

老挝人民民主共和国琅勃拉邦省2014年12月至2015年1月发生一起隐秘的水痘暴发

Bounthanom Sengkeopraseuth^a, Khonesavanh Bounma^b, Chansone Siamong^a, Siddhartha Datta^b, Bouaphanh Khamphongphane^a, Phengta Vongphachanh^a, Dapeng Luo^b, Michael O'Reilly^c and Cindy H Chiu^b

通讯作者: Cindy H Chiu (电子邮箱: DrCindyHChiu@gmail.com)。

背景: 2015年1月, 老挝人民民主共和国卫生部接到报告, 在琅勃拉邦省Pakseng区Houitone村出现34例发热伴皮疹的患者, 其中一例为实验室确诊麻疹病例。我们于1月21日至27日对这起暴发开展现场调查, 以查明疫情原因、疫情规模和严重程度。

方法: 我们在Houitone村及其邻村开展了病例主动搜索, 收集病例的年龄、居住地、出诊日期、临床症状以及麻疹疫苗接种史等信息。我们还采集了出疹不足28天的患者血清标本, 使用酶联免疫吸附测定法进行麻疹和风疹IgM抗体检测。

结果: 2014年12月22日至2015年1月23日期间, 在Pakseng区的7个村庄中共搜索到190例发热伴出疹的病例, 大部分集中在Houitone村。受影响最大的是1-9岁年龄组儿童。大多数皮疹是疱疹。收集到的43份血清标本中, 麻疹和风疹IgM均阴性。临床表现和疾病流行病学特征提示是一起水痘暴发。

结论: 本次调查是对一例实验室确诊麻疹病例的快速反应, 但是调查结果显示不是麻疹暴发, 而是一起水痘暴发。由于麻疹疫苗接种率较低, 因此建议开展常规的补充免疫项目。也建议在将来发生的发热伴出疹的暴发时, 收集皮疹类型的信息以及皮疹的照片, 以更好地区分可能的病原体。

急 性发热伴出疹的暴发有多种可能的病因, 并且能导致严重的发病和死亡。鉴别诊断包括麻疹(病死率高达10-30%)和症状相对较轻的疾病如水痘(极少引起死亡, 病死率在5-9岁儿童为0.001%, 成人为0.02%)^[1]。当社区中由不同病原体导致的发热伴出疹的暴发同时存在时, 确定暴发的病因就会非常复杂^[2]。

水痘-带状疱疹病毒引起的水痘是常见的儿童疾病, 以发热和疱疹为特征。主要影响1-9岁儿童, 症状较轻。但水痘对新生儿、孕妇和免疫抑制人群则会有致命危险^[1,3]。在发达国家如美国和德国, 接种水痘疫苗已显著降低了该病的发生^[4,5]。然而, 在未免疫的人群中, 如老挝人民民主共和国, 水痘暴发经常发生, 尤其是在较冷的冬季^[6]。

2015年1月, 老挝人民民主共和国国家实验室和流行病学中心接到报告, 在琅勃拉邦省Pakseng区偏僻的Houitone村(人口为937人), 出现34例发热伴出疹的病例。使用酶联免疫吸附测定法对15份血清标本进行麻疹IgM检测, 其中只有1例(6.7%)结果阳性。然而, 34例患者出现的疱疹表明可能有另一种

疾病, 可能是水痘也正在流行。在老挝人民民主共和国, 麻疹是一个高度优先考虑的疾病。在这次疫情之前, 在华潘省和博利坎赛省有2次实验室确诊的麻疹暴发, 共有369例病例和12例死亡病例。此后, 在本次Houitone村暴发前一个月, 已经在全国范围内开展了一次针对麻疹和风疹的补充免疫。

我们开展了暴发调查, 以查明本次疫情的原因、规模和严重程度。

方法

2015年1月21日至27日, 国家实验室和流行病学中心以及世界卫生组织人员加入了省和区级应急响应小组, 共同对发生在琅勃拉邦省Pakseng区Houitone村及其附近村庄的暴发开展调查。

本次暴发的临床病例定义为: 2014年12月1日至2015年1月24日期间, 在Pakseng区居民中出现发热伴出疹的人。我们在Houitone村通过入户调查方法进行主动的病例搜索, 通过查阅省级和区级医院医疗记录本以及和村长进行电话访谈的方法对邻近村庄的病例

^a 国家实验室和流行病学中心, 卫生部, 万象, 老挝人民民主共和国。

^b 世界卫生组织驻老挝人民民主共和国办公室, 万象, 老挝人民民主共和国。

^c 新发传染病监测和应对组, 卫生安全和突发事件部, 世界卫生组织西太平洋地区办公室, 马尼拉, 菲律宾。

投稿日期: 2015年6月6日; 发表日期: 2016年1月12日

doi: 10.5365/wpsar.2015.6.2.010

进行搜索。我们收集了病例的姓名、年龄、居住地、出疹日期、症状以及麻疹的常规免疫接种和补充免疫接种等信息进行分析。

为了区分麻疹和水痘，调查组选择了16名患者，详细记录了皮疹的类型，并对皮疹进行拍照，另外也对实验室确诊的麻疹病例进行了重新调查。按照美国疾控中心（美国CDC）和世界卫生组关于水痘、麻疹和风疹的标准病例定义（见框1）对病例进行了分类^[3,7]。

调查员采集了出疹日期不足28天的患者血清标本，因为28天以内是确保检测结果可靠的最佳采集时间段^[8]。国家实验室和流行病学中心的试验室使用酶联免疫吸附测定法（德国，埃朗根，西门子，Enzygnost®试剂盒）对血清标本进行麻疹和风疹IgM抗体检测。

村长提供了Houitone村的人口信息用于计算罹患率。使用Excel（美国，雷德蒙德，微软Excel）进行数据清理、重新编码和描述性分析。使用Epi-Info 7（美国，亚特兰大，美国疾控中心）计算相对危险度及95%可信区间。

结果

流行病学调查结果

2014年12月22日至2015年1月23日期间，在Pakseng区的7个村庄中共发现190例发热伴出疹的病例，绝大多数患者集中在Houitone村（94.2%）。在Houitone村调查的家庭应答率为94.7%（178/188），有10户家庭未被调查。最早的两例病例分别为一名8岁女孩和一名10岁男孩，他们来自Houitone村的同一个家庭，出疹日期为2014年12月22日。2014年12月26日病例数达到顶峰，当天有40例病例，2015年1月6日出现第二个小高峰。最后一例病例为一名7岁男孩，来自Pakseng村，出疹日期为2015年1月23日（见图1）。

190例病例的年龄范围为1.6月至30岁（中位年龄：5岁），大部分病例集中在1–9岁（ $n=152$ ，80.0%）；75例病例（39.5%）为5岁以下，其中10例（5.3%）为1岁以下。有85名（44.7%）女性病例。在Pakseng区的总罹患率为0.9%，Houitone村的罹患率为18.9%。该村10岁及以上人群罹患率为3.7%，10岁以下儿童罹患率为69.7%（相对危险度=18.8，95%可信区间=12.87–27.54）。

框1. 疑似麻疹、风疹和水痘的病例定义（根据美国疾控中心^[3]和世界卫生组织^[7]的定义改编）

麻疹

临床医生怀疑感染麻疹的人，或具有发热、非泡状斑丘疹以及咳嗽/鼻炎/结膜炎的人。

风疹

有发热、非泡状斑丘疹以及颈部/枕骨下/耳廓后淋巴结肿大或关节痛/关节炎的人。

水痘

无其他明显原因，出现急性的播散型斑丘疹样疱疹的人。

对Houitone村麻疹IgM抗体检测阳性的5岁女孩病例进行了重新调查，结果显示，她的皮疹疤痕是水痘的疱疹所致。该病例从2014年12月26日开始出现全身疱疹，很快就开始发烧。根据她的免疫接种卡和麻疹风疹补充免疫接种卡片的记录，她已经在2010年12月12日进行了常规免疫接种，此外在2014年11月21日的补充免疫接种中也接种了麻疹疫苗（分别在出疹前35天和采样前47天）。5名接触者在她出现症状的前后几天（-1至16天）发病，而且具有相似的疱疹和发热症状。

临床调查结果

大部分病例在起泡、结痂或瘢痕阶段出现疱疹（ $n=189$ ，99.5%），这是水痘的特点（见图2），符合美国CDC的水痘的标准病例定义^[3]。只有一例病例出现斑丘疹样皮疹（0.5%），但没有咳嗽、鼻炎或结膜炎，符合世界卫生组织关于风疹的标准病例定义^[7]。没有病例符合世界卫生组织关于麻疹的标准病例定义^[7]。病例的病情都很轻，无并发症、住院或死亡。

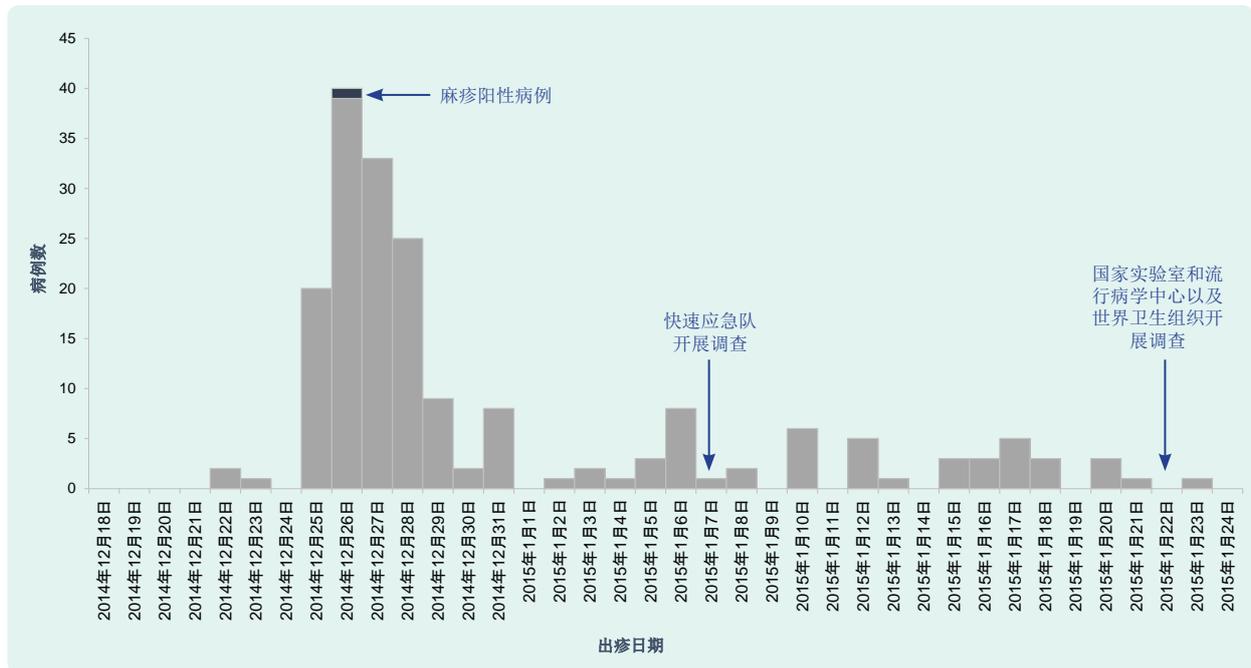
实验室结果

在采集的43份血清标本中，麻疹检测均阴性（0%），4份（9.3%）标本麻疹IgM检测结果可疑。风疹检测也均为阴性（0%），6份（14.0%）标本风疹IgM检测结果可疑。

麻疹疫苗接种率

190例病例中，84例（44.2%）有麻疹疫苗接种的证据，其中30例（15.8%）通过免疫接种卡确认，54例（28.4%）通过自我报告确认。在152例补充免疫接种

图1. 2014年12月至2015年1月老挝人民民主共和国琅勃拉邦省Pakseng区发热伴出疹暴发的流行曲线 (n = 190)



NCLE, 国家实验室和流行病学中心; RRT, 快速应急队; WHO, 世界卫生组织。

图2. 2014年12月至2015年1月老挝人民民主共和国琅勃拉邦省Pakseng区的发热伴出疹暴发中不同疱疹阶段的病例



A: 起疱阶段; B: 结痂阶段; C: 瘢痕阶段。

期间符合麻疹风疹疫苗接种年龄（9月龄至10岁）的病例（ $n=152$ ，80.0%）中，有107例（70.4%）报告接种了麻疹风疹疫苗。

讨论

尽管最初的实验室结果显示是麻疹暴发，但是流行病学和临床证据表明是水痘暴发。支持该结论的证据包括：（1）除1例病例外，其他病例的皮疹都是疱疹；（2）病情轻，无并发症；（3）对麻疹IgM阳性病例的重新调查结果显示，该病例的临床表现以及与其他疱疹病例的流行病学关联与麻疹所致的疾病均不一致。考虑到她近期接种过麻疹风疹疫苗，因此该病例很可能是假阳性^[9]。

典型的水痘通常出现在较冷的冬季或者温带地区。在温带地区，水痘主要影响青春期前的儿童。与此相反，在热带地区，水痘主要影响青春期后的人群^[6,10]。这次暴发中，病例的年龄范围较宽，与这种模式一致，而且与其他东南亚热带国家如马来西亚、菲律宾和泰国的暴发很相似，在这些国家，90%的血清阳转者都是发生在30岁及以上的人群中^[11–13]。

根据《世界卫生组织西太平洋地区麻疹消除现场指南》，在麻疹消除的情况下，每1例实验室确诊的麻疹病例都需要立即开展调查和应对^[14]。本次疫情中，在接到确诊麻疹病例报告后立即开展了现场调查，反映了国家实验室和流行病学中心严格依照世界卫生组织指南进行操作。在老挝人民民主共和国，2014年全国麻疹疫苗接种率为87%，Pakseng区接种率为88%。2014年11月开展的全国范围麻疹疫苗补充免疫接种活动中，报告的全国接种率为100%，Pakseng区为105%（与老挝人民民主共和国卫生部数据一致，2015年8月）。虽然Houitone村的暴发不是麻疹，但通过调查我们发现常规免疫接种和补充免疫中的麻疹疫苗接种率相对较低，这种情况凸显了加强常规免疫和补充免疫的重要性。

在一些发展中国家，如老挝人民民主共和国，由于水痘疫苗本身的费用超过了接种疫苗所能带来的健康效益，因此水痘疫苗还未被纳入到常规免疫规划中。但是，有一些证据表明，在东南亚文化程度较低的农村人口中，在水痘暴发时有较高的并发症发生率^[15]。本次暴发后的3个月内，在老挝人民民主共和国至少记录了16次另外的发热伴疱疹的暴发，均无死亡病例（未发表的数据）。为了监测水痘的严重健康结局以及重新评估水痘疫苗免疫规划项目的

需要，有必要对发热伴疱疹病例开展连续的监测和调查。

本研究有一些局限性。首先，只在Houitone村进行了入户调查，这可能会低估暴发的规模。第二，在入户调查期间，有5.3%的家庭未被调查，这可能会低估该村的罹患率。关于出疹日期的调查，也可能有一定程度的回忆偏倚；如果真正的出疹日期在检测前已经超过了28天，则有可能会影响酶联免疫吸附测定法对IgM的检测结果。

总的来说，通过对一例实验室确诊麻疹病例的快速应对发现了一起水痘暴发。在这个地方发现麻疹疫苗接种率较低，所以我们推荐开展常规的补充免疫接种活动。我们也推荐在将来的发热伴出疹的疫情中收集详细的皮疹类型的信息，并获取关于皮损的照片记录，以更好地区分可能病原体。

利益冲突

无。

资金

本次暴发调查由世界卫生组织资助。

致谢

我们衷心感谢以下人员和机构：世界卫生组织的Gregory Jennings博士和Manilay Phengxay博士，他们分别在实验室方面和流行病学调查方面给予帮助；老挝人民民主共和国的巴斯德研究所，他们通过独立研究，正式告知卫生部实验室检测结果，确认本次暴发为水痘；尤其是Darouny Phonekeo博士，Phonethipsavanh Nouanthong女士和Keooudomphone Vilivong女士，他们在本次研究中开展了水痘检测。我们也感谢省级和区级的卫生办公室和医院，他们共享了数据并参与了本次调查。最后，我们感谢村长和村里的志愿者，他们帮助我们翻译和数据收集。

引用本文地址：

Sengkeopraseuth B et al. Hidden varicella outbreak, Luang Prabang Province, the Lao People's Democratic Republic, December 2014 to January 2015. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2016, 7(1):1–5. doi:10.5365/wpsar.2015.6.2.010

参考文献

1. Heymann DL. *Control of communicable diseases manual, 19th Edition*. Washington, DC, American Public Health Association, 2008.
2. Gupta SN, Gupta N, Gupta S. Concurrent multiple outbreaks of varicella, rubeola, german measles in unvaccinated children of co-educational mount carmel senior secondary school, Thakurdwara Palampur of northern Himachal, India. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 2015, 4:117–123. doi:10.4103/2249-4863.152267 pmid:25811001
3. Lopez A, Schmid S, Bialek S. Chapter 17: Varicella. In: *Vaccine preventable diseases surveillance manual, 5th Edition*. Atlanta, United States Centers for Disease Control and Prevention, 2011 (<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt17-varicella.pdf>, accessed 4 December 2015).
4. Baxter R et al. Impact of vaccination on the epidemiology of varicella: 1995–2009. *Pediatrics*, 2014, 134:24–30. doi:10.1542/peds.2013-4251 pmid:24913796
5. Streng A et al. Varicella routine vaccination and the effects on varicella epidemiology - results from the Bavarian Varicella Surveillance Project (BaVariPro), 2006–2011. *BMC Infectious Diseases*, 2013, 13:303. doi:10.1186/1471-2334-13-303 pmid:23815523
6. Lee BW. Review of varicella zoster seroepidemiology in India and Southeast Asia. *Tropical Medicine & International Health*, 1998, 3:886–890. doi:10.1046/j.1365-3156.1998.00316.x pmid:9855401
7. WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva, World Health Organization, 2003 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68334/1/WHO_V-B_03.01_eng.pdf?ua=1, accessed 4 December 2015).
8. Mokhatari-Azad T et al. Optimal timing of specimen collection after rash onset for diagnosis of measles IgM antibody. *Archives of Razi Institute*, 2005, 60:1–10.
9. Helfand RF et al. Timing of development of measles-specific immunoglobulin M and G after primary measles vaccination. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 1999, 6:178–180.
10. Lolekha S et al. Effect of climatic factors and population density on varicella zoster virus epidemiology within a tropical country. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 64:131–136. pmid:11442207
11. Malik YA, Baharin R. *Prevalence of varicella zoster virus infection in Malaysia*. Johannesburg, Proceedings of the 5th International Congress on the Impact of Viral Disease in the Developing World, 1995.
12. Barzaga NG, Roxas JR, Florese RH. Varicella zoster virus prevalence in metro Manila, Philippines. *Journal of the American Medical Association*, 1994, 274:S633–S635.
13. Migasena S et al. Seroprevalence of varicella zoster virus antibody in Thailand. *International Journal of Infectious Diseases*, 1997, 2:26–30. doi:10.1016/S1201-9712(97)90007-2
14. *Measles elimination field guide*. Manila, World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, 2013 (http://www.wpro.who.int/immunization/documents/measles_elimination_field_guide_2013.pdf, accessed 4 December 2015).
15. Mandal BK et al. Adult susceptibility to varicella in the tropics is a rural phenomenon due to the lack of previous exposure. *The Journal of Infectious Diseases*, 1998, 178 Suppl 1:S52–S54. doi:10.1086/514262 pmid:9852974