

職業因素罹患恙蟲病之認定參考指引

行政院農業委員會

中華民國 110 年 9 月

【本參考指引由行政院農業委員會委託盧易呈醫師主筆】

一、導論

恙蟲病 (tsutsugamushi disease)又名叢林斑疹傷寒 (scrub typhus)。其致病主要為被帶有恙蟲病立克次體 (*Orientia tsutsugamushi*)的恙蟎幼蟲叮咬而感染的急性熱病 [1-3]。一般而言，老鼠是恙蟲最常見的宿主。是由恙蟲病立克次體引起的自然疫源性疾病。臨床特徵為突然發生的持續高燒、叮咬處有無痛性焦痂(eschar)、淋巴結腫大及皮疹[4]。國外最早係日本人於 1810 年首先描述本病，1927 年日本學者緒方規雄等用病人血液注射家兔睪丸內，經 5~6 次傳代，陰囊紅腫，取其塗片染色發現立克次體，命名為東方立克次體 (*Rickettsia orientalis*)。1931 年定名為恙蟲病立克次體 (*Rickettsia tsutsugamushi*)。發生於中亞、東亞及東南亞地區；從西伯利亞東南部及日本北部至澳洲東北部，西至巴基斯坦，高度可至海平面 10,000 英尺之喜馬拉雅山上[5]。人常由立克次體、蟲媒和適當嚙齒類動物共同存在之流行小島(typhus island)遭致感染。人的感染機會和職業以及在感染地區的活動有關。易感受者(如軍隊)進入地方性流行區域時，約有 20-50%的人會在數週至數月內發病[6]。台灣全境皆有病例，2016 年以澎湖縣、金門縣、高雄市、台東縣、花蓮縣的病例數較多[7]。本病是現代戰爭中常見傳染病。第二次世界大戰期間，在東南亞地區作戰軍隊中多次發生本病流行，發病人數達 2 萬人以上。

恙蟲病立克次體呈雙球或短桿狀，多成對排列，大小不等，約 0.2-0.5 μm x 0.3-1.5 μm ，寄生於細胞質內。恙蟲病立克次體基因組 kb 數相當於大腸桿菌基因組的 54%，即約 2200kb，DNA 的 G+C 含量為 35%[8]。用姬姆薩染色顯微鏡觀察，所寄生的細胞核呈紫紅色，細胞質為淡藍色，立克次體為紫紅色靠近細胞核旁，成堆排列。患者的血液等標本接種在雞胚卵黃囊，Hela 細胞中均可分離出病原體。小白鼠對其很敏感，常用來做病原分離。恙蟲病立克次體抗原基因 Sta56 和 Sta58 所編碼的蛋白，是恙蟲病立克次體中含量最豐富的蛋白，也是受感染動物和人最易識別的抗原。Sta56 是外膜蛋白，既有種特異性抗原又有株特異性抗原決定簇；Sta58 是一保守蛋白，是潛在保護性抗原，不同株間抗原性極為相似，因不同地區、不同株間的抗原性與毒力均

有差異，故病情及死亡率的差異也較大。恙蟲病立克次體另具有與變形桿菌 OXk 共同抗原成分的耐熱多糖抗原，臨床上常用變形桿菌 OXk 為抗原作凝集試驗協助診斷。但與 OX2、OX19 不發生凝集反應。病原體耐寒不耐熱，低溫可長期保存，-20°C 能存活 5 週，加熱 56°C 10 分鐘即被殺死；對一般消毒劑極為敏感。

(一) 傳染途徑

恙蟎幼蟲是本病傳播媒介。目前全世界有紀錄之恙蟎種類約 3000 多種，但能傳播人類恙蟲病的恙蟎，以 *Leptotrombidium* 屬之 *Leptotrombidium* 亞屬最重要。台灣現存恙蟎種類 38 種[9]，以 *Leptotrombidium deliense* 為主[10]。其生活史包括卵、幼蟲、若蛹、若蟲、成蛹和成蟲。僅幼蟲營寄生生活需吸吮動物的體液，其餘發育階段皆為自營生活。由於幼蟲一生僅叮咬動物或人 1 次，所以由感染鼠類獲得立克次體的恙蟎幼蟲，在當代無傳播機會，經若蛹、若蟲、成蛹、發育為成蟲產卵。立克次體經卵傳至下一代(第二代)幼蟲，當第二代幼蟲叮刺動物或人時，立克次體隨唾液傳入新的宿主，故稱為隔代傳播。而人類受感染之後，並不會直接傳染給人類。

(二) 人群易感性

人群對本病均易感，但病人以青壯年居多[11][12]。部隊由於經常野外軍事訓練，所以也是易感染對象。感染後免疫期僅持續數月，最長達 10 個月，且只能獲得對同株病原體的免疫力，故可再次感染不同株而發病[13]。

(三) 流行特徵

由於鼠類及恙蟲的滋生、繁殖受氣候與地理因素影響較大，本病流行有明顯季節性與嚴格地區性[14]。中國北方 10、11 月份為好發季節，中國南方則以 6~8 月份為流行高峰，11 月份明顯減少，而臺灣、海南、雲南因氣候溫暖，全年均可發病。

(四) 發病機制與病理變化

受感染的恙蟎幼蟲叮咬人體後，病原體先在局部繁殖，然後直接或經淋巴系

統入血，在小血管內皮細胞及吞噬細胞內生長繁殖，不斷釋放立克次體及毒素，引起立克次體血症和毒血症，立克次體死亡後釋放的毒素是致病的主要因素。本病的基本病變與斑疹傷寒相似，為彌漫性小血管炎和小血管周圍炎、小血管擴張充血、內皮細胞腫脹、增生、血管周圍單核細胞、淋巴細胞和漿細胞浸潤。皮疹由立克次體在真皮小血管內皮細胞增殖，引起內皮細胞腫脹、血栓形成、血管炎性滲出及浸潤所致。幼蟲叮咬的區域，因毒素損害，小血管形成栓塞，出現丘疹、水泡、壞死出血後形成焦痂，痂脫即成潰瘍。全身表淺淋巴結腫大，尤以焦痂附近的淋巴結最為明顯。體腔如胸腔、心包、腹腔可見草黃色漿液纖維蛋白性滲出液，內臟普遍充血，肝脾可因網狀內皮細胞增生而腫大[5]，心臟可呈局部或瀰漫性心肌炎；肺臟可有出血性肺炎或繼發性支氣管肺炎；腦可發生腦膜炎[15-16]；腎臟可呈廣泛急性炎症變化；胃腸道常廣泛充血。

二、具潛在暴露的職業[17-24]

限因職務性質所需，在恙蟲病流行區域於田地、草叢、樹林等地，從事：

- (一) 農業工作者。(二) 採茶工作者。(三) 畜牧業工作者。(四) 林業工作者。
- (五) 環保清潔工作者。(六) 軍人。

三、醫學評估與鑑別診斷

(一) 臨床症狀

特徵為在螫口處形成特有的無痛性洞穿式潰瘍性焦痂，潛伏期為 6~21 天，發高燒(39°C 以上甚至 40.5°C)，若未治療高燒可持續約 14 天。局部淋巴腺發炎腫大。自發病日起 4~5 天開始，軀幹先出現紅疹繼而擴至四肢及臉，約第 9~10 天會消退。常伴有頭痛、出汗、結膜充血，嚴重者有昏迷、心臟衰竭、休克等症狀。本病的死亡率依地區、立克次體株、感染史與治療與否有關，有 1-60%之差異，但若經正確診斷與適當用藥則死亡率可低於 1%。

(二) 實驗室診斷[25]

1.臨床上懷疑感染恙蟲病的病人，應採集急性期(發病 14 天內)與恢復期(發病後 15~40 天)之檢體，送至疾病管制署研究檢驗中心，採檢項目見下表。

2.符合下列檢驗結果之任一項者，定義為檢驗結果陽性：

- (1) 臨床檢體(血液或皮膚傷口(焦痂))分離並鑑定出恙蟲病立克次體(*Orientia tsutsugamushi*)。
- (2) 臨床檢體分子生物學核酸檢測陽性。
- (3) 以間接免疫螢光抗體法(Indirect Immunofluorescence Assay, IFA)檢測急性期(或初次採檢)血清，IgM 抗體力價達 1:80 以上且 IgG 抗體力價達 1:320 以上。
- (4) 以間接免疫螢光染色法，檢測配對(急性期及恢復期)血清，恙蟲病立克次體特異性 IgG 抗體力價達 4 倍以上上升。

恙蟲病的檢驗以間接免疫螢光抗體法為主，其使用之立克次體國際標準株為 Gilliam、Karp、Kato，但除此三株外，亞洲各國尚有許多地方株，這些地方株基本上與國際標準株有抗原上的不同而造成抗體反應的不同，以傳統的間接免疫螢光抗體法檢測可能會有遺漏。前預防醫學研究所病毒組自恙蟲病患者分離出 71 株病原體，以 nested-PCR/RFLP 發現有 34 株類似 Kuroki 型，7 株類似 Karp 型及 2 株類似 Gilliam 型，另有 28 株皆與國際標準株不同，可能為本土變異株[26]。而我國疾病管制署常規檢測之抗原型即為 Gilliam、Karp 及 Kato 三種血清型，因此其他血清型就有出現偽陰性的可能。

(三) 鑑別診斷：不可因未發現焦痂病灶便排除恙蟲病之可能。

1. 傷寒 (Typhoid fever)
2. 斑疹傷寒 (Murine typhus)
3. 登革熱 (Dengue fever)
4. 鈎端螺旋體病 (Leptospirosis)
5. 炭疽病 (Anthrax)

6. Q 熱 (Q fever)

四、流行病學證據

恙蟲病廣泛分布於亞洲。巴基斯坦、中國大陸、香港、日本、東南亞、澳洲等地，全年都有地方性的病例。據估計，每年東南亞的病例數超過一百萬例[27]。中國在 2006 到 2012 年間的 27,391 個確診案例中，農民約佔 67.6%，年齡層以 40~60 歲為主，好發季節為 7~11 月[17]。韓國在 2001 到 2013 年間的 70,914 個確診案例中，農民所占比例最高，年齡層以 50~79 歲為主，好發季節為 10~11 月，農村地區盛行率較城市高[28]。

近幾年來，台灣每年平均有 460 多例的本土確定病例。2016 年病例數以澎湖縣(77 例)最多，其次依序為金門縣(66 例)、高雄市(59 例)、台東縣(57 例)、花蓮縣(56 例) [7]。各縣市之每年全人口盛行率，超過十萬分之一者，依次是：連江縣、金門縣、澎湖縣、花蓮縣、台東縣、南投縣、高雄市、宜蘭縣、高雄縣、屏東縣、新竹市、台中市、台北市。每年個案數由 4 月份開始增加，於暑假達到高峰[29]。依 2001 至 2012 年臺灣花東地區恙蟲病流行病學特性分析，病例之年齡多集中在 40 至 59 歲之間。花東除 75% 為農林用地外，確診之中老年者其職業別多為無業(39.1%)與農林漁牧業(24%)[20]，與相關文獻提及恙蟲病感染人類的機率，與其在感染地區從事之職業與活動有關[30]相互呼應。

恙蟲病的感染可能導致急性呼吸窘迫症候群(ARDS)，早在 1999 年便有金門 70 歲農夫感染恙蟲病後送至高雄長庚紀念醫院，治療過程中發生急性呼吸窘迫症候群(ARDS)的病歷報告[31]。2014 年印度也有兩例務農人是因感染恙蟲病導致急性呼吸窘迫症候群(ARDS)與多重器官衰竭的病例報告[32]。上述病例的共通點除了表達恙蟲病的感染可能導致肺部的重症變化外，也顯示出農夫此一職業項目為感染恙蟲病的主要族群之一。2009 年有研究指出金門縣恙蟲病流行之男性職業分布情形，以軍人佔 65%，再者以無職業及農夫為主，顯示職業類別因素為恙蟲病重要的流行病學特徵之一[33]。

2017 年有研究針對南韓與日本之農業活動與恙蟲病發生率的差異進行探討，報告

指出日本的農人較南韓的農人有更高的除草頻率，女性農人較男性農人有更高的除草頻率，全工時農人較部分工時農人有更高的除草頻率。而有效的除草可減少農人進行農業活動時接觸到雜草的機會，更可觀察到因此而降低了恙蟲病的發生[34]，為我們提供農業防治恙蟲病在作業環境方面可進行的改善措施。2019 年 Nature Communications 的一篇統合性研究論文探討東南亞農業地區相關的感染性疾病，其中提到鉤蟲感染的勝算比為 2.42 (OR 2.42, CI 1.56 - 3.75)，瘧疾感染的勝算比為 2.00 (OR 2.00, CI 1.46 - 2.73)，恙蟲病感染的勝算比為 2.37 (OR 2.37, CI 1.41 - 3.96) [35]，由此可見農業地區的工作與生活確實在統計上會有意義地增加恙蟲病的感染風險。

五、暴露證據收集方法：

- (一)是否來自恙蟲病流行地區。
- (二)是否有暴露恙蟲病流行地區的工作史。
- (三)詳細記載在發病前一個月曾經停留的工作區域及內容。(四)工作場域是否有恙蟲病感染通報資料。

六、結論

恙蟲病為被帶有恙蟲病立克次體的恙蟎幼蟲叮咬而感染，潛伏期為 6~21 天，特徵為在螫口處形成特有的無痛性洞穿式潰瘍性焦痂，但不可因未發現焦痂病灶便排除恙蟲病之可能。台灣全年皆有病例，流行季節於 4 至 5 月時病例數快速增加，於 6 至 7 月達高峰期；台灣全境皆有案例，2016 年以澎湖縣、金門縣、高雄市、台東縣、花蓮縣的病例數較多[7]。

於恙蟲病流行地區進行野外作業的人員，有可能會發生職業性恙蟲病，其診斷基準如下：

(一)主要基準

1. 流行季節，發病前一個月內在流行地區有野外作業史。
2. 臨床上有發燒、焦痂、潰瘍、局部淋巴結腫大、皮疹及肝脾腫大等符合恙

蟲病之症狀。

3. 實驗室診斷符合下列結果任一項：

- (1) 臨床檢體(血液或皮膚傷口(焦痂))分離並鑑定出恙蟲病立克次體。
- (2) 臨床檢體分子生物學核酸檢測陽性。
- (3) 以間接免疫螢光抗體法檢測急性期(或初次採檢)血清，IgM 抗體力價達 1：80 以上且 IgG 抗體力價達 1：320 以上。
- (4) 以間接免疫螢光染色法，檢測配對(急性期及恢復期)血清，恙蟲病立克次體特異性 IgG 抗體力價達 4 倍以上上升。

4. 合理排除其他病因。

(二)輔助基準

同一工作環境的其他同事經證實感染恙蟲病。

七、參考文獻

- [1] Tsay RW, Chang FY. Serious complications in scrub typhus. *Chung Hua Min Kuo Wei Sheng Wu Chi Mien I Hsueh Tsa Chih*. 1998; 31:240-4.
- [2] Tamura A, Ohashi N, Koyama y, Fukuhara M, Kawamori F, Otsuru M, Wu PF, Lin SY. Characterization of *Orientia tsutsugamushi* isolated in Taiwan by immunofluorescence and restriction fragment length polymorphism analyses. *FEMS Microbiol Lett*. 1997; 150:225-31.
- [3] Chen HL, Shieh GJ, Chen HY, Horng CB. Isolation of *Rickettsia tsutsugamushi* from the blood samples of patients in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 1995; 94 Suppl 2:S112-9.
- [4] Ueda S, Yumisashi T, Yoshida K, Maeda T, Karasuno T, Teshima H, Hiraoka A, Nakamura H, Masaoka T. A case of *Tsutsugamushi* disease as an imported infection. *Kansenshogaku Zasshi*. 1997; 71:464-7.
- [5] Lee ML, Lin MT. Scrub typhus--one case report. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)*. 1989; 44:274-8.
- [6] Olson JG, Bourgeois AL, Fang RC. Population indices of chiggers (*Leptotrombidium deliense*) and incidence of scrub typhus in Chinese military personnel, Pescadores Islands of Taiwan, 1976-77. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1982; 76:85-8.
- [7] 傳染病統計資料查詢系統：全國恙蟲病本土病例地理分布(2016年01週 - 2016年52週)。取自：http://nidss.cdc.gov.tw/ch/NIDSS_DiseaseMap.aspx?dc=1&dt=4&disease=0812。
- [8] Shieh GJ, Chen HL, Chen HY, Wang GR, Horng CB. ELISA-based colorimetric detection of *Rickettsia tsutsugamushi* DNA from patient sera by nested polymerase chain reaction. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1996; 27:139-44.
- [9] 鍾珞璿、吳文哲、王錫杰：台灣恙蟎誌。衛生福利部疾病管制署，2015；1。
- [10] 潘銘正、姜秀子、賴重旭, et al.. 第四十四章- 恙蟲病(Scrub Typhus). In: 人畜共通傳染病臨床指引, 2nd edition. 台北市：行政院衛生署疾病管制局，2009:192-4。
- [11] Chen HL, Chen HY, Horng CB. Surveillance of scrub typhus in Taiwan. *Chung Hua Min Kuo Wei Sheng Wu Chi Mien I Hsueh Tsa Chih*. 1993; 26:166-70.
- [12] Tsui MS, Fang RC, Su YM, Li YT, Lin HM, Sun LS, Tu FC. Scrub typhus and pregnancy: a case report and literature review. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)*. 1992; 49:61-3.
- [13] Shirai A, Coolbaugh JC, Gan E, Chan TC, Huxsoll DL, Groves MG. Serologic analysis of scrub typhus isolates from the Pescadores and Philippine Islands. *Jpn J Med Sci Biol*. 1982; 35:255-9.

- [14] Olson JG, Scheer EJ. Correlation of scrub typhus incidence with temperature in the Pescadores Islands of Taiwan. *Ann Trop Med Parasitol.* 1978; 72:195-6.
- [15] Fang CT, Ferng WF, Hwang JJ, Yu CJ, Chen YC, Wang MH, Chang SC, Hsieh WC. Life-threatening scrub typhus with meningoencephalitis and acute respiratory distress syndrome. *J Formos Med Assoc.* 1997; 96:213-6.
- [16] War CL, Yang KD, Cher SN, Chu ML. Neonatal scrub typhus: a case report. *Pediatrics.* 1992; 89:965-8.
- [17] Zhang WY, Wang LY, Ding F, et al. Scrub typhus in mainland China, 2006-2012: the need for targeted public health interventions. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7:e2493.
- [18] Sandra AK, Analisa VH, Justin JG. Chapter 199 - The Rickettsioses, Ehrlichioses, and Anaplasmoses. In: Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8th edition. 2012.
- [19] Sunja K, Jin SK, Hagiung L. Epidemiological Characteristics of Scrub Typhus in Korea, 2009. *Public Health Res Perspect* 2010; 1, 55-60.
- [20] 劉明經、李美珠、蘇怡鳳等：臺灣花東地區恙蟲病流行病學特性分析。疫情報導 2014；30：316 - 21。
- [21] Dinesh K, D.J. R, Sanjana G. Epidemiology of Scrub Typhus. *JK SCIENCE* Vol. 12 No. 2, April-June 2010
- [22] Olson JG, Bourgeois AL. Changing risk of scrub typhus in relation to socioeconomic development in the Pescadores islands of Taiwan. *Am J Epidemiol.* 1979; 109:236-43.
- [23] Bourgeois AL, Olson JG, Ho CM, Fang RC, Van Peenen PF. Epidemiological and serological study of scrub typhus among Chinese military in the Pescadores islands of Taiwan. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1977; 71:338-42.
- [24] Olson JG, Bourgeois AL. Rickettsia tsutsugamushi infection and scrub typhus incidence among Chinese military personnel in the Pescadores Islands. *Am J Epidemiol.* 1977; 106:172-5.
- [25] 疾病管制署：恙蟲病病例定義暨防疫檢體採檢送驗事項。2017年4月修訂。
- [26] 王錫杰、舒佩芸：游離恙蟲的採集與分離恙蟲病立克次體方法的建立。行政院衛生署疾病管制局 96 年度自行研究計畫（計畫編號：DOH96-DC-2020）。
- [27] Taylor AJ, Paris DH, Newton PN. A Systematic Review of Mortality from Untreated Scrub Typhus (*Orientia tsutsugamushi*). *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9:e0003971.
- [28] Hyeong WLee, Pyo YC, Sung UM. Current situation of scrub typhus in South Korea from 2001–2013. Lee et al. *Parasites & Vectors* 2015; 8:238
- [29] 蔡懷德、陳如欣：認識恙蟲病。衛服部疾管署台大醫院旅遊醫學教育訓練中心。2016年1月修訂。
- [30] 王錫杰：恙蟲幼蟎之生態研究與利用數學模式瞭解並預測氣候對於恙蟲病病例之影響。行政院衛生署疾病管制局 96-97 年度科技研究發展計畫（計畫編號：

DOH96-DC-2019)。

[31] 王金洲、賴永發、王瑞隆。Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Caused by Scrub Typhus—A Case Report。胸腔醫學 14:2 1999.06[民 88.06]。

[32] Amrish Saxena, Benjamine Khiangte, Iadarilang Tiewsoh. Scrub Typhus Complicated by Acute Respiratory Distress Syndrome and Multiorgan Failure; an Unrecognized Alarming Entity in Central India: A Report of Two Cases. J Family Med Prim Care. 2014 Jan-Mar; 3(1): 80–83.

[33] 許珊瑋、李亭林。金門縣恙蟲病流行之探討。國立高雄大學高階經營管理碩士(EMBA)在職專班碩士論文。中華民國九十八年七月(2009 July)。

[34] Chang-Jin Ma, Gyung-Jae Oh, Gong-Unn Kang, Jeong Mi Lee, Da-Un Lee, Hae-Sung Nam, So Yeon Ryu, Young-Hoon Lee. Differences in agricultural activities related to incidence of scrub typhus between Korea and Japan. Epidemiol Health 2017;39:e2017051.

[35] Hiral A. Shah, Paul Huxley, Jocelyn Elmes, Kris A. Murray. Agricultural land-uses consistently exacerbate infectious disease risks in Southeast Asia. NATURE COMMUNICATIONS. (2019) 10:4299.