

密克罗尼西亚联邦楚克州急性发热暴发疫情调查

Damian Hoy^a, Yoster Yichiro^b, Kasian Otoko^b, Helden Heldart^b, Andita Meyshine^b, Prisca Assito^b, Moses Pretrick^c, Yvan Soares^a, Thane Hancock^d, Mark Durand^e和Adam Roth^a

通讯作者: Damian Hoy (e-mail: damehoy@yahoo.com.au)。

目的: 2012年9月, 密克罗尼西亚联邦楚克州急性发热疾病 (AFI) 发病数突然升高。与此同时, 密克罗尼西亚联邦其他3个州中的2个州正在暴发登革热疫情, 因此怀疑AFI病例感染了登革病毒。然而截至10月底, 39例病例中仅确诊1例登革热。为明确暴发原因, 开展了暴发调查。

方法: 创建病例列表, 对病例的时间、地区、人群分布以及临床特征进行描述分析。将病例报告的临床症状与已知疾病的临床症状相比较, 并开展实验室检测。

结果: 168例疑似病例中, 62%年龄小于20岁, 60%为男性。病例的临床症状并非典型的登革热症状, 而与呼吸道疾病更为类似。鼻咽拭子检测发现流感病毒阳性。此后采取了公共卫生控制措施, AFI病例报告水平回归常态。

讨论: 对急性发热病例 (AFI) 进行临床诊断通常具有一定难度, 并很可能出现误诊。这意味着错过了在暴发疫情早期及时采取预防措施的时机。在暴发调查中, 描述流行病学方法能够很好地帮助确定暴发的原因。

密 克罗尼西亚联邦是一个独立的主权国家, 与美国有着松散的关联, 共包含超过600个岛屿, 划分为波纳佩州、科斯雷州、楚克州以及雅浦州4个州, 散在分布于北太平洋^[1]。楚克州由楚克环礁及其周边岛屿组成, 人口约53 000人, 人口密度居密克罗尼西亚联邦首位^[1]。众多周边岛屿距离楚克环礁达数百公里。维诺岛是楚克州的主要岛屿 (图1)。楚克州唯一一家医院位于维诺岛, 拥有150张病床以及楚克州唯一的实验室。楚克州其余岛屿至少拥有一个药房, 部分岛屿药房数量达到4家。每家药房由一名卫生工作助理负责。楚克州立医院设立药房协调办公室, 每周致电各个药房负责人了解工作情况以及是否出现异常现象。

2012年8月9日, 一名18岁男性发热3天后入住维诺岛的楚克州立医院。快速登革热诊断实验结果为阴性, 然而标本送往布里斯班后经聚合酶链反应 (PCR) 检出登革4型病毒 (DENV-4)。

9月中旬, 医院医生发现急性发热 (AFI) 病例数升高。由于目前密克罗尼西亚联邦其他州正在暴发登革热疫情, 临床医师把发热病例列为登革热疑似病例。病例定义为急性发热, 体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$, 并出现2个以上下列症状: 恶心、呕吐、严重头痛、眼眶痛、关节痛、皮疹、出血及白细胞减少。

9月下旬, 距离楚克环礁东南方数百公里的Satawan岛报告数例登革热疑似病例。10月3日, 在距离楚克环礁西北方数百公里的Onoun岛, 一名持续流涕、咳嗽、口渴近两周的2岁男童突然出现腹部皮疹, 数分钟内皮疹蔓延至颈部; 之后男童眼角和鼻孔出血并迅速死亡。

截至10月22日, 共报告137例登革热疑似病例, 39份血标本被送往布里斯班进行PCR检测, 然而仅首例标本为登革阳性。为明确暴发疫情的原因及采取适当的应对措施, 2012年10月底在楚克州开展了急性发热疾病 (AFI) 的暴发调查。

方法

AFI暴发调查由10月31日持续至11月2日。首先对EpiNet小组成员、医生、药房护士、实验室人员、药房协调者以及数名病例进行了访谈。

使用楚克州立医院门急诊病例记录、住院病例记录、实验室检测记录及药房协调记录建立Microsoft Excel登革热疑似病例列表, 并通过病历记录尽量收集病例临床症状。建立的病例列表数据库结构为: 病例编号、医院/诊所名称、数据来源、住院号、病例姓名、年龄、性别、住址 (村庄、岛、岛群)、发病日

^a 太平洋地区秘书处, 新喀里多尼亚努美阿。

^b 楚克州卫生局EpiNet小组, 密克罗尼西亚联邦楚克州。

^c 波纳佩州卫生局EpiNet小组, 密克罗尼西亚联邦波纳佩州。

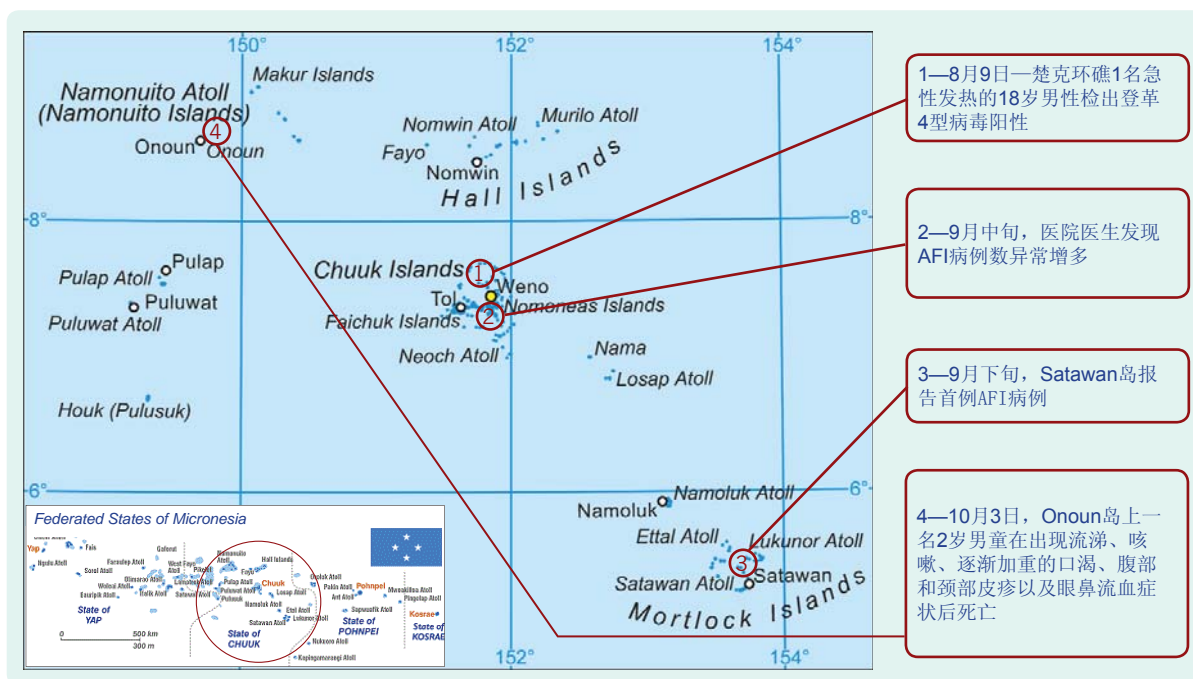
^d 雅浦州卫生局EpiNet小组, 密克罗尼西亚联邦雅浦州。

^e 太平洋岛屿卫生官员协会, 美国夏威夷。

投稿日期: 2013年9月2日; 发表日期: 2014年11月3日

doi: 10.5365/wpsar.2014.5.3.005

图1. 2012年楚克州急性发热暴发疫情关键时间顺序地图



AFI，急性发热疾病。

来源：楚克州地图由免费媒体资源Wikimedia Commons提供 (<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Chuuk.png>)，密克罗尼西亚地图来自WHO太平洋技术支持办公室 (<http://www.wpro.who.int/southpacific/pacelf/countries/fsm/en/>)。

期、就诊日期、诊治医生、症状(急性发热、头痛、关节痛、肌肉痛、骨骼疼痛、眼痛、恶心、呕吐、腹泻、虚弱、皮疹、咳嗽、流涕、喉咙痛等)及实验室检测结果。

分析

对暴发疫情的时间、地区、人群分布以及临床特征进行描述分析。由于发病日期信息存在缺失，使用报告日期绘制分地区的流行曲线。对3个发病地区的病例年龄、性别、罹患率及临床特征进行了比较。

使用2012年楚克州人口数^[2]计算罹患率。18例病例(Onoun岛17例，楚克环礁1例)缺少性别信息，根据Onoun岛已知病例的性别比例，假设这些病例的性别比为1:1。19例病例(Onoun岛17例，楚克环礁2例)缺少年龄信息，假设这些病例的年龄分布与其余149例病例的年龄分布一致。

168例疑似病例中有55例(33%)从病历中获得了临床症状信息。无法获得临床症状信息的原因因为病历记录不详以及医生笔迹难以辨认。将所有病例的年龄和性别分布与55例有临床症状信息的病例进行了对比。将获取的临床症状与其他调查^[3-6]中详细描述的临床症状进行了比较。采取了疫情控制措施。

实验室检测

采集7例有咳嗽和/或流涕症状病例的鼻咽(NP)拭子，在夏威夷参比实验室进行PCR检测。参比实验室未能进行病毒培养，并由于样本滴度不足无法进行血凝抑制试验以确定抗原类型。

结果

由于导致暴发的病原不明，对8月份确诊感染登革热4型病毒的18岁病例进行了访谈。该病例无旅行史，居住于承建主要道路的建筑公司总部隔壁，建筑公司总部附近有许多蚊虫孳生地。居住于建筑公司总部附近的工人多来自马绍尔群岛和菲律宾。当时马绍尔群岛正在发生4型登革热暴发疫情。菲律宾登革热发病高峰为每年的7月至9月，但无法明确当时流行的毒株类型是否为登革热4型^[7]。8月13日，该名18岁登革热病例康复出院。

病例特征

2012年8月5日至11月4日，楚克州共报告168例AFI病例(表1)。62%的病例年龄在20岁以下(34%年龄小于5岁；28%年龄在5-19岁之间)，60%为男性(楚克环礁61%，Onoun岛53%，Satawan岛62%)，

表1. 2012年8月5日至11月4日密克罗尼西亚联邦楚克州急性发热疾病病例年龄性别分布 (n=168例)

年龄组 (岁)	AFI病例			2012年人口数*			罹患率 (1/1000)		
	合计	男性	女性	合计	男性	女性	合计	男性	女性
	168	100	68	52 574	26 338	26 236	3.2	3.8	2.6
0-4	57	36	21	6388	3270	3118	8.9	11.0	6.7
5-9	17	8	9	6267	3200	3067	2.7	2.5	2.9
10-14	5	5	0	5929	3003	2926	0.8	1.7	0.0
15-19	25	16	9	5402	2709	2693	4.6	5.9	3.3
20-24	15	8	7	4590	2357	2233	3.3	3.4	3.1
25-29	4	2	2	3882	1941	1941	1.0	1.0	1.0
30-34	10	6	4	3215	1635	1580	3.1	3.7	2.5
35-39	6	4	2	3116	1546	1570	1.9	2.6	1.3
40-44	3	1	2	2921	1403	1518	1.0	0.7	1.3
45-49	3	2	1	2583	1256	1327	1.2	1.6	0.8
50-54	3	1	2	2394	1174	1220	1.3	0.9	1.6
55-59	6	2	4	2103	1060	1043	2.9	1.9	3.8
60-64	10	6	4	1578	783	795	6.3	7.6	5.0
65-69	1	1	0	882	415	467	1.1	2.4	0.0
70-74	1	1	0	549	252	297	1.8	3.9	0.0
≥75	2	1	1	775	334	441	2.5	2.9	2.2

AFI, 急性发热疾病。

* 人口数据来源: 国家最低发展指数^[10]。

0-4岁年龄组罹患率最高, 其次为60-64岁及15-19岁年龄组。0-4岁年龄组的病例数最多, 其次为15-19岁、5-9岁及20-24岁年龄组。不同地区间病例年龄分布类似, 但Onoun岛60-64岁年龄组病例数位居第3位。

168例病例中128例(76%)来自楚克环礁, 32例(19%)来自Onoun岛, 8例(5%)来自Satawan岛。由于人口数少, Onoun岛的罹患率最高(53/1000, 而楚克环礁为3.2/1000, Satawan岛为2.7/1000)。

流行曲线

按照周报告病例数统计, 本次暴发疫情呈现3个发病高峰(9月30日, 10月14日及11月4日)。楚克环礁的病例数从9月30日起稳步下降。医生认为病例下降反映了真实情况, 因为疫情后期病例发现工作的力度强于疫情早期。Onoun岛首例疑似病例的发病日期约为9月19日, 周报告病例数于10月14日及11月4日达到高峰。第二个疫情高峰时正值展开调查时, 病例数在接下来的一周开始下降。Satawan岛的首例疑似病例发病日期约在9月下旬, 并于10月21日到达发病高峰, 此后病例数开始下降(图2)。

临床特征

有临床症状信息的病例(n=55例)的年龄性别分布与所有病例(n=168例)一致。55例病例共报告195项临床症状(表2)。11例病例出现1-2种症状, 36例病例出现3-4种症状, 8例病例出现5种及以上的症状。最常见的临床症状为急性发热(96%)、咳嗽(82%)、头痛(67%)及流涕(44%)。55例病例中仅有2例出现皮疹、1例出现眼痛、1例出现出血。

168例病例中12例(7%)入院治疗, 其中9例有临床症状记录。其中最常见临床症状仍为急性发热(100%)、咳嗽(78%)及头痛(56%)。3例(33%)病例出现关节疼痛。接受访谈的楚克州立医院的医生称, 先前认为患疑似登革热的病例所出现的症状与流行性感冒类似: 高热、肌肉疼痛、严重头痛、恶心、呕吐以及偶见的眼痛和关节痛。

确认暴发原因

调查发现55例有临床症状信息记录的病例并未出现典型的登革热症状^[3](表3)。55例病例中, 发热和头痛最为常见, 少数病例出现关节痛、眼痛、皮疹、恶

图2. 2012年8月5日至11月4日密克罗尼西亚联邦楚克州发生疫情岛屿每周急性发热疾病报告病例数 (n=168例)

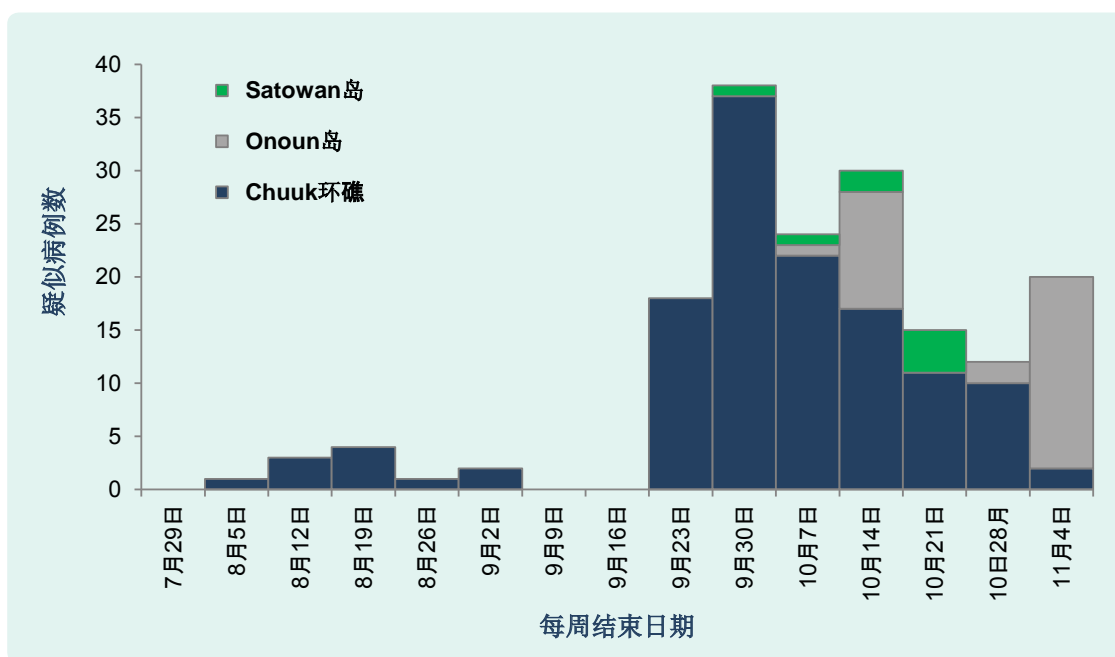


表2. 2012年8月5日至11月4日密克罗尼西亚联邦楚克州疫情发生岛屿有临床症状记录病例的症状比例 (n=55例)

	合计	楚克环礁	Onoun岛	Satawan岛
人口数	53 000*	40 000	600	3000
疑似病例	168	128	32	8
有临床症状记录的病例	55	20	30	5
急性发热	96%	90%	100%	100%
咳嗽	82%	65%	90%	100%
头痛	67%	20%	93%	100%
流涕	44%	15%	70%	0%
关节痛	13%	15%	7%	40%
恶心	11%	10%	7%	40%
呕吐	7%	10%	3%	20%
眩晕	7%	20%	0%	0%
肌肉痛	5%	5%	7%	0%
腹泻	4%	10%	0%	0%
虚弱	4%	5%	3%	0%
皮疹	4%	0%	3%	20%
脱水	4%	0%	7%	0%
眼痛	2%	0%	0%	20%
出血症状	2%	0%	3%	0%
食欲不振	2%	5%	0%	0%
过敏	2%	5%	0%	0%
麻木	2%	5%	0%	0%
月经过多	2%	0%	0%	20%
骨骼痛	0%	0%	0%	0%
喉咙痛	0%	0%	0%	0%

* 人口数据来源：国家最低发展指数¹⁰。

表3. 2012年8月5日至11月4日密克罗尼西亚联邦楚克州急性发热病例临床症状与其他文献记录的登革热及流感症状对比 (n=55例)

病例记录的临床症状	楚克州	登革热 ^[3]	流感 ^[4]	流感 ^[5]	流感 ^[6]
	55	3926	2470	200	153
发热	96%	88%	90%*	90%	100.0%
咳嗽	82%	35%	93%	82%	89.5%
头痛	67%	78%	91%	17%	56.0%
流涕	44%	29%†	91%‡	60%	39.0%
关节痛	13%		未报告	未报告	41.0%
骨骼痛	0%	64%	未报告	未报告	未报告
恶心	11%		未报告		13.0%
呕吐	7%	53%	未报告	5%	6.0%
肌肉痛	5%	77%‡	94%	18%	56.0%
腹泻	4%	30%	未报告	2%	1.0%
皮疹	4%	53%	未报告	未报告	未报告
眼痛	2%	63%	未报告	未报告	未报告
出血症状	2%	24%	未报告	未报告	未报告

* 发烧

† 鼻塞

‡ 身体痛

心或呕吐，无病例出现骨骼疼痛和身体疼痛症状。在82%病例中出现的咳嗽症状并非登革热的典型症状。55例病例的临床症状主要提示上呼吸道感染，于是怀疑病原为流感病毒、冠状病毒等呼吸道病毒以及肺炎支原体等细菌。由于皮疹少见，且麻疹免疫覆盖率为91%，麻疹病毒感染可能性较小^[9]。

流感患者的典型症状为发热(90–100%)、咳嗽(82–93%)、流涕(39–91%)、肌肉疼痛(18–94%)及头痛(17–91%)^[4–6]。除了肌肉疼痛未被报告，其余症状与55例病例呈现的临床症状大致一致。有研究结果表明楚克州的流感季节为8月至12月。

实验室检测结果

7份样本中有3份检出A(H3)流感病毒。

控制措施

流行病学调查后开展了一系列预防控制呼吸道疾病的公共卫生控制措施，包括在医疗机构实施预检分诊，确保所有出现呼吸道症状的病例注意呼吸道卫生，咳嗽时采取正确的防护以及及时清洁手部。AFI的发病率于11月底回落至正常水平。难以评估控制措施起到的实际作用。如果疫情暴发早期能够及时采取控制措施将会起到更好的效果。

讨论

本案例显示暴发调查存在一定难度，与暴发不相关的病例如登革4型病毒感染病例以及周边地区的暴发疫情可能会影响临床诊断。使用描述流行病学对疫情的临床特征以及时间、地区和人群分布进行分析，能够避免对疫情原因的误判。两个截然不同病原导致的疾病的临床症状有一定相似性，这进一步增加了查明真实病因的难度。

多数太平洋岛国缺乏实验室检测能力，需要将标本运送至岛外的参比实验室，这增加了诊断的成本和延长了确诊的时间。采取描述流行病学方法可以缩小实验室检测范围，从而减轻将标本运送至海外参比实验室所需的资源压力。楚克州外围岛屿所处地理位置偏远，这延长了血样采集的时间，可能错过了病例的病毒血症期，并导致旨在查明病原的实验室检测(培养、抗原检测或PCR检测)可能出现假阴性结果。血清学检测依赖于急性期和恢复期血样的对比，但重复采集病人的恢复期血清存在困难。

呼吸道疾病的暴发调查面临如下挑战：临床症状不典型，可能与其他病原导致的疾病造成混淆。其次很难及时获取质量优良的标本并获得正确的生物学检测结果^[10,11]。在楚克州采集病例鼻咽拭子时还遇到了当地一些病例的抵触。

当开始实施呼吸道疾病的公共卫生防控措施时，疫情已接近尾声。疫情的早期预警与及时开展暴发调查对于确认疫情的源头、从而更有效地采取暴发控制措施十分关键^[11]。许多病原仅能在发病后很短的一段时间被检出，病人及早就医是确保临床标本中检出病原的前提^[11]。

尽管调查开始时疫情已接近尾声，但调查仍有一些收获。通过这次调查确认了监测响应系统的优点和不足；对预防和控制今后发生类似疫情提供了经验；了解了州、县、地区的疾病模式，为进一步的政策制定和防控实践提供了依据；提高了疫情调查队伍的能力；向公众展示本次疫情得到了足够的重视^[10]。

随着境内和全球旅行的日益频繁，流感等呼吸道疾病可能快速传播^[12]。SARS大流行后，有研究表明航空运输是造成新发疾病全球流行的主要原因^[13]，任何人都有可能一天内感染在世界上任一角落流行的疾病。减轻暴发疫情的传播和影响，暴发监测和响应工作必不可少。全球和各区域的利益相关者都应帮助中低收入国家建立易发生暴发疾病的监测及响应能力。

太平洋地区国家的症状监测始于2010年，这些国家更倚重临床症状监测而非实验室检测结果。这在资源有限、陆地分散的太平洋地区是十分重要的措施。虽然区域症状监测的水平不断提高，但仍需不断提高症状监测的利用、准确和可信度^[14]。这有助于这些国家达到国际卫生条例(2005)中要求的具备发现并报告传染病暴发等构成国际关注的突发公共卫生事件的能力^[15]。鉴于国际旅行日益频繁，这一能力尤其重要。

本研究报道的暴发疫情发生后，楚克州优化了症状监测系统，所用报告表格整合了4种太平洋症状监测系统及其病例定义。每周回顾2次报告结果，以实现早期发现暴发疫情。

由于资源的限制，及时确定暴发疫情原因受到很大阻碍，特别楚克州地处偏僻，岛上实验室检测能力有限，从参比实验室获得确诊结果需要花费许多金钱和时间。这可能导致确定病原时疫情已临近结束。病例数较少制约了调查的效果和结论。病例的临床症状越明显、症状种类越多，其症状越有可能被记录在案，因此，本研究中有临床症状信息的55例病例可能不能够代表所有168例病例的临床症状特征。并且发生在雅浦州和科斯雷州的登革热疫情可能对楚克州报告的AFI病例造成心理上的影响。

还应认识到医生笔迹潦草对调查造成了负面影响。相反，医生清晰的病例记录能对确定暴发原因起到很大帮助。大量研究表明，临床医生笔迹潦草这一

现象在全世界范围广泛存在^[16-21]。应进一步开展解决这一问题的研究。有研究建议采用电子记录能够改善这一现象^[18]，但由于诸多原因，这一措施在短期内很难实现。还应继续探索其他解决方法。

结论

对AFI进行临床诊断存在一定困难并常常可能误诊。这意味着错失了暴发疫情早期采取防控措施的时机。在暴发调查中，应加强描述流行病学分析方法的使用，帮助明确暴发疫情的发生原因。通过各个可能的途径获取病例信息列表对于暴发调查十分重要，对临床症状的分析和明确暴发原因有很大帮助。实验室标本的采集、运输和检测需要进一步加强，并事先进行演练以及进行合理的资源分配，以辅助暴发调查。

利益冲突

未申报。

基金

本研究经费由太平洋联盟秘书处提供。

致谢

我们对以下同志给予的帮助致以最诚挚的感谢：Lisa Barrow, Tai-Ho Chen, Eric Nilles, Julio Marar, Vita Skilling, Marcus Samo, Mayleen Ekiek 和 Ilisapeci Kubuabola。

引用本文地址：

Hoy D et al. Investigating an outbreak of acute fever in Chuuk, Federated States of Micronesia. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2014, 5(4):5–12. doi:10.5365/wpsar.2014.3.005

参考文献

1. *Federated States of Micronesia: People*. Palikir, Government of the Federated States of Micronesia, 2014 (<http://www.fsmgov.org/info/people.html>, accessed 15 October 2014).
2. Statistics for Development. *Graphs 1900–2050 [Graphiques 1900–2050] 2012*. New Caledonia, Secretariat of the Pacific Community, 2014 (http://www.spc.int/sdp/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid=104&Itemid=42&lang=en, accessed 25 April 2014).
3. Cobra C et al. Symptoms of dengue fever in relation to host immunologic response and virus serotype, Puerto Rico, 1990–1991. *American Journal of Epidemiology*, 1995, 142:1204–1211. pmid:7485067

4. Monto AS et al. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Archives of Internal Medicine*, 2000, 160:3243–3247. doi:10.1001/archinte.160.21.3243 pmid:11088084
5. Ong AK et al. Improving the clinical diagnosis of influenza—a comparative analysis of new influenza A(H1N1) cases. *PLoS ONE*, 2009, 4:e8453. doi:10.1371/journal.pone.0008453 pmid:20041115
6. Dai XQ et al. Clinical predictors for diagnosing pandemic (H1N1) 2009 and seasonal influenza (H3N2) in fever clinics in Beijing, China. *Biomedical and Environmental Sciences*, 2012, 25: 61–68. pmid:22424628
7. *Disease surveillance*. Manila, Department of Health, 2014 (<http://www.doh.gov.ph/disease-surveillance.html>, accessed 8 July 2014).
8. Jamrozik E, Musk AW. Respiratory health issues in the Asia-Pacific region: an overview. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 2011, 16:3–12. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01844.x pmid:20920119
9. Walsh EE. Pleuropulmonary and bronchial infections. In: Mandell GL, Douglas RD and Bennett JE, editors. *Principles and practice of infectious diseases 7th ed*. Philadelphia, Churchill Livingstone Elsevier, 2010.
10. *National Minimum Development Indicators Database*. New Caledonia, Secretariat of the Pacific Community, 2012 (<http://www.spc.int/nmdi/>, accessed 18 December 2013).
11. Reingold AL. Outbreak investigations—a perspective. *Emerging Infectious Diseases*, 1998, 4:21–27. doi:10.3201/eid0401.980104 pmid:9452395
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Unexplained Respiratory Disease Outbreak working group activities - worldwide, March 2007–September 2011. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2012, 61:480–483. pmid:22763885
13. Colizza V et al. *The role of the airline transportation network in the prediction and predictability of global epidemics*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006, 103:2015–2020. doi:10.1073/pnas.0510525103 pmid:16461461
14. Paterson BJ et al. Sustaining surveillance: evaluating syndromic surveillance in the Pacific. *Global Public Health*, 2012, 7:682–694. doi:10.1080/17441692.2012.699713 pmid:22817479
15. *What are the International Health Regulations?* Geneva, World Health Organization, 2008 (<http://www.who.int/features/qa/39/en/index.html>, accessed 12 August 2012).
16. Attena F et al. Quality improvement of medical records in a teaching hospital. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 2010, 51:53–56. pmid:21155405
17. Bates K et al. Determining the frequency of prescription errors in an Irish hospital. *Irish Journal of Medical Science*, 2010, 179:183–186. doi:10.1007/s11845-010-0474-6 pmid:20191327
18. Di Paolo ER et al. Outpatient prescriptions practice and writing quality in a paediatric university hospital. *Swiss Medical Weekly*, 2012, 142:w13564. pmid:22495667
19. Job O, Bachmann LM, Schmid MK, Thiel MA, Ivic S. Assessing the efficacy of the electronic patient record system EDeR: implementation study—study protocol. *BMJ open*, 2013, 3(4). doi:10.1136/bmjopen-2012002478 pmid:23576684
20. Khoo EM et al. Medical errors in primary care clinics—a cross sectional study. *BMC Family Practice*, 2012, 13:127. doi:10.1186/1471-2296-13-127 pmid:23267547
21. Phalke VD et al. Prescription writing practices in a rural tertiary care hospital in Western Maharashtra, India. *The Australasian Medical Journal*, 2011, 4:4–8. doi:10.4066/AMJ.2011.515 pmid:23393497