



## 霍亂與霍亂疫苗的新進展

郭嘉昇<sup>1</sup> 劉文俊<sup>2</sup>



### 前言

霍亂(Cholera)在台灣為法定第二類傳染病，肇因為感染霍亂弧菌所引起。臨床上主要表現為嚴重腹瀉及腸胃道症狀，若無適當治療，可能在數小時內因水瀉而導致嚴重脫水，甚至有生命危險，致死率可高達五到七成。

霍亂弧菌本身有超過200種血清型，其中目前所知會導致嚴重症狀及大流行的為O1及O139血清型。在歷史上，霍亂第一次大流行發生始於西元1826年，從印度、孟加拉，一路蔓延至中國，當時並不知道流行的疾病是怎麼造成的，自然疫情一直無法獲得良好的控制。

1854年，才由義大利學者Filippo Pacini發現Vibrio Cholerae(霍亂弧菌)為造成霍亂的致病菌，並在1883年，始由德國醫師Robert Koch成功培養出該細菌。

截至今日，全球共發生約13次大流行，其中有12次為O1血清型造成，而O139血清型則是於1992年在孟加拉造成大流行後，才被發現。

### 流行病學

就算在醫療衛生已經十分進步的今日，霍亂在某些國家，仍是令衛生當局頭痛的夢魘。世界衛生組織粗估，每年全世界約有三到五百萬人口罹患霍亂，造成每年全球約十萬人死亡。

在亞洲和非洲的許多發展中國家，霍亂仍不時造成大規模流行，引發嚴重的疫情。此外，在某些地區，諸如：亞洲、中東、中南美洲，也都還有小規模流行。近年來的大爆發則包括了：2008年於辛巴威、2010年於海地、以及2011年於非洲剛果共和國。2010年世界衛生組織依各國家所統計的霍亂致死率如表一。

而如前所述，會造成大流行及嚴重症狀的只有O1及O139血清型，其他被稱為“non-O1 strains”的血清型，則只會造成輕微的腸胃炎症狀，流行規模也通常不大。

### 微生物學及致病機轉

Vibrio Cholerae(霍亂弧菌)為革蘭氏陰性桿菌，依據細胞壁上脂多醣的O抗原不同，可分為200多種血清型，其中只有

1 台大醫院家庭醫學部 住院醫師

2 台大醫院家庭醫學部 主治醫師

關鍵字：Cholera, cholera vaccine



表一 2010年霍亂致死率

2010年霍亂致死率	
≥ 5 %	尼日、喀麥隆、菲律賓部分區域
1 ~ 4.9 %	奈及利亞、查德、安哥拉、剛果共和國、辛巴威、莫三比克、馬拉威、坦尚尼亞、烏干達、肯亞、衣索比亞、索馬利亞、葉門、寮國、馬來西亞、巴布亞新幾內亞
0 ~ 0.9 %	其他國家

參考資料：世界衛生組織 (<http://www.who.int/en/>)查詢日期: 2011/12/07

O1及O139會導致大流行。而在O1血清型中，又依照生化學上的特性和對噬菌體的敏感度，分為Classical 和 El Tor兩種生物型(El Tor為一埃及地名)，而這兩種生物型再依O1抗原的特異性，分為：Inaba(稻葉)、Ogawa(小川)和Hikojima(彥島)三種血清型，除少數地區外，大部分流行的為El Tor型。在臨床症狀上，並無法區分是何種血清型感染。

霍亂的傳染途徑以糞口傳染為主。霍亂弧菌本身即存在於某些地區的自然水域，因此若生飲這些水、或生食受汙染的浮游生物、橈足類、甲殼類、水生植物等，亦可能受到感染。當然，若生食被霍亂病患糞便所汙染的食物或飲水，也會被感染。然而，並非食入霍亂弧菌即會致病。

霍亂弧菌在pH小於2.4的環境下很快就會死亡，所以，若單純只攝入細菌本身並無法造成症狀，除非細菌因為某些原因而躲過胃酸的侵蝕，例如：細菌本身被食物所包覆保護、攝入者本身胃內酸性度不足、或是胃排空過快等等，都可能導致霍亂弧菌更容易通過胃部，到達小腸致病

，產生分泌性腹瀉。

當霍亂弧菌抵達小腸後，便會分泌霍亂毒素—由一個A subunit(A次單元)和五個B subunit(B次單元)所構成，之後霍亂毒素會活化腸壁細胞上的酵素，使得腸壁細胞內的cAMP增加，導致腸壁細胞無法吸收鈉離子並同時排出氯離子，而水分就會大量地由腸壁細胞轉移到腸腔中，至此，病患將苦於大量水瀉乃至嚴重脫水。

### 症狀及診斷

因本身血清型的紛雜，霍亂的潛伏期從幾小時到五天都有可能，但一般來說，大約都在一到三天左右。臨床上，大部分的感染症狀僅有輕微腸胃炎或甚至無症狀，以目前仍有在流行的El Tor型來說，大約每30到100位感染的病患才會出現一位有明顯症狀的病人。

臨床上，霍亂最典型的症狀為”Rice water stool”(洗米水樣的糞便)，主要是因為霍亂毒素造成嚴重水瀉，伴隨少量腸黏液，以及輕微的魚腥味，所以糞便外觀上很像是洗過米的水。



除水瀉外，病患通常會有嘔吐的情形，但發燒和腹痛則較不常見。另外，次發於脫水的臨床現象包括：心悸、皮膚乾燥、黏膜乾燥、血壓降低，而若嚴重水瀉至電解質不平衡，則可能會有肌肉抽痛情形。若無治療，致死率可高達五到七成。

單就症狀本身，並無法正確地分辨霍亂和其他可能造成嚴重水瀉的傳染性疾病。而由於霍亂的高致死率，因此建議臨床上懷疑霍亂的病人，應及早取得糞便或直腸拭子檢體，最好是在抗生素使用前。霍亂弧菌在顯微鏡下為彎曲的格蘭氏陰性桿菌，若培養出霍亂弧菌，即可確定診斷。

### 治療及預防

治療部分，則以水分補充和抗生素使用為主，其中，水分補充尤其重要。根據世界衛生組織建議，脫水嚴重程度評估可以參考以下指標：病人外觀精神狀況、

眼窩是否凹陷、口渴及飲水能力、以及皮膚乾燥情形，可藉此衛教民眾必需補充水份的量。

口服部分，建議使用口服補充液（Oral Rehydration Solution，ORS）來矯正散失的體液量，該溶液為經過特殊製造，除水分外，另含：氯化鈉、葡萄糖、氯化鉀、及檸檬酸等物質。根據世界衛生組織的調查，適當使用ORS可以讓原本高達五至七成的致死率降至小於1%，水分補充之重要，可見一斑。靜脈注射部分，則以等張性輸液為主，例如：Normal Saline、Lactate Ringer等。水分補充量則以補足流失量為目標。

抗生素的選擇，則可以考慮使用Doxycycline, Azithromycin, Ciprofloxacin, Erythromycin, Tetracycline其中之一，前三者只需單次使用，後兩者則需使用三天。而孕婦和小孩的藥物選擇，考量到藥物副作用，僅可使用Erythromycin和Azithromycin。抗生素建議用法如表二。

表二 霍亂抗生素使用準則

分類	藥名	兒童劑量	成人劑量	備註
四環黴素類 (Tetracyclines)	Doxycycline	4-6 mg/kg (單一劑量)	300 mg (單一劑量)	抗藥性常見 孕婦及8歲以下兒童禁用
	Tetracycline	50 mg/kg/day 分成四劑，共三天	500 mg一天四劑，共三天	
大環內酯類 (Macrolides)	Azithromycin	20 mg/kg (單一劑量)	1000 mg (單一劑量)	抗藥性較少 較建議使用single dose Azithromycin
	Erythromycin	40 mg/kg/day分成四劑，共三天	500 mg一天四劑，共三天	
氟化奎林酮類 (Fluoroquinolone)	Ciprofloxacin	20 mg/kg (單一劑量)	1000 mg (單一劑量)	孕婦及8歲以下兒童禁用

參考資料：

1. Islam MS, Midzi SM, Charimari L, et al.: Susceptibility to fluoroquinolones of *Vibrio cholerae* O1 isolated from diarrheal patients in Zimbabwe. JAMA 2009; 302, 2321-2.
2. Saha D, Karim MM, Khan WA, et al.: Single-dose azithromycin for the treatment of cholera in adults. N Eng J Med 2006; 354, 2452-62.



預防勝於治療，用於形容霍亂再貼切不過，只要做好預防措施，感染霍亂的風險即可大幅降低。霍亂的預防，首重飲食和衛生習慣。在疫區或可能發生流行的區域，建議水及食物應煮沸煮熟後才能食用，飲料部分，則建議選擇瓶裝並密封者為佳，此外應養成勤洗手的習慣。盡量避免飲用生水、食用生食或未經煮熟的食物。

預防性的抗生素，考量到霍亂的低發生率及可能產生抗藥性，目前並不建議旅行者針對霍亂投以預防性抗生素。因此，針對預防部分，近年來新開發的霍亂疫苗，角色更是重要。

### 霍亂疫苗及目前使用建議

針對霍亂所研發的疫苗，始於19世紀末，當時研發出來的疫苗為肌肉注射，但目前已經不再使用，根據2010年Cochrane review，該疫苗的效果約48%，可維持2~3年，但因存在明顯的局部及全身性的副作用，因此自從1991年口服霍亂疫苗推出後，已經被完全取代。

口服霍亂疫苗目前則有兩種，一為1991年上市，已在全世界取得60餘國認證的Dukoral疫苗；另外一種則為2009年上市，正等待世界衛生組織認證的mORCVAX / Shancol 疫苗。mORCVAX和Shancol兩者成分相同，只是製造國家不同，前者為越南製造，後者則為印度。

Dukoral疫苗，成分主要是霍亂死菌

O1血清型和霍亂毒素中的B subunit，在1991年由瑞典研發並上市，上市近20年來，取得60餘國的使用認證。而因為霍亂毒素的B subunit和Enterotoxigenic E. coli（腸毒性大腸桿菌，可能造成嚴重腸胃炎）所產生的heat-labile toxin兩者結構十分類似，因此Dukoral也可用來預防腸毒性大腸桿菌感染，且也於多國取得使用認證。

根據1990年於孟加拉及2003年於莫三比克的研究，在疫苗使用兩年後，針對霍亂本身的保護力約60~70%，而針對腸毒性大腸桿菌的保護力也有50~60%。而在2010年世界衛生組織所發布的文訊，也肯定了Dukoral的安全和效果。目前國內於12家旅遊醫學中心也有管道可申請，只是花費不貲，一劑藥價約新台幣1,000餘元，二到六歲兒童需三劑，六歲以上兒童及成人只需兩劑。再接種時若離最後一劑已2至5年，需補接種一劑，如離最後一劑注射已超過五年以上，則建議重新完整接種一次。

mORCVAX/ Shancol則為較新的口服霍亂疫苗，於2009年分別在越南及印度上市，目前尚未通過世界衛生組織正式認證。成分主要是針對霍亂O1及O139血清型，上市前，在越南及印度爆發流行的區域皆做過大規模的研究，其中具代表性的為2006年在印度加爾各答所進行，發表於2009年Lancet雜誌。根據該研究顯示，Shancol藥物於疫苗接種兩年後，針對霍亂保護力仍有67%左右，而同



樣一個族群，追蹤三年後的結果，在2011年十月發表，保護力仍有66%，相較於Dukoral，保護力似乎較長一些。在2010年世界衛生組織所發布文訊，也肯定了該疫苗的安全性。國內目前則尚未引進此疫苗。相較於Dukoral疫苗，該疫苗的費用較為便宜，一劑約新台幣數十元，一歲以上即可接種，需接種兩劑，再接種時若離最後一劑已兩年以上，需補接種一劑。更長的追蹤時間目前則缺乏資料。

就Dukoral和 mORCVAX/ Shancol兩者而言，目前並沒有研究針對兩者保護力做head-to-head嚴謹比較。大抵來說，Dukoral的優勢在於可以額外提供對腸毒性大腸桿菌的保護力，mORCVAX/Shancol的優勢則在O139血清型、保護力似乎較長、價格便宜、較易儲存。

目前國際間針對霍亂疫苗的建議如下：美國疾管局考量美國民眾感染霍亂的風險較低，且疫苗並無法提供絕對保護力，因此並不建議美國民眾出國需接種。相較之下，世界衛生組織於2010年則是建議若是前往疫區或可能發生爆發的區域，則建議接種口服霍亂疫苗，並配合良好個人衛生習慣以做好有效預防。

行政院衛生署疾病管制局的建議則類似世界衛生組織，建議前往疫區旅遊的民眾可以考慮使用霍亂疫苗，若有需要，可向12家旅遊醫學門診合約醫院申請提供。

## 七、參考資料

1. 世界衛生組織 (<http://www.who.int/en/>) 查詢日期: 2011/12/07
2. Woodward WE, Mosley WH: The spectrum of cholera in rural Bangladesh. II. Comparison of El Tor Ogawa and classical Inaba infection. *Am J Epidemiol.* 1972;96:342-51.
3. Bart KJ, Huq Z, Khan M, Mosley WH: Seroepidemiologic studies during a simultaneous epidemic of infection with El Tor Ogawa and classical Inaba *Vibrio cholerae*. *J Infect Dis.* 1970; 121: 17-24.
4. World Health Organization: WHO Report on Global Surveillance of Epidemic-Prone Infectious Diseases. 2000, Report No.: WHO/CDS/CSR/ISR/2000.1.
5. Graves PM, Deeks JJ, Demicheli V, Jefferson T: Vaccines for preventing cholera: killed whole cell or other subunit vaccines (injected). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 4:CD000974.
6. Hill DR, Ford L, Lalloo DG: Oral cholera vaccines: use in clinical practice. *Lancet Infect Dis.* 2006 ;6:361-73.
7. Clemens JD, Sack DA, Harris JR, et al: Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three-year follow-up. *Lancet.* 1990; 335: 270-73.
8. Lucas ME, Deen JL, von Seidlein L, et al: Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. *New Eng J Med.* 2005; 352: 757-67.
9. World Health Organization: Weekly Epidemiological Record. 2010; 13: 117-28.
10. Sur D, Lopez AL, Kanungo S, et al: Efficacy and safety of a modified killed-whole-cell oral cholera vaccine in India: an interim analysis of a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; 374: 1694-702.
11. Sur D, Kanungo S, Sah B, et al: Efficacy of a Low-Cost, Inactivated Whole-Cell Oral Cholera Vaccine: Results from 3 Years of Follow-Up of a Randomized, Controlled Trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5:e1289.