

## 短期旅遊的瘧疾預防

鄧庶杭<sup>1</sup> 溫倩茹<sup>1</sup> 陳鵬升<sup>2</sup>

### 前言

自1965年起，台灣已被聯合國世界衛生組織(WHO)正式列為瘧疾的根除地區。然而世界上仍有40%人口居於瘧疾的流行地區，主要在非洲，中南美洲，東南亞及西太平洋等地。近年來，出國旅遊、留學、商務往來日益增多，民眾對於旅遊醫學也十分重視，因此短期旅遊的瘧疾預防成為臨床工作的常見課題。

「短期旅遊」定義為三週之內的旅遊，本文將針對進入瘧疾疫區的短期旅遊，其旅程評估及預防藥物的選擇作敘述。以期能對瘧疾的防治做好第一線的把關，並使醫師熟悉短期旅遊的瘧疾預防原則。

### 流行病學

造成人類瘧疾的瘧原蟲主要有四種：1. 惡性瘧原蟲 (*Plasmodium falciparum*) 2. 間日瘧原蟲 (*P. vivax*) 3. 卵形瘧原蟲 (*P. ovale*) 4. 三日瘧原蟲 (*P.*

*malariae*)。其中又以間日瘧原蟲及惡性瘧原蟲為人類瘧疾的常見病原，卵形瘧原蟲及三日瘧原蟲相對較少。造成瘧疾重症的大多為惡性瘧原蟲，死亡率超過10%，其餘三種則較少造成死亡。瘧疾的潛伏期，惡性瘧約6~25天（平均11天），間日瘧約8~27天（平均14天）、卵形瘧約8~30天（平均15天），三日瘧約18~40天（平均28天），其中間日瘧和卵形瘧因能以隱伏體(Hypnozoite)的形式存在肝臟中，可能造成數月或甚至數年後的復發。

### 瘧疾流行地區

瘧疾的流行地區，主要分佈在撒哈拉沙漠以南、中南美洲、印度、東南亞、及西太平洋等地。其中絕大多數地區的瘧疾都已對Chloroquine產生抗藥性，僅墨西哥、中美洲、加勒比海、東亞、中東等少數地區仍有Chloroquine敏感性的瘧疾。而東南亞等少數地區更出現Mefloquine的抗藥性瘧疾。

詳細針對每個城市的瘧疾風險及抗藥性流行資料，可在美國CDC的網站上查到。<http://cdc-malaria.ncsa.uiuc.edu/cdc-malaria/Default.aspx>

1 署立桃園醫院家庭醫學科住院醫師

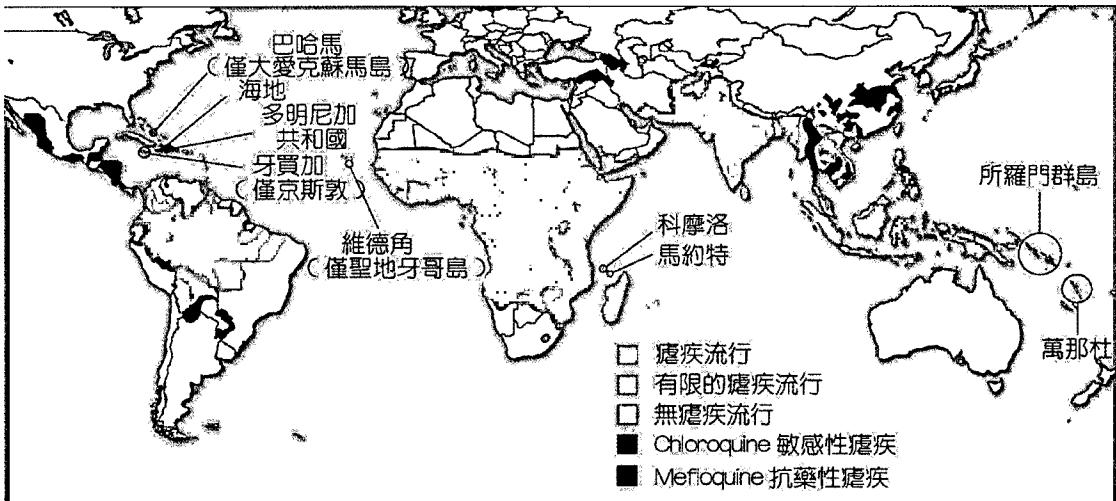
2 署立桃園醫院家庭醫學科主任

關鍵詞：Malaria, Plasmodium, Hypnozoite, Short-term travel





圖一 瘧疾的世界分佈



資料來源：參考資料1

### 旅程評估

當民眾即將前往瘧疾盛行地區而前來諮詢時，醫師即可根據其旅遊的路線給予進一步詳細的評估與旅遊諮詢。

詳實的瘧疾風險評估，不應只是根據「洲」或是「國家」的盛行率做粗略的認定，舉例來說，在圖一我們可以看見大半個非洲都是盛行地區，然而瘧疾的分佈是星狀散佈的，如圖二所示，並非整個北緯20度至南緯20度之間的非洲都屬瘧疾盛行地區。事實上，瘧蚊一生的飛行距離僅有約1公里，因此即使在地圖上看見距離高盛行地區很近的地方，仍然有可能並不具瘧疾的風險。

一般而言，瘧疾的盛行地區在樹高林密的鄉村，城市及濱海地區則較不具風險性。詳細的旅程風險評估需以較精細的地圖為基礎，若是醫師對當地的地理環境

不熟悉，可上網站查詢。如美國CDC的網站中有時常更新的瘧疾盛行資料(<http://cdc-malaria.ncsa.uiuc.edu/cdc-malaria/Default.aspx>)。可提供醫師針對各別城市作瘧疾風險及抗藥性資料的查詢。

瘧蚊的活動，在日落至日出之間的夜晚。因此詳細的旅程計畫詢問是重要的。例如旅行者計畫於白天至瘧蚊出沒的風景區遊玩，但於日落前會回到無瘧疾流行的都市，則並不具風險性。

瘧疾預防用藥的開始及結束時間，並非以整個旅程的時間為考量，而應以真正進入瘧疾流行區域的時間為考量。

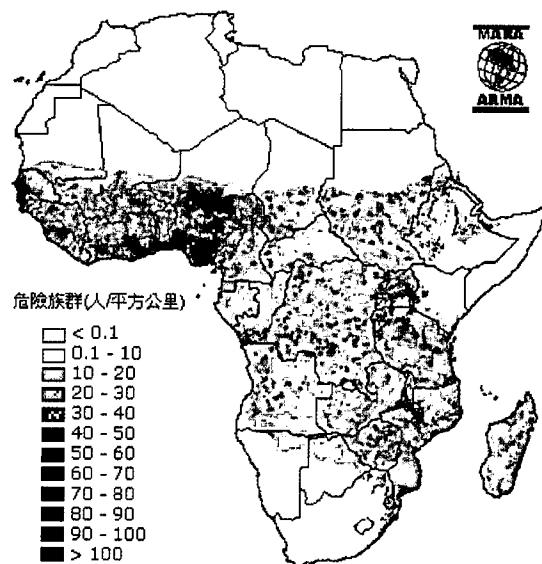
### 非藥物的瘧疾防治

除了預防性藥物以外，生活行為上的瘧疾預防亦十分重要。包含穿著長袖上衣、長褲、包鞋。沒有衣物覆蓋的部





圖二 非洲的瘧疾分佈



資料來源：參考資料5

份，應使用含有N, N-diethyl-3-methylbenzamide (DEET)的防蚊液。夜晚睡覺時則應待在冷氣室中，或使用蚊帳。

DEET防蚊液應於每4~6小時使用於皮膚上。市售防蚊液約含30~50%DEET。使用含有20%DEET的防蚊液對孕婦是安全的，但應以更高的頻率使用。一般也認為，含有30%以下DEET的防蚊液對兒童是安全的。

### 瘧疾預防用藥的選擇

目前的第一線瘧疾預防性用藥主要針對較致命的惡性瘧，包含Chloroquine, Mefloquine, Doxycycline, Atovaquone-proguanil (Malarone)，對其他三種瘧原蟲亦有效果，但無法防治「復發性瘧疾」。

關於這四種藥物的使用方式及禁忌

症，如表一。

這四種藥物均無法作用於P. vivax和P. ovale所特有的隱伏體形式。Primaquine是目前唯一可作用於隱伏體的藥物。目前一般使用Primaquine的用法為：在長時間或密集地接觸復發性瘧疾(即P. vivax或P. ovale)流行區的瘧蚊之後，開始投予14天的藥物，稱為presumptive antirelapse therapy。但因復發性瘧疾流行區較難確實評估，又因加入Primaquine使得預防性用藥變得複雜，使得presumptive antirelapse therapy較少被實行，除非旅行者有明顯且長時間的瘧蚊接觸。

除了presumptive antirelapse therapy之外，primaquine也被嘗試直接作為瘧疾的預防性用藥，其好處是當接觸復發性瘧疾後，不需再使用presumptive antirelapse therapy。目前primaquine為第二線的瘧疾預防用藥。因Primaquine會造成蠶豆症病人的溶血反應，須於用藥前先行G6PD測試，因此primaquine仍未被廣泛地當作瘧疾預防用藥。

關於primaquine的使用方法及禁忌症，如表二所示。

預防性瘧疾用藥無法100%預防瘧疾，因此若出現瘧疾症狀，仍需儘速就醫。

### 孕婦及孩童的瘧疾預防用藥

#### (1) 孕婦：

瘧疾的感染在孕婦更為嚴重，容易





表一 瘧疾預防的第一線用藥

<b>Chloroquine-sensitive areas</b>		
Chloroquine (300mg base)	口服兩粒，每週一次，出發前一週開始服用 離開疫區後繼續服用4週	主要禁忌：對chloroquine過敏者、癲癇及乾癬病史者 常見副作用：噁心、嘔吐、頭痛、眩暈、視力模糊、乾癬症狀惡化
<b>Chloroquine-resistant areas</b>		
Mefloquine (250mg salt)	每週口服一粒，出發前1~2週開始服用，離開疫區後繼續服用4週	禁忌：對mefloquine過敏、癲癇、懷孕期前三個月、體重小於5公斤的孩童以及情緒性疾病病史者 輕微的副作用：噁心、嘔吐、頭痛、腹痛、腹瀉、食慾不良、頭暈、睡眠障礙(失眠、嗜睡、多夢) 嚴重的副作用：抽筋、重度憂鬱、暴躁
<b>Chloroquine or Mefloquine resistant areas</b>		
Doxycycline (100mg)	每天口服一粒，出發前1~2天開始服用，離開疫區之後繼續服用4週	禁忌：對doxycycline過敏者、肝功能不全者、懷孕婦女以及8歲以下孩童 副作用：使皮膚感光性增加而容易曬傷、增加陰道念珠菌的感染機率
Malarone (Atovaquone 250mg/ Proguanil 100mg)	每天1粒，出發前1~2天開始服用，離開疫區之後再服用7天 (目前疾管局正準備專案進口這個藥品)	安全性高且效果好，不過價格昂貴

資料來源：參考資料3

造成不良的預後。而瘧疾的預防性用藥並無法100%預防瘧疾，因此WHO建議孕婦不要到瘧疾疫區旅遊。對於已做好計畫而無法接受建議的孕婦，因Doxycycline及Malarone皆不適用於孕婦，此時Mefloquine為前往chloroquine抗藥性地區的唯一選擇，但因Mefloquine對懷孕期前三個月的安全性仍然資料有限，故應建議孕婦在懷孕三個月之後再前往。

## (2)孩童：

小於8歲的孩童，為使用Doxycycline的禁忌。Atovaquone-proguanil建議在11公斤以上孩童使用。Mefloquine建議在5公斤以上的孩童使用，但因沒有其他的藥物可使用，故美國疾管局仍建議5公斤以

下孩童作藥物許可適應症以外之使用方式 (off-label use)。

## 瘧原蟲的生活史

瘧原蟲的生活史，與瘧疾的潛伏期、預防用藥的選擇、及預防用藥的時間有密切的關連。

(1) 肝臟期 (Hepatic stage)：瘧原蟲首先進入肝臟，形成分裂體 (Schizont)，分裂體為所有瘧原蟲都具有的形式。但間日瘧及卵形瘧還會形成隱伏體。

分裂體在肝臟中繁殖，約需數天至十幾天，造成瘧疾的潛伏期。而隱伏體則可能潛伏數月甚至數年，造成復發性瘧疾。



## 表二 Primaquine的用法

Areas with P. vivax or P. ovale, with or without P. falciparum		
Primaquine (15mg base)	Presumptive antirelapse therapy：口服兩粒，每天一次，從接觸後開始共服用14天 第二線瘧疾預防用藥：口服兩粒，每天一次，進入疫區前一天開始服用，離開疫區後繼續服用7天	禁忌：蠶豆症患者 注意事項：1. 於用藥前需先行G6PD測試，以排除蠶豆症患者。2. 需與食物一同服用以避免腸胃刺激。

資料來源：參考資料1

(2) 血液期 (Blood stage)：肝細胞破裂放出裂殖體(merozoite)進入血液，而開始血液期，瘧原蟲進入血液期才會造成臨床症狀。

瘧原蟲的生活史與用藥選擇的關連：

- 只有primaquine可作用於隱伏體，因此其他藥物無法預防間日瘧和卵形瘧所造成的復發性瘧疾。
- primaquine亦可作用於分裂體，因此亦可單一使用Primaquine作為預防性瘧疾用藥。

瘧原蟲的生活史與用藥時間長短的關連：

- Atovaquone-proguanil和primaquine可直接作用於肝臟的分裂體，因此離開疫區後只需再使用7天。
- Doxycycline, Mefloquine及Chloroquine則只能作用於血液期，因此離開疫區後需使用4週，直到瘧原蟲進入血液期並被殺滅。

## 案例討論

以下列舉一個出自NEJM 2008年8月文章中的案例說明瘧疾預防性用藥的使用方式：

一個家庭計畫到非洲旅遊，他們的旅遊路線包含待在南非的開普敦三天、克魯格國家公園三天，尚比亞的維多利亞瀑布三天。他們的成員包括31歲的爸爸，最近剛停止使用抗憂鬱症的藥物fluoxetine；29歲的媽媽，懷孕15週；及他們的7歲健康男孩。

首先需查詢詳細的地圖資訊，開普敦並不是瘧疾疫區，克魯格國家公園及維多利亞瀑布則屬於疫區，但皆不屬於Mefloquine抗藥性疫區。

爸爸：因有憂鬱症病史，不適合使用Mefloquine，適合的用藥有Atovaquone-proguanil或Doxycycline。於待在開普敦的第二天開始服藥。

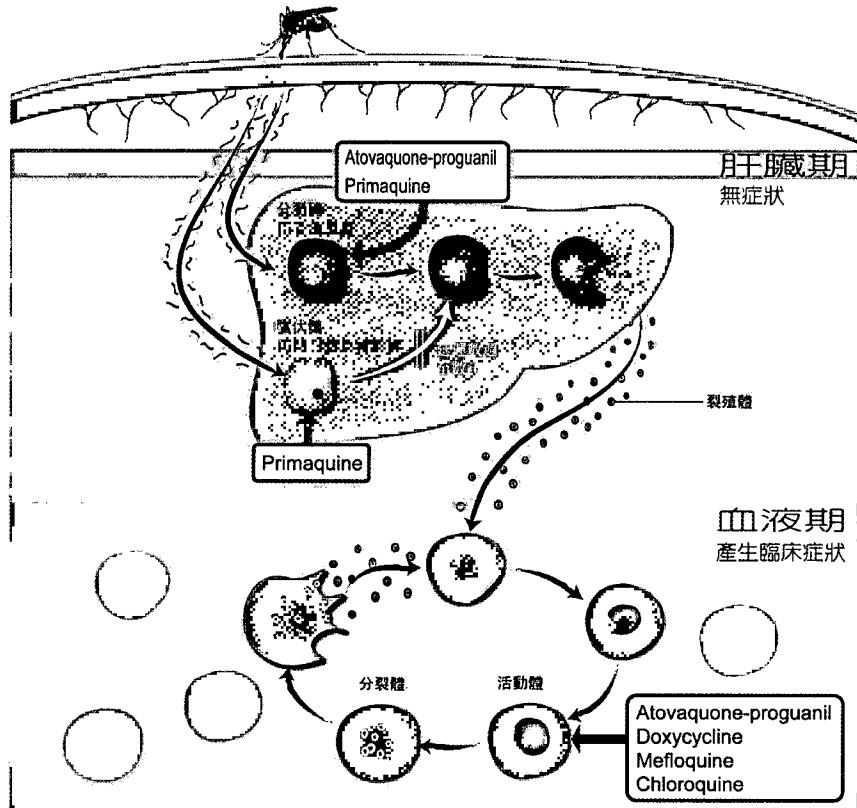
媽媽：孕婦只可使用Mefloquine，應於出發前3週或1~2週前開始服藥。並需使用20%DEET。

男孩：男孩 < 8 歲，不可使用Doxycycline，適合使用的藥有Mefloquine或Atovaquone-proguanil。於待在開普敦的第二天開始服藥。





圖三 瘧疾原蟲生活史與藥物作用目標



資料來源：參考資料1

## 結論

短期旅遊的瘧疾預防諮詢，在出發前的一個月最為理想，如此才有足夠的時間開始用藥，並在發生藥物副作用時，有足夠的時間更換藥物。非藥物的瘧疾預防十分重要，醫師應對旅行者做好衛教。瘧疾預防用藥的選擇，需考慮瘧疾抗藥性的流行地區及旅遊路線，藥物的禁忌症、副作用，並考慮到孕婦及孩童，同時向旅行者說明預防性用藥並不能百分之百預防瘧疾。

## 參考資料

1. Freedman DO: Malaria Prevention in Short-Term Travelers. *N Engl J Med* 2008;359:603-12.
2. 陳威志、陳鏡任、楊士恒：瘧疾的病例報告與討論。基層醫學 2008；23：193-202。
3. 陳燕婉、陳如欣、楊效偉等：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. Malaria risk map application. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2008. (Accessed July 14, 2008, at [http://www.cdc.gov/malaria/risk\\_map/](http://www.cdc.gov/malaria/risk_map/).)
5. World health organism regional office for Africa. (Accessed at <http://www.afro.who.int/malaria/>.)

