



瘧疾的病例報告與討論

陳威志¹ 陳鏡任² 楊士恒³

前言

近年來，隨著台灣國際化的程度愈來愈高，不僅國人出國旅遊風氣盛，來台灣觀光、工作、求學及居留的外國人也愈來愈多，門診醫師常能在第一線接觸到來往世界各地的民眾，因此對於一些不同國家可能盛行的傳染病必須有所認識，經由詢問接觸史，旅遊史及適當的檢查，才能及時診斷，適時轉介以防止疫情進一步擴散。

瘧疾（malaria），俗稱「冷熱病」或「打擺子」，是感染瘧原蟲（Plasmodium）所引起的一種疾病。台灣光復初期疫情十分嚴重，全台近1/5的人口受到瘧疾感染，自1946起瘧疾防治即為當時防疫政策的重要工作之一，臺灣的瘧疾撲滅工作歷經準備期、攻擊期及肅清期等近二十年的努力，終於在1965年世界衛生組織（WHO）正式將台灣列入瘧疾根除地區，開始進入瘧疾防治的保定期，然而至今每年仍有數十位確診個案報

告。現行「傳染病防治法」將瘧疾列為第二類傳染病，發現疑似個案時必須立即採行必要之感控措施，並於24小時內向主管機關報備，由此足見衛生署對此疾病的重視。門診醫師為社區防疫的第一道防線，本文嘗試藉由個案討論提高醫師對瘧疾的警覺並能辨視各種瘧疾的臨床表現，為全民健康把關。

病例報告

患者為一名43歲已婚男性，長期旅居印尼巴坦島從事建築業，到院前一週返台，因連續三天反覆發燒及畏寒，至本院急診求助，但因其發燒症狀並無明顯的週期性，訪談過去病史得知，該病患兩年前曾於印尼因類似症狀被診斷為瘧疾並在當地接受治療。急診醫師於理學檢查除發燒及喉嚨充血外並無其他異常發現，實驗室檢驗發現血小板低下（78k/uL）以及較高的發炎指數（CRP: 77mg/L），等待疾病管制局血液檢驗結果前，先以經驗性抗生素進行治療，無法有效退燒，在本院的血液抹片如圖一，送交疾病管制局（以下簡稱疾管局）確診為間日瘧及惡性瘧感染後，開始使用疾管局建議之抗瘧藥物進行

1 台北市立聯合醫院和平院區家庭醫學科 住院醫師

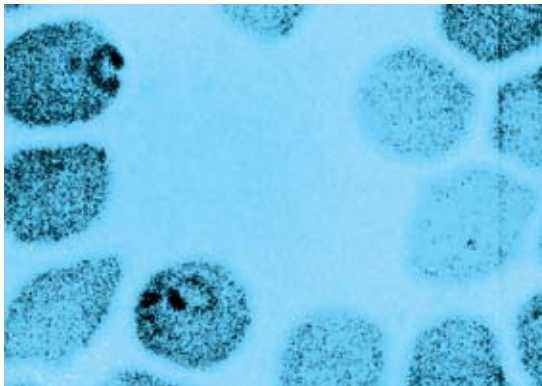
2 台北市立聯合醫院和平院區家庭醫學科 醫師

3 台北市立聯合醫院和平院區家庭醫學科 院聘主任

關鍵字：malaria, plasmodium, artemisinin, ACT



圖一 病患就入院時的血液抹片，可見到紅血球內不同形態的蟲體



治療，患者症狀當天即獲緩解，且無其他不適情形，隨後追蹤的血小板數目也逐漸恢復到正常值範圍，住院一週後出院，並完成後續抗瘧藥物的使用。

瘧疾 (Malaria)

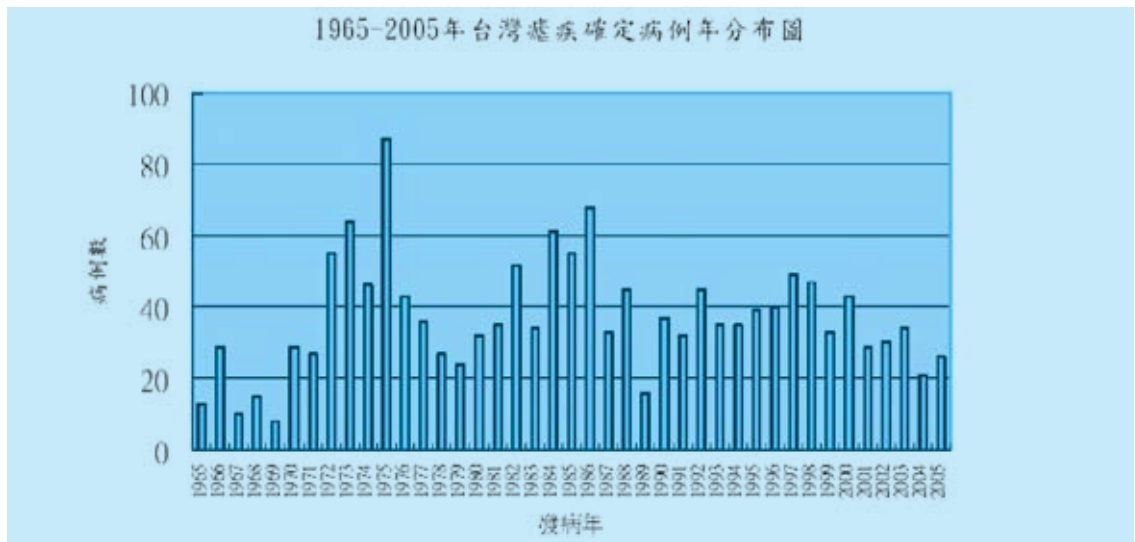
瘧疾 (malaria) 與愛滋病 (HIV/

AIDS) 和結核病 (tuberculosis) 並列為 WHO 三大傳染疾病。WHO 在 2007 年的報告指出，每年約有 5 億人受到瘧疾的嚴重感染，並造成約一百萬人的死亡。台灣雖已於 1965 年被列為瘧疾根除地區，但 1965 至 2005 年平均每年仍有 30 餘例確診的病例 (圖二)，其中以間日瘧 (Plasmodium vivax) 為主，惡性瘧 (P. falciparum) 次之，其他案例較少。

疾病特性

目前已知的瘧原蟲有百餘種，會造成人類感染瘧疾僅間日瘧原蟲 (P. vivax)，三日瘧原蟲 (P. malariae)，惡性瘧原蟲 (P. falciparum) 以及卵形瘧原蟲 (P. ovale) 有四種，混合感染也時常發生。瘧疾主要藉由六十多種

圖二 1965-2005年台灣瘧疾確定病例數



資料來源：參考資料3



瘧蚊（*Anopheles*）作媒介來傳遞瘧原蟲，因此瘧疾的傳播不僅有地域性，同時也受到氣候變化的影響，瘧疾的流行區域以非洲，美洲，東地中海區域，東南亞及西太平洋地區為主，佔了全世界總人口數的40%，近年由於氣候變遷，非洲，南美及亞洲的巴基斯坦及斯里蘭卡等處瘧疾發生率大幅上升，疫情也逐漸擴大。

在台灣，主要的病媒蚊為矮小瘧蚊（*Anopheles minimus*），分佈區域以台南縣、高雄縣、屏東縣、台東縣及花蓮縣等山區為主。

病例依感染來源，可以分成下列幾類：

1. 本土感染（*autochthonous infection*）。又分成當地感染（*indigenous infection*）及瘧蚊叮咬境外移入個案再叮咬其他人所造成感染的介入感染（*introduced infection*）兩種。
2. 舊病復發（*relapse*）：
3. 境外移入（*imported*）：
4. 誘導感染（*induced infection*）：經輸血、器官移植、被污染的顯影劑等感染。
5. 隱密感染（*cryptic infection*）：無法確知相關來源的個案。

近年來台灣除1995年發生一例誘導感染及2003年臺東縣兩例介入感染案例外，大多為境外移入病例，患者大多來自東南亞地區，其次為非洲及大洋洲。

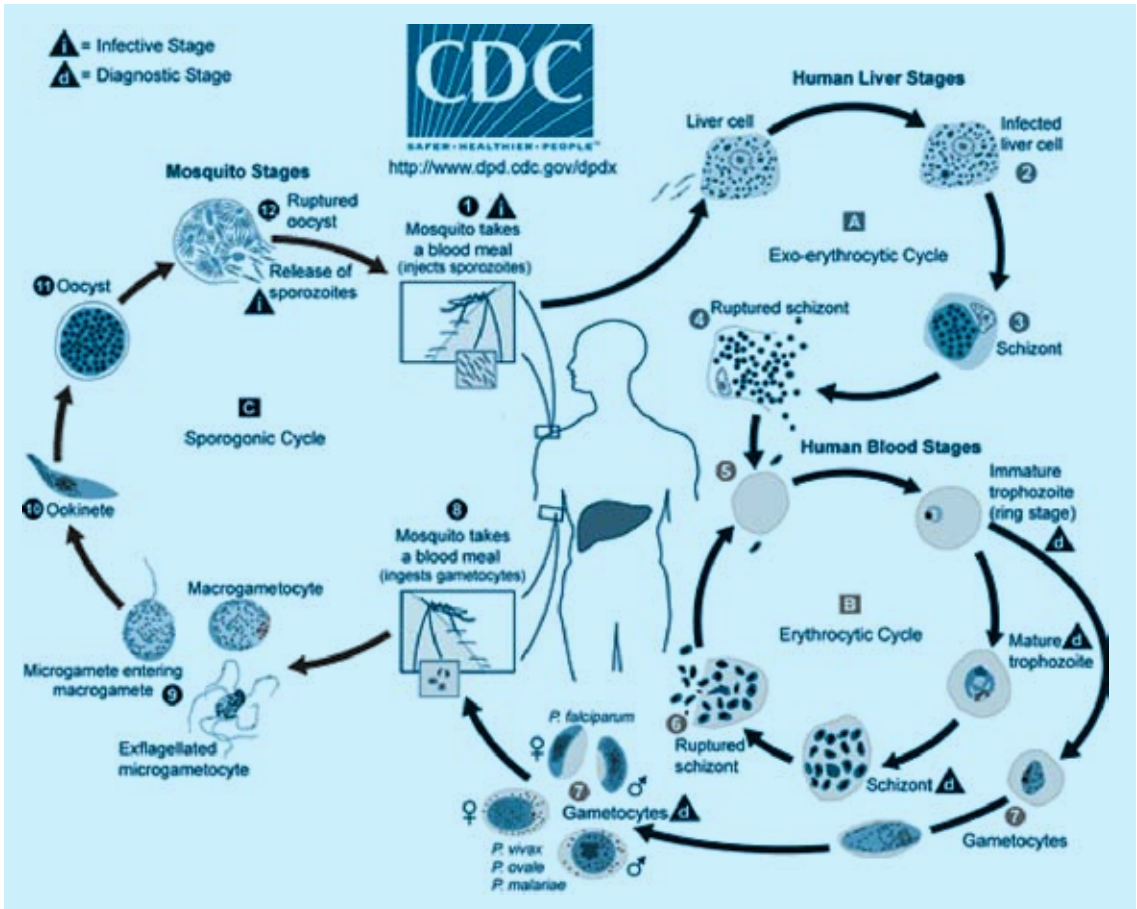
瘧原蟲的生活史

瘧原蟲的生活史如圖三所示，當被瘧原蟲所感染的母瘧蚊叮咬人體時，便將孢子體（*Sporozoite*）注入人體①。孢子體進入人體後會感染肝細胞②並發育成分裂體（*Schizont*）③，分裂體破裂且釋放出裂殖體（*merozoite*）④（間日瘧和卵形瘧的瘧原蟲可能休眠在肝臟中，〔稱為隱伏體，*hypnozoite*〕，在數週甚至數年後進入血液造成瘧疾的復發），瘧原蟲在肝臟裡複製之後（稱為紅血球前期繁殖，*pre-erythrocytic schizogony*，**A**），開始進入紅血球的無性生殖期（稱為紅血球期繁殖，*erythrocytic schizogony*，**B**），隨著裂殖體感染紅血球細胞⑤，指環時期的活動體（*trophozoite*）會成熟而成為分裂體，分裂再釋出裂殖體⑥，部分瘧原蟲會分化進入有性紅血球期（生殖母體，*gametocyte*）⑦，血液時期的瘧原蟲導致臨床症狀的發生。

生殖母體，包含雄性的小生殖母體（*microgametocyte*）及雌性的大生殖母體（*macrogametocyte*）瘧蚊叮咬人體的同時也進入瘧蚊體內⑧，瘧原蟲在瘧蚊體內複製稱為孢子生殖期（*sporogonic cycle*，**C**），在瘧蚊體內的小生殖母體會穿入大生殖母體而形成合子（*zygote*）⑨，合子開始活動且增長而變成動子（*ookinete*）⑩，侵入瘧蚊的腸壁發育成卵囊體（*oocyst*）⑪，卵囊體會成長，破裂並釋出孢子（*sporozoite*）⑫，孢子最



圖三：瘧原蟲的生活週期



資料來源：參考資料1

後到瘧蚊的唾液腺，再被注入另一個新的人類宿主①進入另一個生活週期，生生不息。

臨床表現

典型的臨床症狀主要發生於瘧原蟲在無性生殖時期中的血液期，當瘧原蟲在紅血球中發育時，許多代謝廢物如瘧色素（hemozoin）及其他有毒物質會堆積在受感染的紅血球內，當紅血球因為裂殖體

釋出破裂時，這些物質也進入血液之中，刺激巨噬細胞釋放細胞激素（cytokine）及其他因子造成臨床上發燒、畏寒等症狀。

當紅血球被惡性瘧原蟲感染，特別是成熟的活動體，會產生隔離作用（sequestration）黏附在小血管的內皮細胞上而不隨血液流動，不僅造成重要器官的灌流不足，同時也透過腫瘤壞死因子（Tumor Necrosis Factor, TNF）造成瘧疾重症的各種臨床表現。這種情形若發



生在腦部將造成嚴重的腦性瘧疾（cerebral malaria），具有很高的死亡率。

瘧疾所造成的嚴重貧血常發生在感染惡性瘧原蟲的小孩或懷孕的婦女，有時也出現在間日瘧的感染者。主要原因是巨噬細胞在清除被瘧原蟲感染的紅血球同時也破壞沒有受感染的紅血球。此外也透過不明的機制造成骨髓異常及抑制正常的發育。

瘧原蟲進入人體到症狀發生的潛伏期（incubation period），大多在7至30天之間，一般來說惡性瘧潛伏期較短約12天，三日瘧潛伏期較長多為15-30天，而間日瘧及卵形瘧則介於其中約為14-15天。潛伏期長短除因感染種類不同仍受許多因素影響，例如預防性抗瘧藥物的使用，可能使瘧疾症狀出現的時間延後數週至數月之久。因此過去12個月內有到過瘧疾盛行區的病患就診時應主動告知旅遊史，才能及時診斷及治療。

典型的瘧疾發作約持續6~10小時，可依序分為三個時期：

寒顫期：感覺冷，發抖。

高燒期：發燒、頭痛、嘔吐、小孩子可能會抽筋。

出汗期：流汗、體溫恢復正常，疲累。

典型的瘧疾發作週期可分為間日熱（惡性瘧、間日瘧和卵形瘧）以及三日熱（三日瘧）兩種，典型的病例臨床實務上並不常見，因此臨床上瘧疾的發作多以瘧疾輕症（uncomplicated malaria 如

表一）及瘧疾重症（severe malaria 如表二）來討論。

瘧疾輕症病患的症狀（如表一）大多為非特異性症狀，因此這些瘧疾患者在非瘧疾盛行的國家很容易被醫師當成是感冒、腸胃炎或是一般的感染來治療；相反的，在瘧疾盛行地區，醫師大多可立即辨認出這些症狀，直接給予患者治療而不需等待確診的報告。

瘧疾重症大多因惡性瘧的感染而造成嚴重的器官衰竭或血液及代謝的異常，患者通常是對瘧疾沒有免疫力或是免疫力下降，其中包括來自很少或沒有到過瘧疾傳播區域的人，以及高盛行區域的小孩和懷孕婦女。

瘧疾的復發主要成因是間日瘧和卵形瘧會在肝臟形成隱伏體，數月之後才再活化造成病症，因此在第一次發現間日瘧或卵形瘧感染時，必須使用可以殺死肝臟隱伏體的抗瘧藥以避免日後的復發。

台灣疾病管制局整理台灣瘧疾感染者的特點：

1. 血液相以血小板下降（如本案例）及白血球降低為常見，貧血則甚少。

2. 肝脾腫大很罕見，因為肝脾腫大需要一段時間才會出現，而境外移入多為急性瘧疾的病例。

由於上述特點，加上瘧疾的非特異性症狀不易與一般感冒和腸胃炎區分，以及醫療資源取得便利導致無自然發燒曲線可供參考等等因素，使得台灣的瘧疾案例不易被及時診斷出來。因此詳細旅遊史的詢



表一 瘧疾輕症的症狀及理學徵象

症 狀	理 學 徵 象
發燒 (Fever)	體溫上升 (Elevated temperature)
畏寒 (Chills)	盜汗 (Perspiration)
流汗 (Sweats)	虛弱 (Weakness)
頭痛 (Headaches)	脾腫大 (Enlarged spleen)
噁心及嘔吐 (Nausea and vomiting)	惡性瘧可能還有以下發現
身體酸痛 (Body aches)	輕微黃膽 (Mild jaundice)
全身無力 (General malaise)	肝腫大 (Enlargement of the liver)
	呼吸速率增加 (Increased respiratory rate)

資料來源：參考資料1

表二 瘧疾重症的臨床表現及實驗室發現

臨 床 表 現	實 驗 室 發 現
衰弱 (Prostration)	嚴重貧血 (Severe anemia)
意識變差 (Impaired consciousness)	低血糖 (Hypoglycemia)
呼吸窘迫 (Respiratory distress, acidotic breathing)	酸血症 (Acidosis)
多次抽筋 (Multiple convulsions)	腎衰竭 (Renal impairment)
循環衰竭 (Circulatory collapse)	高乳酸血症 (Hyperlactataemia)
肺水腫 (Pulmonary edema, x光所見)	高寄生蟲血症 (Hyperparasitaemia, 大於5%的紅血球被瘧原蟲所感染)
異常出血 (Abnormal bleeding)	
黃膽 (Jaundice)	
血色素尿 (Haemoglobinuria)	

資料來源：參考資料2

問非常重要，至少要追問到最近12個月有無出入瘧疾盛行國家。此外，任何有相關旅遊史的發燒案例，即使有服用預防性抗瘧藥物仍應進一步採血送檢。

瘧疾的診斷

目前的診斷方法大致可以分為以下三種：

1. 顯微鏡檢查：即血液抹片，分厚片及薄片，厚片必須將血球溶解，用於篩檢較

薄片有效率，亦可估算血液中瘧原蟲的密度；薄片則是目前鑑別瘧原蟲種類的標準方式，有利於進一步瘧疾的治療，由於沒有將紅血球溶解，故可以計算血球受瘧原蟲感染的百分比，亦有助於與其他寄生蟲作鑑別診斷。

2. 抗原檢驗：快速診斷檢查 (Rapid Diagnostic Tests, RDTs)。

3. 分子診斷：即利用聚合酵素鏈鎖反應 (Polymerase Chain Reaction, PCR) 來檢查瘧原蟲的存在雖然較顯微鏡檢查為



準確，但也較昂貴且更需要專業的實驗室設備。

4. 血清學檢查：含間接免疫螢光抗體測定法（Indirect Immunofluorescence Assay, IFA）以及酵素結合免疫吸附測定法（Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ELISA），血清學檢查無法檢測當前的感染，只能知道是否曾經感染過。

上述檢查的優缺點整理於表三中，目前台灣在採血送檢後會由疾管局檢驗人員利用顯微鏡檢查確認感染及鑑別種類，並將檢體利用PCR做分子檢驗，而RDT雖然美國FDA已經許可用在一些偏遠地區人力設備較缺乏的地區作瘧疾的篩檢，在台灣目前仍在評估階段，尚未能實際用於臨床瘧疾的診斷。

治療及預防

早期診斷、早期治療是瘧疾治療的最高原則，台灣瘧疾的案例大多為境外移入，治療上必須考慮不同區域瘧疾抗藥性的問題。泰緬邊界甚至出現對氯奎寧（chloroquine）、美爾奎寧（mefloquine）以及奎寧（quinine）多重抗藥性的瘧疾（multiple-resistant malaria），因此詳細的旅遊史不僅對瘧疾的診斷有幫助，對於後續治療的選擇更是重要。

青蒿素（artemisinin）藥物的出現使得抗藥性的窘境暫時得到疏解，不僅安全，效果快速，對不同階段的瘧原蟲均有效。最重要的，目前還沒有抗藥性的報告

表三 各式瘧疾檢驗方式的優缺點比較

	優點	缺點
顯微鏡檢查	檢驗標準確立 技術較分子檢驗簡單 一般性實驗室即可操作 亦可檢驗其他寄生蟲病 耗材便宜	許多發展中國家的設備、電力及訓練仍缺乏 非盛行區域的實驗室人員可能缺乏經驗 敏感度較差
快速抗原檢查(RDTs)	快速得到結果 適合無專業訓練之人員使用 不需要電力及專業設備 檢驗結果明確 偵測率近顯微鏡檢查	寄生蟲數少時敏感度差 無法計算寄生蟲密度 無法分辨有性或無性期 即使已殺蟲仍呈陽性 高度盛行區內偽陽性高 目前僅能區分惡性瘧 目前價格仍居高不下
分子檢驗 (PCR)	敏感度佳（約十倍於顯微鏡檢查） 適用於確診瘧疾病患 可用來鑑定混合感染	檢驗程序較複雜 設備昂貴 無法分辨寄生蟲的各種時期

資料來源：參考資料1及5



表四 台灣疾病管制局建議治療瘧疾輕症的第一線用藥

	對氯奎寧無抗藥性 (任何一種瘧疾)	對氯奎寧有抗藥性 (惡性瘧或間日瘧)	預防復發 (間日瘧或卵形瘧)
台灣疾病管制局建議抗瘧用藥	成人： 氯奎寧600mg (base, 其中1#含250mg salt相當於155mg base)，之後第6、24及48小時各服用氯奎寧300mg。 小孩： 氯奎寧10mg/kg (base)，之後第6、24及48小時各服用氯奎寧5mg/kg。	1.成人每8小時服用奎寧600mg (1#含100mg)，小孩每天三次25mg/kg，至24小時不再高燒後停用 (約3至7天)；或服用artesunate (1#含50mg) 4mg/kg共3天。 2.上述奎寧或artesunate服完後改服美爾奎寧。	左側的抗瘧藥物服用完畢起，成人每日服用primaquine 15-30mg (base, 1#含7.5mg base)，小孩每日服用0.3mg/kg，連續14天，但若患者為G6PD缺乏患者或孕婦則不宜服用，易引起溶血。
懷孕哺乳及小兒用藥安全 [※]	均可安全使用	懷孕期前三個月孕婦不可用artesunate，需改用奎寧10mg/kg TID 7天 (可加上clindamycine 10mg/kg BID 7天)，懷孕三個月以後可以考慮用artesunate或奎寧二者之一併用clindamycin。 美爾奎寧不可用於5公斤以下的小孩及孕婦	懷孕期間及4歲以下小孩不可使用primaquine。 孕婦建議先每週服用氯奎寧500mg (salt) 預防復發，待產後再服用完primaquine

[※] 小兒用藥劑量計算均以不超過大人為原則

* 美爾奎寧 (1#含250mg salt) 的劑量如下：

併用奎寧或Artesunate時總劑量25mg/kg(salt)，依下列體重給藥

體重大於60公斤者：750mg-500mg-250mg (間隔8小時)

體重介於45-60公斤：750mg-500mg(間隔8小時)

體重小於45公斤：15mg/kg-10mg/kg(間隔8小時)

資料來源：參考資料3

出現，因此WHO建議以這類的藥為基礎，再加上一個不同機制的藥物來避免抗藥性瘧疾的產生 (Artemisinin-based Combination Therapy, ACT)。

瘧疾的治療首先要判斷是否為瘧疾重症 (表二)，來決定治療的目標。除抗瘧藥物外，支持性治療也是非常重要。

1. 瘧疾輕症：治療目標為預防變成重症以及治癒病人，台灣疾病管制局對於瘧疾輕症的第一線建議用藥如表四，原則上對氯奎寧有感受性者則用氯奎寧，已產

生氯奎寧抗藥性的地區依WHO建議以青蒿素為主的合併療法 (ACT)，目前不建議單用美爾奎寧來治療瘧疾，因為可能有抗藥性，且易有精神神經方面的副作用。

2. 瘧疾重症：大多是感染惡性瘧所造成，但並非所有重症病患均為惡性瘧感染，治療首要目標為避免病人死亡。所有患者必須使用針劑的奎寧或青蒿素來治療，台灣疾病管制局對於瘧疾重症的用藥建議如下，



(1) Artesunate: IV或IM，2.4mg/kg在0-12-24小時各給一劑，之後每天給，共給7天，或

(2) 奎寧: IV drip，20mg/kg(salt)以10ml/kg的D5W稀釋，速度小於5mg/kg/hr(salt)千萬不可push，之後10mg/kg Q8H給7天。

除非Artesunate缺藥或懷孕前3個月的孕婦，否則一般以效果好且副作用少的青蒿素為首選。若在治療7天內進步很快，則可改用口服完成全部7天的療程，如ACT或奎寧加上clindamycin，避免使用可能有神經精神方面副作用的美爾奎寧。

副作用比較常發生在奎寧的使用上，即所謂的金雞納中毒（cinchonism），最嚴重的是高胰島素低血糖，尤其常見在懷孕婦女。青蒿素則相當安全，但是在動物的實驗曾有神經毒性和致畸胎的報告，

因此目前仍不建議使用在懷孕前前三個月的孕婦。

開始治療後要每天監測瘧原蟲計數直到痊癒為止，若48小時之內未降到1/4以下或7天未完全清除則考慮抗藥性而改變治療方式，在治療後28天追蹤以評估療效。在台灣，治療的目標為住院治療直到清除瘧原蟲和臨床症狀完全緩解才可以出院，之後要追蹤復發的情形。

瘧疾的預防可主要有傳染媒介防治和預防性使用抗瘧藥物來討論。

1. 傳染媒介防治：

目前WHO建議利用DDT等殺蟲劑作室內殘效噴灑（Indoor Residual Spraying, IRS）以及殺蟲劑浸泡處理的蚊帳（Insecticide Treated Nets, ITNs）等經濟實惠的防治方法。其他如靜止水域使用撲殺瘧蚊幼蟲藥劑，或養殖魚類也適用於某些特定區域媒介的防治。

表五 台灣疾病管制局建議瘧疾的預防性用藥

藥物	用量
氯奎寧敏感地區 （如中美洲及部份中東除了葉門、伊朗及沙烏地阿拉伯等）	口服氯奎寧300mg(base)，每週一次，出發前一週開始，離開疫區後續服四週
氯奎寧抗藥地區 （如東南亞、非洲、南美洲雨林區以及南太平洋島嶼等）	口服美爾奎寧250mg(salt)，每週一次，出發前1~2週開始，離開疫區後續服四週（懷孕的前三個月及小於5公斤的兒童不適用）
氯奎寧及美爾奎寧均抗藥地區 （如泰國、緬甸及泰國、柬埔寨邊界等）	口服Doxycycline 100mg，每天一次，出發前1~2天開始，離開疫區後續服四週（懷孕及8歲以下兒童不適用） Malarone(atovaquone/proguanil)，每天一次，出發前1~2天開始，離開疫區後續服7天（疾管局研擬進口中）

資料來源：參考資料3



2. 預防性使用抗瘧藥物

由於氯奎寧的抗藥性、副作用以及不佳的服藥順從性，預防性投藥在瘧疾的角色逐漸式微，目前WHO僅建議使用於短期前往瘧疾盛行區域的國際旅客以及高度盛行區裡的軍人、警察和勞工。台灣疾管局目前依照WHO建議預防用藥如表五，服藥必須規律且併服大量飲水。

目前世界各國均有實驗室致力於瘧疾疫苗的開發，針對紅血球前期、紅血球期和有性生殖期均有初步的研究成果，但是尚未發現好的免疫標記且瘧原蟲本身多變的抗原性等等，疫苗問市還有許多困難需要突破。

結論

隨著台灣走向全球化，站在防疫前線的基層醫師訓練也要跟著全球化，才能早期診斷早期治療，以防堵傳染疾病死灰復燃。瘧疾的根除是台灣防疫史上重要的成就，但每年約30例境外移入瘧疾個案，使得瘧疾復發的可能性仍不時地威脅著我們。

杜絕瘧疾的傳播，可以說是人人有責，在醫師方面，除了具備判斷瘧疾的臨床表徵的專業知識外，更重要的是面對發燒患者要有懷疑瘧疾的警覺性，詳細探詢其旅遊史。旅遊史的詢問除了提供診斷的線索外，也是將來治療方向的重要參

考。若有即將前往瘧疾盛行區的旅客前來諮詢時，除深入了解整個行程，依可能曝露瘧疾的抗藥性來選擇預防性藥物外，也必須告知預防性用藥並非完全有效，個人基本防護措施如長袖衣物，防蚊液及蚊帳的使用仍需確實做到，也要教導他們對瘧疾的症狀有基本的認識，尤其可能會長期留在瘧疾盛行區域的工作者，任何可疑的症狀必須趕快在當地就醫。

一般民眾方面，除了出國前的旅遊諮詢外，回國後若有任何的不適也要主動告知自己的旅遊史，提供醫師診斷時的參考，前文病情案例中建築商人主動告知在2年前曾得過瘧疾，且自印尼回國僅一週，才能在第一時間抽血檢驗，及早接受治療，把握治療及防疫的黃金時間。

參考資料

1. Center for Disease Control and Prevention, U.S.A: <http://www.cdc.gov/malaria/index.htm>.
2. WHO: Guidelines for the treatment of malaria. 2006.
3. 陳燕婉，陳如欣，楊効偉等：瘧疾預防及治療用藥指引。台灣：行政院衛生署疾病管制局，2006。
4. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL: Harrison's Principle of Internal Medicine. 16th ed. The McGraw-Hill Companies, 2005: 1218-32。
5. WHO: Malaria Control Today-Current WHO recommendations. 2005.