

台灣恙蟲病之研究與 診斷方法

醫五 陳家楨

I 簡介：

A 研究經過：

N. A. M. R. U. - 2 (美國海軍醫學研究中心) 早於 1972 年開始從事立克次小體疾病的探索。在當時僅只局限於臺灣、印尼、菲律賓等地外寄生蟲的調查。1974 年, P. F. D. Van Peenan 接任新首長, 由於他本人熱衷於 Zoonotic diseases, 所以恙蟲熱 (Scrub typhus) 的探討, 積極拓展而至巔峰。目前該研究中心有三分之一的部門完全投入這項工作, 諸如: 微生物部、寄生蟲部、生化部及醫學生態系部。另有獨立作業的立克次小體實驗室專責處理分離和鑑定的工作。各部門的資料、數據則交由電腦組分類統計。

(B) 疾病分類：

立克次小體疾病可以大分為五種：

- 1 Typhus fever. (斑疹傷寒)
- 2 Scrub typhus. (恙蟲熱)
- 3 Spotted fever. (斑點熱)
- 4 Q fever. (Q 熱)
- 5 Trench fever. (戰壕熱)

其中臺灣較常見的只是斑疹傷寒中的地方性型傷寒 (

endemic typhus) 及恙蟲熱 (R. tsutsugamushi) 兩種而已。地方性斑疹傷寒主要的傳染媒介是鼠蚤 (Xenophylla cheopis) 病人主訴為頭痛、發熱、全身酸痛、知覺反應遲緩。Weil-Felix 試驗為 Proteus Ox-19 正性反應。致死率則為百分之五。

恙蟲熱由其病原體的命名來看, 意味一種小小的, 危險的, 和恙蟲 mites 有關的疾病, 多發生在灌木林叢散佈的區域, 田野工作或行走時如果不幸遭帶有立克次小體的恙蟲幼蟲 chigger 叮咬, 數天內該處立刻出現一個紅腫帶癢的丘疹, 其特徵為正中央有一個或數個水疱, 再不久水疱消失而留下平坦的一處焦痂 eschar, 其特色為中央暗黑周圍淺紅的靶樣痕紋。

兩週內或稍後, 病人發生階梯性熱度上昇, 而持續於 40°C 左右久久不退, 經常伴有肌痛、關節痛及其他類似地方性斑疹傷寒的徵狀, Weil-Felix 試驗為 50% proteus Ox-K 正性反應不加治療的致死率為百分之三十五。恙蟲熱平常雖然不為人所注意, 在越戰却被證實為美軍不明原因發熱的主角。另外第二次世界大戰中軍旅中致病率高達百分之九十以上。

II 地方性流行的主因研究：

恙蟲熱在戰時相當猖獗，平時却極少轉為大流行爲了解釋影響其流行的因素。美國海軍研究中心從事以下的數種調查：

(A) 澎湖馬公的病人分佈：

澎湖島上多小灌木叢，田野乾燥，近小川流處每有恙蟲熱的病例，鼠類生活環境面積的增加固然是主要原因，沒有抵抗性的服役軍士更成爲恙蟲攻擊的對象。目前澎湖海軍醫院經常可以見到恙蟲熱的病人。

(B) 自然界的宿主和帶菌動物：(natural reservoirs)

① 齧齒類 (rodents)：

小鼠mice；諸如：Swiss strain & Random bred strain (white) 早經證實爲高度易感性，實驗室多用來做恙蟲熱立克次小體的動物接種，爲分離和鑑定的選用鼠。難以置信的却是體型完全相似只是毛色不同的小黑鼠：C57 black 6 & CBA Black strains 却表現出強烈的抗性。立克次小體實驗室曾作雜交實驗發現黑色似乎和抗性有連鎖的關係。澎湖居民對恙蟲熱的抗性極可能和這一點有關。

大野鼠 (rats)：醫學生態系組由澎湖捕捉各種野鼠殺死取其脾臟和腎臟做所謂 S / K passages 至小鼠，發現小白鼠的反應如下：

(以下的正性表示小白鼠出現恙蟲熱的病症並經立克次小體的證實)

*** T.V.S. Taiwan Vertebra strain	positive / total
** Rattus Musrinus	0 / 35
Rattus Ratlus	3 / 12
Rattus RAr	2 / 2
Rattus Noruegicus	8 / 12
Mus Musculus	24 / 35

*** 從實驗室對大野鼠的立克次小體接種看來，幾乎毫無例外的，所有的大野鼠都有強大的抗性，但是大部分都成爲帶病原者，也就是這些完全健康的帶立克次小體野鼠不斷的供給恙蟲予鮮血以及立克次小體，所以完全根絕恙蟲熱病幾乎是不可能的！

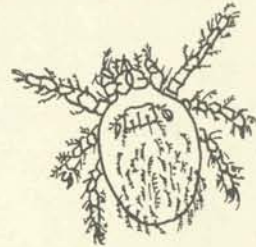
** 值得注意的是 Rattus Musrinus 三十五次對小白鼠的接種竟沒有一次證實有活動性立克次小體病原的存在。實驗室推定其體內有不可思議強大的免疫機構足以對抗甚至消除立克次小體這種先天與俱的能力遠超過現代醫學投藥治療恙蟲熱的效果，目前成爲研究恙蟲熱病的熱門材料！

* 然以上所提正性反應都是藉 S / K passages 完成，實際上立克次小體病原顆粒在大野鼠體內尤其是血液中相當稀少甚至可以說很難證實。如果說恙蟲幼蟲是藉吸食大野鼠的血才得到立克次小體，似乎不易爲人接受。除了恙蟲有經卵傳染給子代的現象外，必然另有促進立克次小

成虫
(體長 1 mm)



幼虫

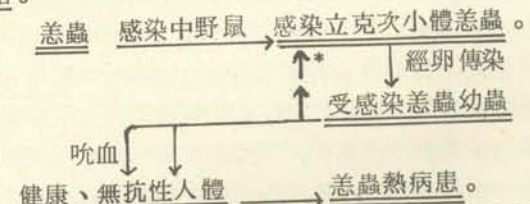


恙虫 Trombicula akamushi

體增殖分裂的能力。與其說野鼠是恙蟲熱病原的宿主倒不如說野鼠充分的供給恙蟲生長繁殖所需的養分來得適切。

② 外寄生蟲：

研究恙蟲熱病最不能忽視的就是外寄生蟲，以上所提，固然可見其一、二。此外一個健康的成年人被那樣小的恙蟲咬一口，其受染的立克次小體量竟足以使人發病而且造成死亡，繁殖和增強於恙蟲體顯然是造成戰時大流行的重點。



* 恙蟲每一世代約有 50 ~ 60 天而且吸血的恙幼蟲期也很短，所以如果恙幼蟲在這一段時期找不到供血的宿主將無法繼續其傳布立克次小體的職務，這也可以說明恙蟲熱病只能地方性散布而平常難成大流行的緣故。

III 實驗診斷：

立克次小體病原顆粒之分離：

方法：抽取病人全血或取其靜置後的凝血塊（不取血清以免受其中抗體的影響。）做成懸浮液，以腹腔內注射打入小白鼠。

十二天至二十天內可以查覺其病狀：先是反應遲鈍，

接著頸背聳毛，腹水，呼吸困難，過度換氣，最後休克致死。

病理解剖：脾腫，腹水，胸腔積水，肺炎為四大明顯特徵。此時須立刻做腹膜抹片，如果等到病鼠死亡多時，往往由於溶質體自溶現象將不易再由腹膜刮抹片發現立克次小體。

①腹膜刮抹片 (Peritoneum Scrapping)：

主要是觀察經Wright's stain or Giemsa's stain 染色後的中胚層細胞如腹膜細胞、鞘膜細胞及胸膜細胞。恙蟲病立克次小體為嗜鹼性藍色顆粒，革蘭氏陰性，仔細觀察可以見到類似雙球菌 diplococcus 電話構形的圖樣。這是因為立克次小體進行兩分法 binary fission 的緣故。

過去有些日本研究者提出以顆粒在近核區 (Juxtannuclear area) 及非近核區分布的差異做分類依據的說法。但是經 N. A. M. R. U. -2 立克次小體實驗室的觀察認為立克次小體早期傾向近核區的分殖；晚期則偏布全部細胞質，甚至可以由完整細胞不斷的釋出。

②特定酶活性反應：

實驗室常發現少數接種過的小白鼠有標準的病狀，在腹膜刮抹片却找不到立克次小體的直接證據。根據蘇俄研究院，N. F. Camaleya Institute of epidemiology & microbiology，卡可林等 I. N. Kokorin, et al 的實驗報導：凡是抗性強的老鼠常因為其細胞內酸性磷酸酶 acid phosphatase 及琥珀酸去氫酶 succinate dehydrogenase 活性的增高加上吞噬細胞 macrophages 數目大幅度的提昇將使接種入的病原顆粒在接種處即完全受封鎖。在他所做的研究報告中似乎認為漸進性壞死現象和吞噬細胞的增加、細胞內空泡形成更能證明接種源為立克次小體。

③間接螢光抗體試驗 (I. F. A. T. indirect fluorescent antibody test)：

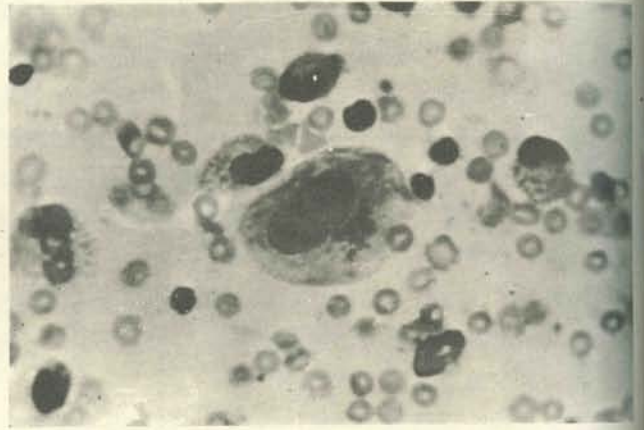
(a) 抗原製備：

將立克次小體種入七天的雞胚卵黃囊中，將孵出時取出胚體，磨碎離心，精萃可得純淨的抗原。

(b) 螢光接合劑製備：

先以白鼠抗體 (Ig-G) 打入兔體內，並經過第二次反應後激起兔體產生抗白鼠免疫蛋白的抗體。以螢光劑附著其上即成。

Juxtannuclear distribution of *R. tsutsugamushi*
早期立克次小體所做近核區增殖。注意照片中央腹膜細胞
橢圓核的右側有成叢的顆粒。



(c) 檢視鼠體抗體程序：

抽得鼠眼眶內靜脈寶血 (以抗凝血劑處理的毛細管最佳) 而後離心分出血清來，將血清抽出，蓋在已經做好的抗原抹片上靜置一小時待其結合。隨著沖去未吸附的抗體 (顯然和抗原不相符或過量者) 再以螢光接合劑着色，最後以螢光顯微鏡觀察，如出現黃綠色斑點即意味有抗該立克次小體的抗體；採用的抗原有三種：Karp, Gilliam and Kato；目前發現不同的恙蟲病原可能只有一種也可能同時有數種的抗原。特性不同的抗原常意味著不同的免疫性質和相異的預後。

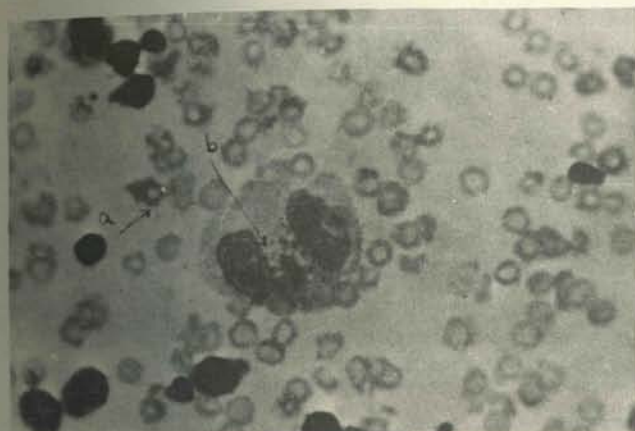
Table-2	Karp strain	Gilliam strain	Kato strain
發病：	迅速、嚴重	緩慢、輕微	變異較大
預後：	極差	常易自癒	未詳
病後免疫：	長久	*長久	長久

*Gilliam的免疫力亦能抗其他兩種病原。

Gilliam strain 很少造成小白鼠的死亡，而且恢復後的白鼠接受毒性，致病最強的 Karp strain 竟仍安然無事。目前 Gilliam strain 已被視為研究恙蟲熱病疫苗的選用上驕。

④ C. M. I. 試驗 (Cell-mediated immunity test)

Diplococci-shaped morphology showing the evidence of binary fission. Arrow (a) prove it that *R. tsutsugamushi* can multiply extracellularly
立克次小體做兩分法(細胞內、外都可增殖)。



Necrobiosaton, intracytoplasmic vacuolization and macrophage feeding. 細胞發生漸進性懷死，細胞質內空泡化及吞噬細胞數目增加。



藉著病人的T淋巴球T-lymphocyte所分泌的L. A. I. F. (Leukocyte adherence inhibition) 之量來斷定該淋巴球是否處於激發狀態，(亦即病人正受恙蟲病原的侵襲)分泌物雖然沒有特異作用，但是促使淋巴球分泌的反應機構却是特異的，不可否認。這是一種相當新而且有效，特定的診斷方法：

(a)抽取病人的淋巴球懸浮液，更明確的說主要是希望得到一些T淋巴球。置於試管並用緩衝溶液洗去非特異性淋巴球分泌因子。

(b)將(a)管加入立克次小體抗原懸浮液，相混靜置如果病人T淋巴球原來受激發的抗原與此時加入的一致，則將促成大量L. A. I. F. 的分泌。

(c)離心(b)管取上清液滴入原來佈滿白血球的微量滴定井中，二小時後洗去因L. A. I. F. 影響而脫落的白血球。

(d)比較加入正常緩衝溶液而無抗原的對照井和(c)的實驗井。並藉下列公式計量：

$$\% \text{ (白血球黏合管壁的抑制效果)} \\ = 1 - \frac{\text{實驗井殘留的白血球數目}}{\text{對照井原有白血球數目}}$$

本值越高越能證明病人受恙蟲侵犯。

這個方法和螢光抗體法都相當迅速、靈敏。準確性也高，由於手續程序簡便，正積極採用來做早期診斷。

IV 治療：Chlroamphenical 和Tetracycline 都相當有效，短時間就能降低體溫至正常。目前Deoxycycline 更被認為一、兩個劑量就足以治好疾病，但過早的治療再發生本病的可能性仍高，足見某些免疫力的加強更重要於藥物的單獨投入。

V 未來展望：

中胚層細胞組織培養，將取代傳統動物的接種和長時間的觀察。另外恙蟲組織(如卵巢)的培養更可以突破恙蟲研究工作的瓶頸，尤其在疫苗上更可能有大發現。目前N. A. M. R. U. *2 A. T. C. 節肢動物一實驗組織培養室正密切觀察在蚊子細胞內繁殖的日本腦炎病毒和瘧原蟲。希望有一天能夠保持病原性而失去其可怕的致命性。從這些看來恙蟲熱疫苗的完成是拭目可待的。

後記：本文是作者謹於1976年7月14日至8月31日在N. A. M. R. U. -2 研究中心所做的觀察和記錄，承立克次小體實驗室何兆美博士及羅瓊華小姐熱心的指正不勝感激，希望本文使您對本國這一風土疾病的瞭解有所助益！