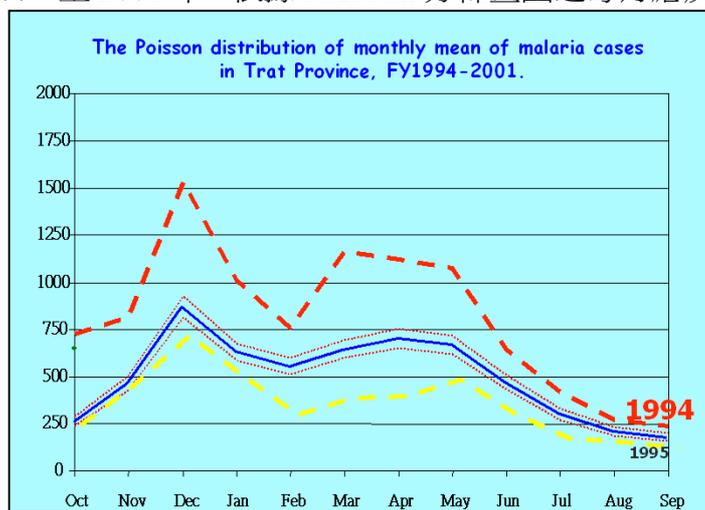
模式正確性確認方法如下。步驟一，分析 Kanchanaburi 和 Trat 兩省在 1991 至 2001 年每月瘧疾患者的資料，以調查過去 11 年瘧疾病患的分佈。發現在 Kanchanaburi 省在 1999 及 1997 年有最高和最低的每月瘧疾病患數。步驟二，將這兩年的每月瘧疾病患數，畫在根據 Poisson 分佈所畫出的每月平均及上下限圖，以確認模組的正確性。



此為 Kanchanaburi 省從 1991 至 2001 年根據 Poisson 分佈畫出之每月瘧疾病患平均值及上下限，可見 1999 年的最高的月瘧疾病患數，確實高於圖形的上限，而 1997 年之最低月瘧疾病患數確實低於圖形的下限，由此證實此模式可準確地早期偵測瘧疾的大流行。圖中較低箭頭所指為超過上限前的前一週瘧疾病患數，較高箭頭所指為超過

上限後的第一週瘧疾病患數，這兩點稱為早期偵測點(early detection point)。由圖可見在早期偵測點後一週，瘧疾大流行便達到高峰；若在早期偵測點就能偵測出大流行的發生，有很多措施可以馬上進行，以降低大流行所造成的傷害。

Trat 省在 1994 及 1995 年，有最高和最低的每月瘧疾病患數。下圖為 Trat 省從 1994 至 2001 年，根據 Poisson 分佈畫出之每月瘧疾病患平均值及上下限，可見 1994



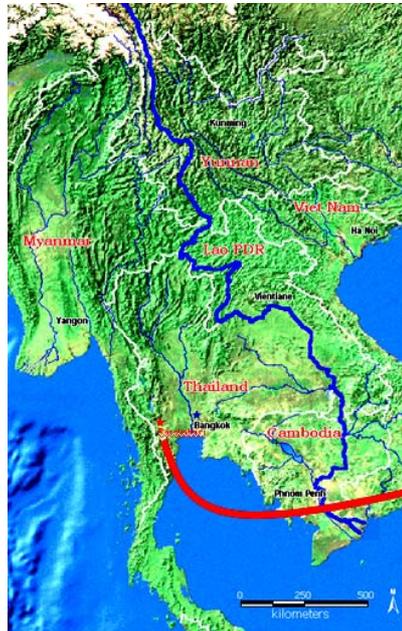
年的最高的月瘧疾病患數，確實高於圖形的上限，而 1995 年之最低月瘧疾病患數確實低於圖形的下限；由此證實此模式可準確地早期偵測瘧疾的大流行。

簡而言之，由 Poisson 分佈所畫出在平均值和上限間的區域，被認為是此模式的偵測地區。若這禮拜瘧疾病患數超

過上限，下禮拜的瘧疾病患數的趨勢將會高於可接受的程度，或接近於瘧疾大流行的情況。此方法已設計成電腦軟體，是根據 Poisson 分佈的觀念發展出來，稱為 MALEDS 模式。

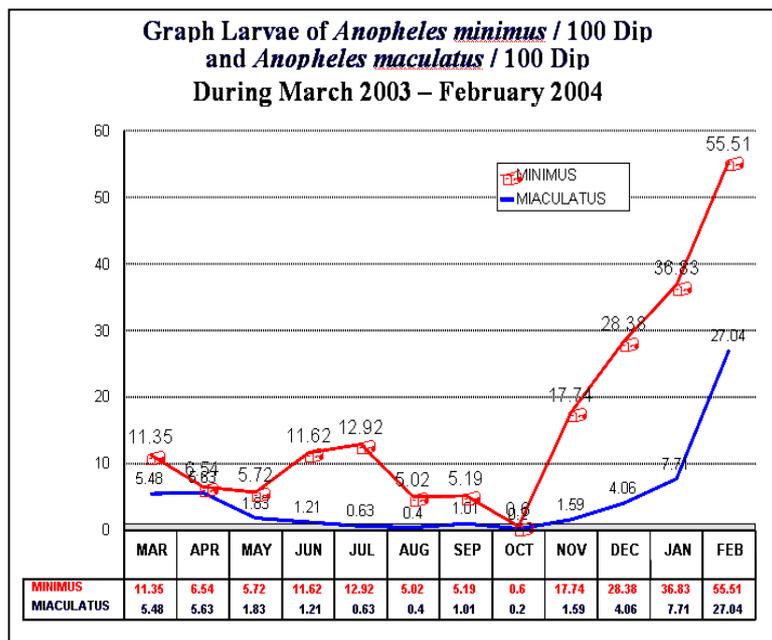
三、RTIC 的介紹及瘧疾控制活動

簡介 RTIC位在曼谷西南方的 Ratchaburi 省境內，在泰國緬甸邊界，距曼谷 120 公里。當地共有 2,903 人，555 個家庭；四周共有 7 個村莊，RTIC 研究地區為第六個村莊。當地居民總人口數有 2,903 人，女性有 1,346 人(右邊)，男性有 1,557 人(左邊)。年紀小於 5 歲的人最多，共有 681 人，佔所有人口之 23%。有茅坑的公共廁所(septic tank latrine)佔 52%；凹槽公共廁所(pit latrine)佔 18%；沒有公共廁所處佔 30%。



2004 年當地居民的職業：家庭主婦有 1,091 人大，佔 37.8%；從事農業者佔大部分(995 人，34.4%)；學生有 456 人，佔 15.8%；受雇者有 321 人，佔 11.1%；13 人從商(0.4%)；13 人為政府官員(0.4%)。

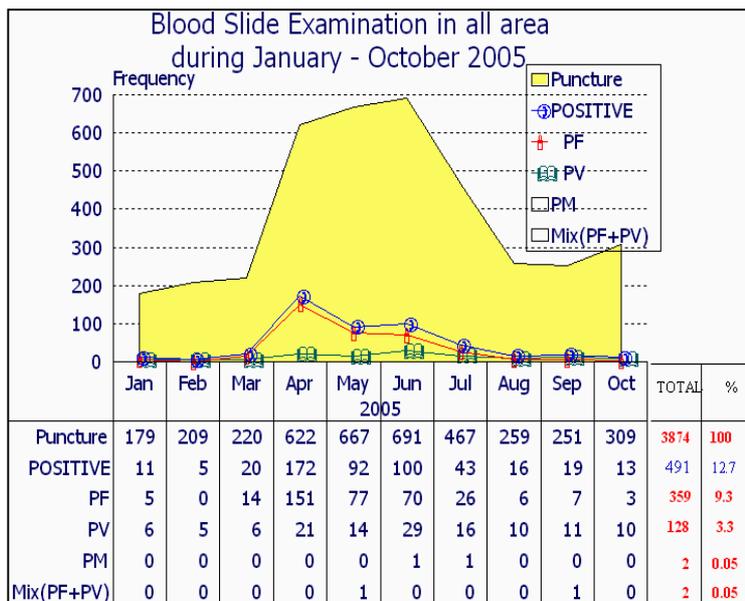
2004 年研究地區的種族大部分為 Karen(原歸緬甸政府管轄，但欲脫離緬甸統治，成為獨立的國家)，有 2,701 人(93.0%)，泰國人有 198 人，佔 6.8%；剩下為緬甸人和和尚(MON)，各佔 0.1%。RTIC 區域四月溫度最高，五月有最高的降雨量。雨季從五月開始至七月結束，大雨會將瘧蚊幼蟲沖走，故七月後，瘧疾病例便減少。



左表為 2003 年三月至 2004 年二月，每月每 100 次舀水中，所發現瘧蚊 (*Anopheles minimus* 和 *Anopheles maculatus*) 幼蟲數。

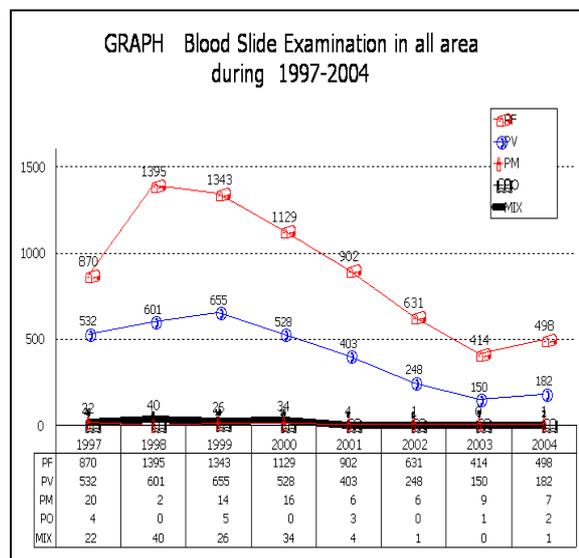
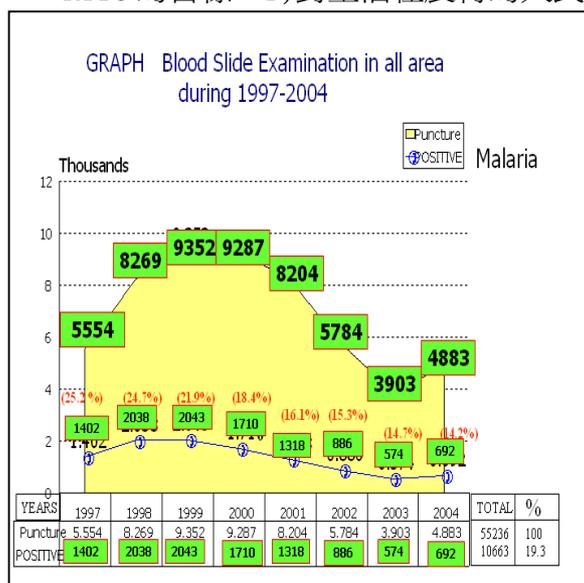
右表為 2005 年從一至十月，所有地區每月所做的總血液抹片量、抹片陽性數、及瘧疾種類數(PF、PV、PM、PF+PV)；可見四至七月為瘧疾發生主要的季節。

下二表為從 1997 年至 2004 年，每年在所有地區，所做的總血液抹片量，及陽性數目和比例。以及從 1997 年至 2004 年，每年在所有地區，血液抹片中發現 PF、PV、PM、PO 及混合感染的數目。



在 RTIC 的瘧疾控制計畫(malaria control program) 泰國控制瘧疾之策略：建立監測瘧疾的網路，將預防及控制瘧疾活動，推展至更基層的組織執行，建立訓練瘧疾控制資源發展的網路，加強國際間瘧疾控制的合作。

RTIC 的目標：1)對生活在農村的人民，提供知識及免費的治療；2)對熱帶疾病進行治療和預防的研究；3)在疾病流行地區，對民眾進行教育及監測熱帶疾病；4)



對人民提供熱帶疾病的基本知識，尤其是疾病流行區的人民；5)為醫生及公衛人員規劃實地研究(field study)，以增進他們對熱帶疾病的處理能力。

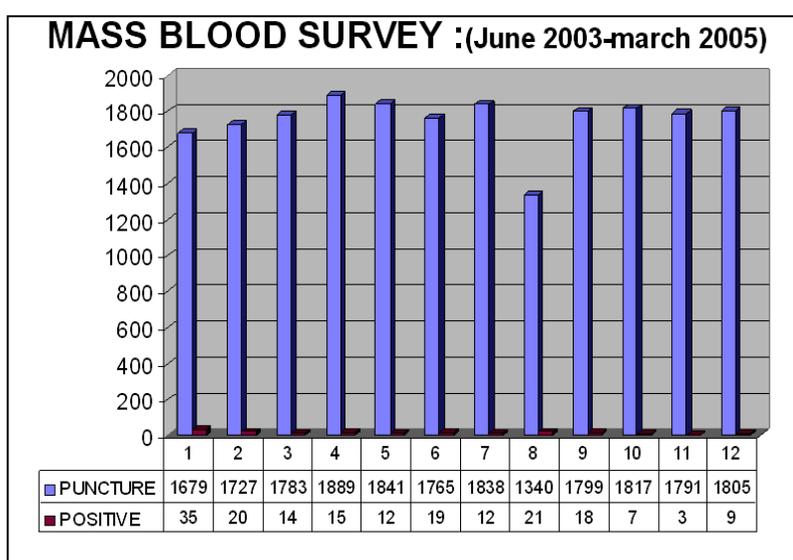
RTIC 的活動可分為下面三大部分：訓練、服務、研究。訓練活動包括以當地居民為主的(regional field-base)熱帶疾病流行病學及控制訓練計畫(ReFiT)，和以學校為主的瘧疾及土壤傳播蠕蟲病控制訓練計畫(ACIPAC)。ReFiT 訓練目的如下：讓參與者能示範重要流行病學技巧，以確定疾病的問題所在，且能測量出和病媒傳播疾病及寄生蟲疾病相關之因素；讓參與者能設計資料處理的方法，並選擇適當的統計方法以

分析資料；讓參與者能列出控制計畫，及合適的解決方式。ACIPAC 的訓練目的：讓學童參與社區健康的改進。此訓練的好處，是將瘧疾預防及控制技術上的知識，散播至鄰近國家，為醫生及公衛人員規劃實地研究，以增進他們對熱帶疾病的處理能力。

在公共衛生部門(Ministry of Public Health)政策下，RTIC 瘧疾診所(Malaria clinic)服務的目為：減少瘧疾的罹病率及死亡率；減少疾病的時間；減少疾病嚴重性及併發症的危險；增加靠社區居民，靠自己解決瘧疾問題的能力。

RTIC 瘧疾診所防治瘧疾的措施如下：1. 被動病例偵測：包括瘧疾診所及瘧疾志工；2. 主動病例偵測：即廣泛血液調查；3. 瘧疾化學治療：即瘧疾部門(Malaria Division)所提倡之根除治療；4. 病例之追蹤；5. 健康教育；6. Deltamethrine 殺蚊液之噴灑；7. 使用含有 Permethrine 的蚊帳。

1. 被動病例偵測 RTIC 本身即為瘧疾診所，病患可至此扎血檢查是否患有瘧疾。每年有超過 10,000 個人次拜訪瘧疾診所；大部分來自於 Tanawasri sub-district 的第 3、4、6 個村莊，當地惡性瘧最流行。在 Purakam、Nhongtadung、Ponghaeng 地區有瘧疾志工。瘧疾志工存在的目的，是為促進社區民眾知曉 RTIC 的訊息，減少人民親自至 RTIC 就醫所需要的花費，及志工容易和當地居民溝通的優點。



2. 主動病例偵測 此為從 2003 年六月至 2005 年三月，所做的 12 次廣泛血液調查，每次所做的總針扎數在第一列，第二列為該次陽性數。

3. 瘧疾化學治療 根據瘧疾部門，所提倡的根除瘧疾化學治療，將藥物治療 *Plasmodium falciparum* 和 *Plasmodium vivax* 流程製成圖表，供治療時參考。

4. 病例之追蹤 對罹患 *Plasmodium falciparum* 病患追蹤 28 天，罹患 *Plasmodium vivax* 病患追蹤 90 天，以確定治療成功。

5. 健康教育 對社區民眾，發給有關瘧疾及熱帶疾病的小冊子並張貼海報；對在瘧疾診所就醫的病患，給予關於瘧疾症狀、如何預防瘧疾、及瘧疾生活史等資訊；另外對社區的領導者和學生，亦給予相關知識。

6. Deltamethrine 殺蚊液之噴灑 由病媒傳播疾病控制單位 2(Vector Born Disease Control Unit 2)，所執行之 Deltamethrine 殺蚊液噴灑。一年兩次：通常在三月，或在大流行前一個月，及八月噴灑。

7. 使用含有 Permethrine 的蚊帳 由病媒傳播疾病控制單位 2 將含有 Permethrine 的蚊帳發給民眾。

此外， RTIC 瘧疾診所亦從事以下的研究工作：當地本土瘧疾及土壤傳播之蠕蟲病流行病學和社會行為調查、瘧疾基因體學、無症狀之瘧疾、及有關瘧疾流行病學的控制研究。

四、結語

瘧疾在泰國邊境仍是個嚴重的公共衛生問題，尤其是泰國-緬甸及泰國-柬埔寨邊境地區。在邊境和非邊境的地區，每年每 1,000 個人口瘧疾的發生率(Annual Parasite Incidence, API)有很大的不同；API 在和緬甸及柬埔寨相鄰的地區高於和寮國及馬來西亞相鄰的地區。在西部和緬甸相鄰的地區，北部和寮國相鄰的地區，及東部和柬埔寨相鄰的地區，已從以 *P. falciparum* 為主轉變為以 *P. vivax* 為主；然而南部和馬來西亞相鄰的地區，則從 1997 年開始，由原本以 *P. vivax* 為主轉變為以 *P. falciparum* 為主。

這些情況顯示，瘧疾主要侷限於泰國的某些區域，而非散佈於全泰國。Poisson 分佈被認為是發展早期偵測模式的另一種方式，其能提供令人滿意的模式說明及確認。早期偵測模式主要是根據常規收集的流行病學資料，能在流行傳播達到最高峰前的 1 至 2 個禮拜，偵測出病患數的增加。

早期偵測電腦系統的發展和測試，對每週瘧疾流行狀況，可向 VBUDU 工作人員提供令人滿意的監測。早期偵測系統對控制瘧疾的官員是不可缺的，其可融入瘧疾流行病學的工作，被認為對泰國瘧疾控制活動的決策決定、計畫及預算分配是很有幫助的。

早期偵測系統對監測瘧疾大流行是有幫助的，尤其是在泰國邊境的高流行的省份 (high endemic province)。此系統的限制是，輸入資料的正確性是很重要的，否則輸出資料的可靠性就令人質疑。所以第二層資料(secondary data)的正確性及完整性，對早期偵測模式的發展是很重要的。早期偵測系統的執行應在 VBUDU 的層級，但需要有電腦系統及人員訓練配合。

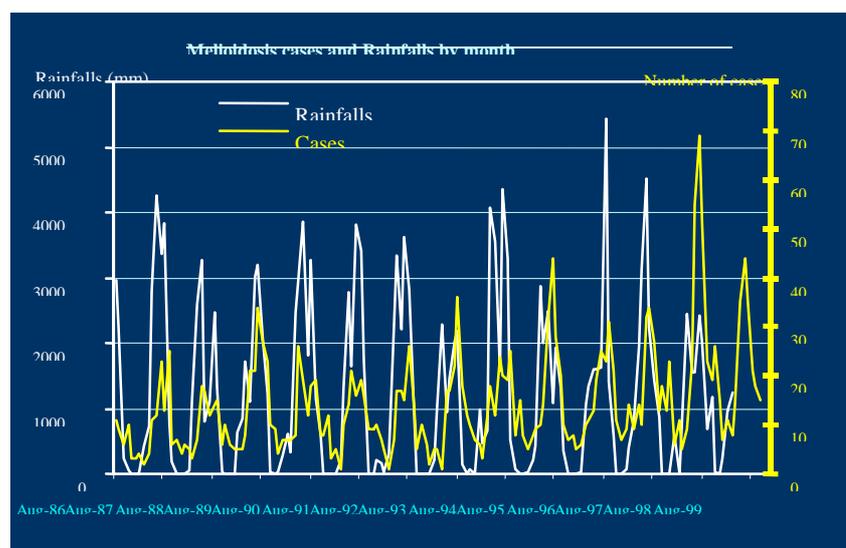
類鼻疽(Melioidosis) 簡介

世界上第一例 melioidosis 病例早在 1911 年，由 Whitmore 和 Krishnaswami 在緬甸首都仰光 (Rangoon) 地區首度發現，數例因嚴重敗血症而死亡的病例。經解剖發現，患者的肺、肝、脾、腎臟和皮下組織都有似乾酪狀的膿瘍，並從膿瘍中發現到類似引起 glanders (由 *Burkholderia mallei* 所引起的疾病) 致病菌的革蘭陰性桿菌。自 1912 年至 1917 年間， Krishnaswami 報告仰光地區超過 200 件以上類似的病症。1925 到 1973 年東南亞及澳洲北部在人類和畜牲上也發現上百例類似的病症。1974 到 1985 年間，光是泰國境內就報告了超過 800 個病例。

本章節分四部份，以流行病學特徵、臨床表現、實驗室診斷、與治療，一一詳述如下。

一、流行病學特徵

就地理上的分佈來看，泰國及澳洲北部都是 melioidosis 的 endemic area。從土壤中分離出來的 *B. pseudomallei*，數量和比率幾乎與臨床上出現的病例數目成正相關。因此，在泰國只要做土壤的細菌培養，幾乎就可先預測可能出現的病人數目。目前，研究發現東南亞地區和泰國曼谷附近的土壤，培養出一種在形態學及血清學反應與類鼻疽伯克氏菌極為相似的細菌，其相異點為具有 arabinose 消化能力(ARA(+)) 以及幾乎不具臨床致病力($LD_{50} > 10^8$ cfu/mouse)，已被認定為不同菌種並命名為 *B. thailandensis*。



就季節的相關性來看，部份研究指出，類鼻疽的發生率和雨季中密集降雨相關。因為豐沛的雨水易把類鼻疽伯克氏菌從深層土壤中沖刷出來，而污染水源；另外雨季時的強風會把帶有類鼻疽伯克氏菌的塵土吹起，而增加了吸入性感染的機率。但特別的是，雨量的多寡則與病例的發生率並沒有相

關性，亦即並非多雨的地區發生 melioidosis 的病人數就較多。(Chierakul W. Unpublished data)

土壤的利用程度及耕種方式的不同，與 melioidosis 的發生息息相關。耕種稻米

的田地，調查中 53% (35/66) 的田地有 *B. pseudomallei*，18% (22/66) 的田地 *B. thailandensis*；未耕種的田地，調查中 42.5%(17/40) 的田地有 *B. pseudomallei*，0% (0/40) 的田地有 *B. thailandensis*。在泰國東北部 Ubon 省多採用傳統的人-牛犁田方式，農民需直接接觸土壤，因此導致該地發生的比例也較高。反之，中部一帶多採機械式耕田，農夫不必直接接觸土壤的情形下，罹患 melioidosis 的機會相對就較低。

	Ubon Ratchathani N=1757 (17 years)	Northern Australia N=252 (10 years)	Singapore N=372 (8 years)
Incident Rate (/100,000)	5.7	5.8	7
Bacteremic (%)	59	46	52
Mortality (%)	48	19	39.5
Median age (year)	48	47	45
Wet season (%)	74	85	No correlation

上表為泰國東北 Ubon Ratchathani 和澳洲北部地區及新加坡比較，可以發現：疾病發生率在 Ubon Ratchathani 和澳洲北部地區幾乎相同，二地疾病最好發的季節也都在雨季為主(wet season)。例如在泰國，一年中病例最多的時間大都在 6 月到 11 月初。在新加坡則沒有這麼明顯的季節差異性。

Tsunami 對泰國南方 Melioidosis 的衝擊

Tsunami 地震海嘯於 2004 年 12 月 26 日橫掃南亞，泰國南方六省頓成災區。次年 2 月 Mahidol University 組成研究團隊，調查發現原非 Melioidosis 疫區的泰國南方 Phangnga 省，有 6 名 Melioidosis 患者，均以肺炎表現，其中 1 名患者死亡，潛伏期平均為 6.5 天 (3-38 天)。土壤調查顯示

Melioidosis	Aspiration northeast Thailand (n = 22)	Tsunami-related southern Thailand (n = 6)	P
Age [years], median (range)	20 (0.2 - 74)	41 (25 - 65)	0.02
Sex, male	16 (73%)	4 (67%)	NS
Pre-existing risk factors for melioidosis	5 (23%)	3 (50%)	NS
Days between aspiration and features of pneumonia, median (range)	1 (1 - 30)	6.5 (3 - 38)	<.001

Chierakul W, et al. *Clin Infect Dis* 2005; 41:982-90.

0.8% (3/180) 土壤樣品含有 *B. pseudomallei*，相較泰北疫區 20%(26/133) 土壤樣品含有 *B. pseudomallei*，呈明顯偏低 ($p < 0.0001$)。可以解釋 Tsunami 後所帶來的新興傳染病 Melioidosis，在 Phangnga 省為何有較長的潛伏期及較低的死亡率。研究團隊更以 IHA (indirect hemagglutination assay) 血清篩檢方法，檢測該省的 Takuapa 醫院住院及出院病人血清，發現 >1: 160 IHA 血清樣品的比例，有顯著偏高 ($p=0.02$)。專家們認為 Tsunami 災區居民，未來罹患 melioidosis 機率將大為提高，臨床醫護人員必須提高警覺。(Vanoporn Wuthiekanun et al. *JITMM* 2005.)

二、臨床表現

在臨床上，類鼻疽的症狀表現差異極大，Acute (<7d) 佔約 30%，病人表現通常比較嚴重，可能發燒一天後就 septic shock，之後很快死亡。Sub-acute (7-28d) 最多，約 48%，病人可能發燒一個多月，四處求醫仍未見改善。Chronic (>28d) 的病人較少，約 22%。(The Ubon Ratchathani Melioidosis study group. *In preparation*)

危險因子分析

比較各種危險因子後發現：僅有 Thalassaemia 及 DM 合併 high soil、water exposure 較為明顯。因此日後發展出有效的疫苗，這兩類的病人應列為首先施打的對象。至於 HIV 感染的病人，初步看起來並不會增加罹患 melioidosis 的機會。一旦感染，HIV 患者臨床所表現的嚴重度和併發症，與一般病人無異。但是目前在泰國研究的數目仍有限，對此尚無法下定論 (Chierakul W, et al. *Am J Trop Med Hyg* 2005, *in press*)。

Risk factors	OR (95%CI)
Preexisting renal disease	2.6(1.5-5.6)
Thalassaemia	11.8(2.5-54.5)
Malignancy	0.4(0.1-0.9)
DM	4.8(3.0-7.7)
High soil & water exposure	2.6(1.3-5.3)
DM + High soil & water exposure	6.3(3.8-10.4)

Suputtamongkol Y, et al. *Clin Infect Dis* 1999;29:408-13.

各組織器官感染 *Organ Involvement*

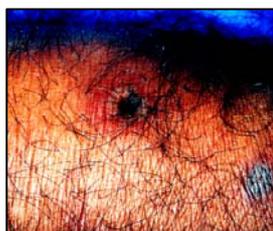
Melioidosis: type of infection comparing between Thailand and Australia

Country Type of Infection	Thailand Cases (%)		Australia, Cases % n=252
	Ubon, n =1271	Khon Kaen, n=100	
Bacteraemia	787(62)	59(59)	117(46)
Pneumonia	648(51)	49(49)	127(50)
Skin/soft tissue	127(10)	23(23)	42(17)
Genitourinary infection	64(5)	13(13)	37(15)
Musculoskeletal system	40(3)	27(27)	9(4)
Neurological	7(0.6)		10(4)
Liver/spleen	325(26)	52(52)	16(6)
Others	89(7)		27(11)

(The Ubon Ratchathani Melioidosis study group. *In preparation*. Chetchotisakd P., et al. *Clin Infect Dis* 2001;33:29-34. Currie BJ., et al. *Clin Infect Dis* 2000;31:981-6.)

上表比較泰國與澳國兩地臨床表現上的差異發現：泰國的病例中 bacteremia、liver 及 spleen involvement 較多、其他如：genitourinary infection 及 neurological disorder 則是澳洲病例較多。其中 genitourinary infection 是以前列腺膿瘍(prostate abscess)為主，約佔 internal organ abscess 中的 18%。

皮膚與軟體組織感染 *Skin & soft tissue involvement*



Acute 到 subacute 的病人表現可能像 pseudomonas 感染一般，在皮膚上會出現 ecthyma gangrenosum。也可能初期以皮下結節紅疹表現，終至皮下化膿或全身彌漫，治療以抗生素或引流為主。一旦皮膚與軟體組織受到感染，臨床上必須考慮是否細菌已侵襲其他器官。

化膿性關節炎 *Septic arthritis*

以 monoarthritis 及 oligoarthritis 為主，有時會以遊走性關節炎表現。一旦關節受到感染，臨床上必須考慮是否細菌已侵襲其他器官。常見的關節如：shoulder、elbow、sternal-clavicular、knee、ankle 等等。也曾有病人出現 paravertebral abscess，類似 TB 的臨床表現，但用治療結核病的藥物一直無效後才發現原來是類鼻疽作祟。不適當的治療會造成慢性關節炎。

中樞神經系統感染 *CNS involvement*

Melioidosis 對中樞神經造成的影響變化相當大，臨床上以腦炎、腦膜炎、腦神經病變為主。有的病人只出現頭痛，有的則會造成頸部僵硬、神智改變、抽筋等…嚴重的表現。CSF 的檢查和 TB 腦膜炎也很類似，都會出現 WBC 增加且以 monocyte 為主(約 59%)、protein 增加及 glucose 減少的情形。因此臨床上常需要特別注意兩者的鑑別診斷。此外 mycotic aneurysm 在疫區也要考慮 Melioidosis。

兒童感染的表現



約 30% 會出現急性化膿性腮腺炎(acute suppurative parotitis)，單側或雙側都有可能，但一般以單側為多，大部分肇因於野外游泳吸入。病童會發高燒、腮腺非常痛，甚至痛到不能吃東西。通常對治療(incision、drainage、antibiotics)的預後都很好，鮮有復發或其他器官合併感染的病例報導。在流行區的孩子若出現此表現，可視為感染 melioidosis 的重要線索。

影像學表現

胸部 X 光 CXR (The Ubon Ratchathani Melioidosis study group. *In preparation.*)



Normal	33%
Blood borne pneumonia	17%
Bilateral opacities	27%
Unilateral opacities	8%
Cavitation/ abscess	9%
Pleural effusion only	4%

在 lung parenchyma 出現膿瘍/開洞，有時與 TB 感染很像，如果用治療肺結核的藥物治療一直無效，一定要想是否為 melioidosis。

腹部超音波 Ultrasound

Ultrasound findings in melioidosis (N = 552)

(The Ubon Ratchathani Melioidosis study group. *In preparation*)

Normal	27%
Liver abscess	27%
Multiple liver abscesses	16%
Splenic abscesses	24%
Liver & splenic abscesses	11%
Renal tract abnormalities	14%

Liver/spleen abscesses 常是 multiple abscesses，超音波追蹤下可觀察到其逐漸融合，有點像 cheese-like。

復發或再感染 (relapse or re-infection)

通常出現 relapse 的時間 (median time) 約 21 週，大部分為 1 年。所以 melioidosis 的病人都要追蹤一段很長的時間。發生復發的病人死亡率與第一次感染的死亡率相當，菌種對藥物的敏感性也都和第一次的感染一致。(Chaowagul W, et al. *J Infect Dis* 1993; 168: 1181-5; Desmarchelier P, et al. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1592-6.)

至於哪些病人比較會發生 recurrent infection 呢？根據分析，危險因子包括：(1) disseminated infection (RR = 1.8) (2) poor compliance of oral maintenance drugs (RR = 4.9) (3) duration of oral treatment < 12 wks。跟病人本身的 underlying predisposing disease 並沒有關係。(Chaowagul W, et al. *J Infect Dis* 1993; 168:1181-5.)

在泰國的經驗裡，小孩比較少發生 relapse，只有約 0.5%，成人則比較常見 (14%，RR = 26.21)，有 7% 的病患在第一年內會復發。發生 re-infection 的危險因子沒有明顯的差異性。統計上只發現有 primary infection 過後的人比較容易出現 re-infection。(The Ubon Ratchathani Melioidosis Study Group, *in preparation.*)

三、實驗室診斷

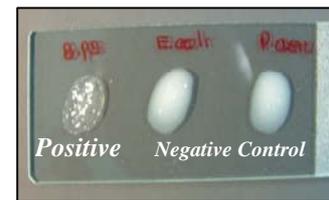
1. 在革蘭氏染色鏡檢：呈陰性短小桿菌，菌體中段因無法染色，致菌體二端濃染，形狀似安全別針 (slender rod, bipolar stain)。

2. Rapid immunofluorescence microscopy: sensitivity 66%, specificity 99%。專一性佳且 1-2 小時即可知道結果。(Wuthiekanun et al. *Clin.Diagn.Lab Immunol* 2005;12:555-556.)



3. Culture: 確定診斷仍需以細菌培養為依據。類鼻疽伯克氏菌之菌落可以在許多培養基上生長，但生長速度十分緩慢。因此多建議用 selective medium (Ashdown medium) 培養。Ashdown medium 內含抗生素成分，可抑制某些 gram (+) 及 gram (-) 菌落的生長干擾，且價格較便宜。在 Ashdown medium 為典型藍紫色或紫色之菌落，呈乾酪狀，皺縮形似肚臍眼，表面乾燥。(Wuthiekanun et al. *J Med Microbiol* 1990 Oct; 33(2):121-6)

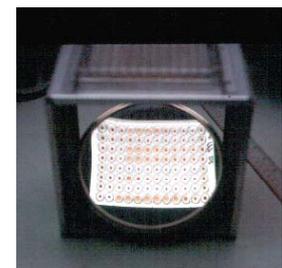
4. Latex agglutination reaction: 利用 monoclonal antibody 反應，敏感性及專一性都佳 (sensitivity 100%、specificity >99%)，且 2 分鐘內就可得到答案。(Wuthiekanun et al. *Am J. Trop. Med. Hyg* 2002; 66(6):759-761)



5. Trimethoprim/sulfamethoxazole resistance: 用 disk diffusion screen resistance，但是須用 Etest 確定比較正確。在泰國經驗，1976 類鼻疽伯克氏菌株用 disk diffusion test 偵測發現 71% 呈抗藥性，但用 Etest 則實際上只有約 13% 真正具抗藥性。(Wuthiekanun et al. *J. Antimicrob. Chemother* 2005; 55:1029-1031)



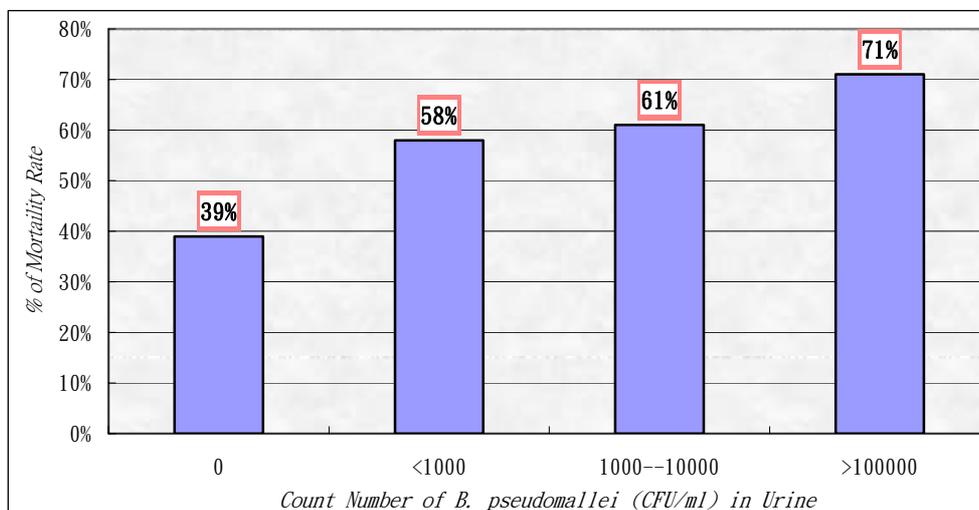
6. Serological diagnosis: 最常使用的是 indirect haemagglutination test (IHA)。若 cut-point 1:160，則在泰國流行區的 sensitivity 73%、specificity 64%。但此 IHA 判斷值並非放諸四海皆準，還是得根據該地區一般人口的平均抗體效價背景值而定。



7. Throat culture: 相當值得做的檢查。泰國曾篩檢過 4500 個病人，結果 sensitivity 約 79%，specificity 更高達 100%，也就是完全沒有 carrier 的干擾，即使病患已使用過抗生素也沒有干擾。對無法收集到痰液的小兒病患特別適用。因此，Mahidol 大學的教授們一致認為，任何懷疑是 melioidosis 的病人都建議做 throat culture，對診斷相當有助益。

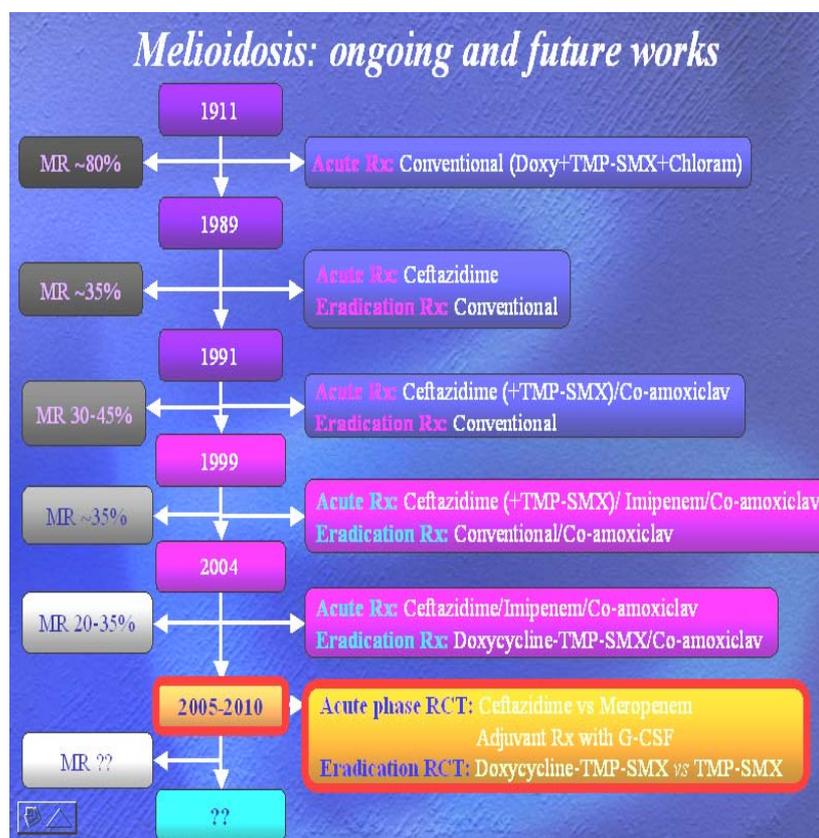
8. Urine culture: 很特別的是，尿液培養的結果竟與 melioidosis 病人的死亡率息息相關。若病人的尿液培養為陰性，死亡率約為 39%，但隨著尿液當中培養出的 *B. pseudomallei* 菌落數增加，病人的死亡率也隨之上升。若是 $>10^5$ cfu/ml urine，其死亡率甚至可高達 71%，如下表所示。另一方面值得注意的是，只有約 24% 尿

液培養陽性的病人會出現泌尿系統的臨床症狀。所以，Mahidol 大學的教授們認為應該對每一位病人均進行尿液的檢查，而非當病人出現泌尿系統症狀時才做。
(Limmathurotsakul et al. *J Clin Micro.*, 2005 43:2274-2276)



四、治療

1911 年至今，泰國當地比較了許多不同的抗生素組合對病人的治療效果及死亡率的差異。右表為歷年來泰國醫療團隊的努力成果。死亡率自 1911 年的 80% 到 2004 年的 20%- 35%。以下介紹自 90s 年代以來各項治療的成果。



初始治療 Initial treatment

Ceftazidime (120 mg/kg/day) vs conventional 4-drug (TMP-SMX, doxycycline and chloramphenicol)

→ Ceftazidime 治療病人的存活率明顯高於 conventional 4-drug (63% vs 26%)。 (White NJ, et al. *Lancet* 1989; ii:697-700.)

Ceftazidime (100 mg/kg/day) & TMP-SMX (8/40 mg/kg/day) vs conventional 4-drug

→ Ceftazidime + TMP-SMX 治療病人的存活率也明顯高於 conventional 4-drug (69.2% vs. 17.6%)。 (Sookpranee M, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:158-62.)

Ceftazidime (120 mg/kg/day) vs Amoxicillin/clavulanate (160mg/kg/d:2.4g loading, 1.2g q 4hr)

→兩者 overall mortality rate 接近(47 % vs 46%, $p=0.4$)，但是 AMC 治療的病人復發率 (25% of CAZ vs 44% of AMC) 或是治療失敗率的機會較高(36.0% of CAZ vs 50.7% of AMC, $P = 0.004$)，不過，因此藥比較便宜，所以，泰國方面建議將 AMC 用在小兒病患(如前述，小兒病患易治療成功且不易復發)。(Suputtamongkol Y, et al. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1991; 85:672-5.)

Ceftazidime (120 mg/kg/day) vs Imipenem (50 mg/kg/day: 1g IV 8 hourly)

→兩者無論在病人的死亡率(38% vs 36% , $p=0.96$)、退燒時間、或治療失敗率(50% vs 38%, $p=0.21$)均無統計學上的差異。(Simpson A, et al. *Clin Infect Dis* 1999; 29:381-7.)

Cefoperazone/sulbactam (25/25mg/kg/d; 1g iv 8 hourly) vs ceftazidime (100mg/kg/d); plus TMP/SMX (8/40mg/kg/d; 2amps iv 8 hourly both arms)

→兩者無論在病人的死亡率(18% vs 14%, $p=0.585$)、退燒時間(10% vs 11%, $p=0.857$)或出現敗血性休克 (10% vs 22%, $p=0.171$)的機會均無統計學上的差異。(Chetchotisakd P, et al. *Clin Infect Dis* 2001;33:29-34.)

Ceftazidime (120 mg/kg/day) + TMP/SMX (8/40mg/kg/d; 2amps iv 8 hourly) vs ceftazidime: 2-centre trial

→兩者無論在病人的 overall mortality rate (22% vs 20%, $p= 0.70$)、48 小時內死亡率(8% vs 8%, $p=0.87$)或治療失敗率(17% vs 11%, $p=0.29$)均無統計學上的差異($p>0.05$)。(Chierakul W, et al. *Clin Infect Dis* 2005;41:1105-1113.)

Meropenem (25mg/kg(up to 1g) iv 8hourly) vs ceftazidime (120mg/kg/d) + TMP/SMX (in both arms): prospective observational experience

→在澳洲進行的臨床試驗，初步結果顯示：meropenem 用於治療 severe sepsis 病人的死亡率似乎優於 ceftazidime + TMP/SMX (25% vs 76%, $p<0.001$)。但因為此臨床試驗參與的病人數太少(63 人)，且使用 meropenem 的病人中有 31%也同時使用

granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)，所以單獨使用 meropenem 或併用 G-CSF 治療 melioidosis 的重要性和功效仍需要進一步的大型臨床個案研究來證實。(Cheng A, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1763-5.)

結論：綜合上述研究，在初期治療，專家們的建議如下：

- 1) Ceftazidime (120mg/kg/day: 2gm IV 8 hourly) ± Trimethoprim-sulfamethoxazole (8:40mg/kg/day :6 Ampoules/day) ; OR
- 2) Amoxicillin-clavulanic acid 160mg/kg/day. (2.4gm IV stat, then 1.2gm IV 4 hourly) ; OR
- 3) Imipenem (50 mg/kg/day: 1g IV 8 hourly) or Cefoperazone-salbactam (60mg/kg/day :1gm IV 8 hourly)(+ Trimethoprim-sulfamethoxazole in the latter drug)

根除治療 Eradication treatment

Amoxicillin/clavulanate (30/7.5mg/kg/d: 2 tabs Augmentin® 375mg+ 500mg amoxicillin tds) vs conventional 4-drug (x 20 wks both arms)

→AMC 治療的病人復發的機會比較高。但考量臨床治療的效果，仍可建議用於小兒病患。使用時也需注意藥物本身的 PK/PD 問題，因為 AMC 屬於 time-dependent 類的藥物且無 post-antibiotics effect，故需保持 T>MIC 時間足夠才有效。因此一定要投予足夠大的劑量且 interval 也不可拉的過長(至少須 q6h 到 q8h)。(Rajchanuvong A, et al. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1995; 89:546-9.)

Ciprofloxacin (20mg/kg/d: 500mg bid) + Azithromycin (500mg qd) x 12wks vs TMP/SMX (2 single tabs bid) + Doxycycline x 20wks

→結果發現 Ciprofloxacin + Azithromycin 造成復發率(22% vs 3%, $p=0.027$)及治療失敗率(28% vs 9%, $p=0.048$)的機會較高。(Chetchotisakd P, et al. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64:24-7.)

TMP/SMX + Doxycycline vs Conventional 4-drug

→將原來 conventional 4-drug 中的 choramphenicol 去掉，只用 TMP/SMX + doxycycline，結果發現兩組的治療效果一樣好，甚至因為少了 choramphenicol 更可以減少不必要的 side-effect。(Chaowagul W, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4020-5.)

TMP/SMX (320/1600mg bid, x3mo) monotherapy

→目前的經驗已發現有少數出現抗藥性(3/170 isolates, 1%)，治療失敗率也約有 1.7%。(Jenney AWJ, et al. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:109-13; Currie BJ, et al. *Clin Infect Dis* 2000; 31:981-6.)

結論：綜合上述研究，在根除期治療，專家們的建議如下：

- 1) Doxycycline 4mg/kg/day (1x2-100mg) + TMP 10mg/kg/day + SMX 50-100mg/kg/day (Co-trimoxazole 2-4tabs x2); OR
- 2) Amoxicillin-clavulanic acid 60mg/kg/day + 15mg/kg/day.(2caps of 625mg co-amoxiclav *tid* or 2caps of 375mg co-amoxiclav *tid*+ 1cap of 500mg amoxicillin *tid*)

五、結語

類鼻疽伯克氏菌 (*Burkholderia pseudomallei*) 為土壤腐生菌，存在濕土、淤水及水稻田中，如在泰國東北流行地區，超過 50%的水稻田泥土中可分離出此菌。依照泰國學者的經驗，宿主多行性白血球 (PMN) 功能不佳為感染的危險因子之一、類鼻疽伯克氏菌屬細胞內致病細菌，因此可存活且繁殖於吞噬細胞內、先天即對許多 cephalosporin 類及 aminoglycoside 類抗生素具抗藥性以及疾病本身很高的復發率。

當海嘯、狂風、豪雨衝擊著大自然環境時，大自然的生態系統也悄悄演變，新興傳染病於焉蠢蠢欲動。Tsunami 浩劫後的泰國 Phangnga 省；2005 年 7 月 18 日海棠颱風過後，台灣二仁溪流域類鼻疽群聚感染事件，為環境、生態、疾病三者相互間的影響，留下最好的見證。因此，建立 *B. pseudomallei* 在台灣分佈的基礎資料，以適時提出警訊，是必需也是我們目前正在做的工作。

尋找更有效的 antibiotics compound，找出 antibiotics resistance gene，找出 genes encoding surface-exposed products：virulence factors、pathogenesis of disease、vaccine development，發展更便宜、快速且可信的診斷工具能更有效的鑑別 melioidosis，評估不同方式(PCR、antigen detection)的診斷力，更深入瞭解 *B. pseudomallei* 在環境中分佈及全球 disease burden 的情形—這是深具全球化企圖心的泰國類鼻疽研究團隊未來研究發展方向。也是我們急於努力迎頭趕上的目標。

肆、心得與建議

一、台灣瘧疾的防治，在於阻絕於境外。為防杜介入感染的發生，臨床醫師對於瘧疾的警覺度與敏感度必須提升，擴大對醫師的教育訓練，有其必要性。

二、收集台灣瘧疾每年的境外移入的臨床個案，分析藥物使用方法與臨床治療的得失，做為日後的改進政策依據；另一方面又可做為對醫師的訓練，以增強醫師對瘧疾診療的熟悉度，有其必需性。

三、目前台灣若民眾要前往瘧疾疫區，疾管局所提供的藥物為Chloroquine，但東南亞的瘧原蟲對Chloroquine 具抗藥性。故未來是否要依地區的抗藥性分布來提供不同的預防性用藥（如Mefloquine、Malarone），值得再檢討的。

四、有系統的追蹤與調查，投服瘧疾預防性用藥的副作用與成效，以台灣的經驗，制定出適合台灣自己的瘧疾預防性用藥指南，有其當務性。

五、台灣是否為類鼻疽的疫區？過往在臨床診斷上，類鼻疽是否被多數的醫師忽略？這是值得我們深思的問題。建立 *B. pseudomallei* 在台灣分佈的基礎資料、土壤分析，當狂風、豪雨衝擊著台灣改變生態環境時，疾管局得以適時提出警訊，這是必需也是我們目前正在做的工作。

在全球溫室效應下，溫帶先進國家如日本，已開始重視熱帶疾病可能捲襲的危機。身處亞熱帶的台灣，更應有系統的建立熱帶醫學團隊，整理每年台灣熱帶疾病個案，在流病上、臨床上、治療上分析得失，挑出問題、研究問題、解決問題。培育種子師資，一方面使種子人員隨時接觸最新資料；另一方面又能使國內醫護人員接受繼續教育。這是理想也是努力的目標。