

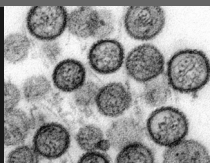
第七章 漢他病毒症候群

Hantavirus Syndrome

ICD-9 078.6; ICD-10 A98.5 (HFRS)

ICD-9 480.8; ICD-10 B33.4 (HPS)

陳豪勇/黃若嫻/黃婉婷 黃立民



一、病原特性

本感染症是感染漢他病毒 (Hantaviruses) 造成。此病毒是布尼亞病毒科 (Bunyaviridae) 中唯一非節肢動物宿主的病毒。漢他病毒 (hantavirus) 為負單股 RNA (-ssRNA) 病毒, RNA 分成 Large (L), Medium (M), Small (S) 等三節。病毒呈圓形或卵圓形 (如圖 7-1), 直徑約 80~115 (95) nm, 也有呈細長型 (50 nm x 110 nm x 210 nm), 核外包圍一層含有脂質的套膜 (envelope), 套膜表面有糖蛋白 (G1, G2) 突起, 對熱不穩定, 很容易用消毒用酒精使之不活化。

漢他病毒依其抗原性的不同, 至少有 22 種。腎症候性出血熱 (Hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS) 可分成 5 種血清型, 即漢灘型 (Hantaan), 漢城型 (Seoul), 漢城實驗動物型, 普瑪拉型 (Puumala) 及景觀山型 (Prospect Hill) 等 5 型, 其中以漢灘型對人類最具病原性 (即強毒株)。1993 年在美國西南部發生一種致死率極高 (50%以上) 之急性肺疾病, 稱為漢他病毒肺症候群 (Hantavirus pulmonary syndrome; HPS), 是感染一種以鹿鼠 (*Peromyscus maniculatus*) 為天然宿主的新型漢他病毒造成, 此病毒稱為無名病毒 (Sin nombre virus)。此外在巴爾幹半島諸國也發生過嚴重之腎症候性出血熱, 其病原體為杜布巴拉病毒 (Dobrava virus), 也是一種新型病毒。由病毒基因的鹼基序列分析結果發現漢他病毒隨齧齒動物動物一直持續在進化, 此外也發現造成肺症候群的無名病毒是藉 $\beta 3$ 整聯蛋白受體 ($\beta 3$ integrin receptor) 進入細胞造成呼吸衰竭。

二、流行病學

HFRS 最主要的流行國是中國大陸，每年約有十萬例報告病例，此外韓國、俄羅斯（遠東地區）、歐洲全區每年也都有數百到數千例病例。每一種血清型均有其媒介嚙齒動物，而且嚴重度也不同。其中以漢灘型的死亡率最高約 5~10%，最低的是普瑪拉型，幾乎無死亡病例。台灣地區在民國 84 年 4 月雖然只出現一例境外移入病例，但自 90 年之後即有零星病例報告出現。衛生署於 1995 年對台北市 2600 名清潔隊員進行血清學流行病學調查並未發現有抗體陽性個案，在學術研究機構實驗動物中心飼養動物工作人員的抗體也均為陰性，而台灣地區老鼠的陽性率則為 3.7%，而且均屬漢城型。但有少部分急性肝炎病人中有可能是感染漢他病毒造成。

HPS 首度於 1993 年在美國出現後，可能因為地球溫室效應，雨量多，沙漠綠化的結果造成帶病毒的嚙齒動物急速增加，使 HPS 疫情從美國擴散到加拿大、阿根廷、巴西、智利、玻利維亞、巴拉圭及烏拉圭等國。到 2007 年 12 月底為止，全美已有 32 州出現疫情，465 報告病例，其中 165 名死亡（死亡率 35%）。HPS 和 HFRS 一樣也是藉感染病毒的嚙齒動物所排泄的糞、尿藉飛沫經呼吸道造成感染。因此，在感染病人的肺臟組織中可檢測到大量的病毒抗原，但由流行病學調查並無法證實此種病毒可藉由人直接傳人。然而，在 1996 年在阿根廷西部地區卻發現可由人直接傳人的病例報告，在 16 個病人中有 9 人死亡。至 2008 年底為止，HPS 仍侷限在南北美洲，並未擴散到其他地區。

三、傳染窩

引起「漢他病毒腎症候性出血熱」的漢他病毒存在於嚙齒類動物身上，人是偶然宿主。黑帶森鼠（*Apodemus agrarius*）：分布在亞洲。家鼠（*Rattus spp.*）：分布全世界。田鼠（*Clethrionomys voles*）：分布在斯堪地那維亞、蘇俄、獨立國協、中國及巴爾幹半島。黃頸鼠（*Apodemus flavicollis*）：分布在巴爾幹半島諸國。

由研究調查結果顯示，台灣地區目前至少有嚙齒目的溝鼠（*Rattus norvegicus*）、家鼠（*R. rattus*）、鬼鼠（*Bandicota indica*）、黃胸鼠（*R. flavipectus*）、月鼠（*Mus musculus*）、小黃腹鼠（*R. losea*）、赤背條鼠（*Apodemus agrarius*）及食蟲目的錢鼠（*Suncus murinus*）等八種老鼠為漢

他病毒的宿主。

引起「漢他病毒肺症候群」的漢他病毒僅出現在美洲地區。美國境內的 Sin Nombre 病毒，1993 年在所謂的"四角區域" ("Four Corners") 爆發流行，其宿主動物為鹿鼠 (deer mice)，主要分布在亞利桑那州、新墨西哥州、科羅拉多州和猶他州等 4 州。後續又發現 3 種引起相同肺症候群之病毒：Black Creek Canal 病毒、Bayou 病毒和 New York-1 病毒，分別出現在佛羅里達州、路易斯安那州和紐約州。宿主動物依序分別為棉花大鼠 (cotton rat)、稻大鼠 (rice rat) 和白腳鼠 (white-footed rat)。在智利及阿根廷南部攜帶 Andes 病毒的宿主以長尾矮小稻鼠 (*Oligoryzomys longicaudatus*) 為主。在玻利維亞、哥斯大黎加和墨西哥發現有些齧齒動物攜帶類似美國 Sin Nombre virus 的漢他病毒，但尚未發現這類漢他病毒可在人類造成相關疾病。

四、臨床診斷及鑑別

漢他病毒主要的自然宿主為齧齒類動物，但大部分自這些齧齒動物身上所分離出的漢他病毒，並不致於造成人類疾病，僅有少數透過作用於人類血管內皮細胞，增加了血管的通透性，導致了發燒、休克、白血球升高、血小板低下或出血等不同程度的症狀。臨床上，漢他病毒在人類身上產生的疾病可分為出血熱合併腎臟症候群及肺症候群兩大類。分述如下：

(一) 出血熱合併腎臟症候群

以田野齧齒類動物為自然宿主，漢他病毒普遍存在於這些動物的排泄和分泌物中，尤其以肺部病毒量最高。目前經由實驗室中的感染模式研究發現，可能是經由動物排泄物產生的飛沫感染人類這個意外宿主。院內感染極少發生。

潛伏期通常為二到四週。臨床上病程可分為五個階段。感染者在發燒期會有突發的高燒、頭痛、倦怠惡心感，以及伴隨著臉潮紅、出血和結膜充血的下背痛，持續約三到七天。接著為約數小時至三天左右的低血壓期 (hypotensive phase)，病人在退燒之後，會緊接著因突然發生的低血壓，與更顯著的出血症狀導致休克，直到進入寡尿期 (oliguric phase) 後，隨著尿量的減少，血壓回復正常甚或偏高為止。約在 3 到 7 天的寡尿期之後，病患進入利尿期 (diuretic phase) 並逐漸康復，此時每天尿量可達 3-6 公升，爾後要完全回復期 (convalescence phase)，仍約需要數週到數個月的時間。死亡率約為 5-15%，主要發生在低血壓期和寡尿期。

嚴重的個案通常與 Hantaan 和 Dobrava 病毒的感染有關。歐洲地區較常

見 Puumala 病毒和 Seoul 病毒引起的感染，雖然偶有重症個案，但一般說來，症狀多較輕微，臨床上病程的分期也不那麼界線分明。

確定診斷需靠 ELISA 或 IFA 的方法來測定血清中的特異抗體，大部分病患在住院期間 IgM 抗體即呈現陽性反應。在少數的細胞株與實驗鼠身上可進行病毒的培養。其它如蛋白尿、白血球升高、血濃縮（hemoconcentration）、血小板低下和 BUN 上升等，都可支持臨床的診斷。鑑別診斷需考慮鉤端螺旋體病（leptospirosis）和立克次體感染症（rickettsioses）。

（二）漢他病毒肺症候群

在 1993 年首先在美洲地區的原住民身上發現此疾病。引起肺症候群的漢他病毒主要分佈於美洲地區，包括有 Andes 病毒（阿根廷、智利）、Laguna Nigra 病毒（玻利維亞、巴拉圭）、Juquitiba 病毒（巴西）、Black Creek Canal/Bayou 病毒（美國東南部）、New York-1/Monongahela 病毒（美國東部），和 Sin Nombre 病毒（美國西南部與北美洲）等。

對於自然宿主感染後的病程尚未研究殆盡，但據推測應與 HFRS 相同，由齧齒動物的排泄物，藉著可能是飛沫的途徑傳染給人類。在阿根廷的疫情調查中，也曾報告過人類之間相互傳染的例子。

潛伏期推測為數天到六週，平均為兩週。感染者在非特異的發燒、肌肉疼痛和腸胃道症狀之後，突然地產生低血壓和呼吸窘迫的現象，並很快地進行到休克與嚴重的呼吸衰竭。死亡率可高達 40-50%；存活者通常會很快渡過急性期，但完全復原會需要數週到數個月的時間。幸運的是，除了少數個案之外，病患的肺功能最後大多可以完全恢復正常。此外，除了一些嚴重的個案之外，漢他肺症候群的患者，臨床上多無出血或腎臟方面的表現。

在實驗室檢查方面，病人會有血容比（hematocrit）上升、血中白蛋白低下和血小板低下的情形。要確定診斷仍需靠 ELISA、WB 或條帶免疫墨點法（strip immunoblot）來確認血清中的特異抗體 IgM，受感染的病患大多在住院期間就會產生急性的 IgM 抗體。此外，也可在特殊實驗室中，藉由 PCR 或 IHC，對病患的組織切片作染色來確診。

五、實驗室及其他檢查

（一）病毒分離：

1. 實驗動物分離法：取可疑病人之血清 0.3 mL，自皮下或肌肉注射入老鼠體內，經 20-30 天後抽取血液，用間接螢光抗體法檢測病毒抗原。若為

陽性反應，隨即取出肺臟用 PBS 製成 10% (wt/vol) 的乳劑，而後取 0.3 mL，再接種到老鼠體內，如此反覆約 3 次，即可自肺部取得高量的病毒，但用實驗動物分離病毒時必需在 P3 實驗室內進行。

2. 培養細胞分離法：取 0.1-0.2 mL，由上述方法製成之 10% 老鼠肺乳劑注入 Vero E6 細胞中，第二天去除舊培養液，並加入新鮮培養液繼續培養 2-3 週，在此期間需定期觀察細胞狀態，並每 5 天更換培養基及約 2-3 週繼代一次，大約進行二次左右，即可用間接螢光抗體法檢測細胞質內是否有漢他病毒特有之顆粒狀或乒乓球狀之螢光抗原存在。此病毒在 Vero E6 細胞中不會產生細胞病變，用細胞分離病毒約需 5-6 代才可分離到病毒，但必需在 P3 實驗室內進行。

- (二) 血清學診斷法：檢測漢他病毒抗體的方法有：(1) 螢光抗體法 (IF) (2) ELISA 法 (3) 免疫粘連血凝試驗法 (IAHA) 或 CF (4) HI (5) Protein G 抗體法 (6) 粒子凝集法 (HDPa) 等 6 種，其中以 IF 及 ELISA 法最常用。
- (三) 分子生物學診斷法：取病人急性期血清或死亡後八小時內的肺組織檢體，用 PCR 法檢測病毒基因，此時必須做病毒基因序列分析以免誤判。
- (四) 其他：死亡病例可取肺組織用免疫電顯法或免疫化學染色法檢測病毒體或病毒抗原。

六、治療及預後

- (一) 出血熱合併腎臟症候群：以臥床休息與早期支持療法為主，對於輸液的給予尤其需特別注意，大部分的病人會需要透析治療。在疾病的早期給予靜脈注射的 Ribavirin，已有證據顯示有幫助。
- (二) 漢他病毒肺炎症候群：提供呼吸方面的加護照顧以改善缺氧 (hypoxia) 情況，注意避免給予過多的輸液，以免惡化肺水腫。在適當的監測之下給予強心劑與升壓劑，預防休克的發生。Ribavirin 治療目前尚在研究階段，並無證據證實有效。在少數個案身上，體外循環加氧 (extracorporeal membrane oxygenation) 也曾有過成功的報告。

七、預防與感染控制

漢他病毒肺炎症候群病毒不易經由人和人方式傳播。主要的傳染方式是因人類呼吸道吸入感染漢他病毒之鼠類的排泄物，或分泌物，其他可能感染漢

他病毒肺症候群的方式包括：（一）被帶有漢他病毒的齧齒動物咬傷，或由口腔進食等造成感染，如攝食或喝到遭漢他病毒帶原者染污之食物與水。（二）遭齧齒動物污染之乾燥物質因翻攪而污染傷口，或結膜造成感染。（三）手沾到含有漢他病毒之微粒後，又接觸鼻子、眼睛或嘴巴造成感染。在這種飼養環境下，也應考慮經由細胞或組織移植而在動物間傳播此病毒的可能。

預防方法：（一）採取標準防護措施。（二）感染者無需隔離。（三）疫苗：在中國大陸及韓國已有市售之腎症候性出血熱去活化疫苗可資預防；漢他病毒肺症候群目前尚無疫苗可資預防，腎症候性出血熱之去活化疫苗對此型病毒無效。（四）避免接觸老鼠：居家環境老鼠的數目越多，漢他病毒肺症候群發生的機率也越高。因此，當務之急是設法減少家中老鼠數量，設法驅逐，或消滅倉庫、天花板等各角落的老鼠。（五）妥善儲放及處置食物（包括寵物食物）廚餘。（六）修補紗窗、門，以水泥、鐵網堵住內、外牆破損處。（七）房屋內外放置捕鼠籠。（八）維持居家環境整潔，立即清理居家及附近環境，清除玻璃、雜草、垃圾，必要時房屋周圍埋置地下 15 cm 之金屬防鼠網。（九）居家或附近 30 m 周圍不要有讓鼠類藏匿之材堆或廢棄物。（十）滅鼠：採用黏鼠板、捕鼠器、捕鼠籠或選擇毒餌進行滅鼠，或引入貓等老鼠天敵。（十一）清理可能藏匿老鼠的房屋（如久未使用的房屋或倉庫或地下室等）的要領：1.門窗全部打開使空氣流通，通風 30 分鐘後，再戴口罩、橡膠手套、護目鏡、防護衣鞋（雨衣、雨鞋可替代）進入清理，如果鄰近已有病例，口罩應為高效濾網型，且應密貼臉部方有保護作用。放置黏鼠板、毒鼠劑、捕鼠籠。2.清理前請先灑水，最好應先以 2% 之漂白水或其他消毒液消毒可能受污染之地面再予清洗。勿直接使用掃帚或吸塵器清理老鼠糞便、尿液或巢穴，避免引起灰塵飛揚，而增加吸入病毒之機會。3.廢棄物以溼布擦拭消毒後丟棄，廢棄物移開後其原處應再消毒。4.脫手套前，應先浸泡在消毒液中再以肥皂和水清洗，脫掉手套後再用肥皂和水徹底洗淨雙手。（十二）鼠屍的處理：1.撿拾鼠屍時，需戴塑膠或橡膠手套，並於鼠屍灑上漂白水或酒精，待消毒作用 30 分鐘後再行清理，置入雙層塑膠袋密封後，交清潔隊員帶走。2.不再使用之捕鼠器，須以消毒劑清洗。在清潔過程中，必需戴塑膠手套。3.廢棄物應置於雙層塑膠袋焚燒或掩埋，如有困難可與當地環保及衛生單位聯繫請求協助。4.清理完後於脫手套前，應先浸泡消毒再脫除手套，並洗淨雙手。（十三）如果活動地區僅限於旅館、都市地區

或野外露營，一般而言是安全的。但如果是進入很少住人的空屋，或幫人清理後院，則需要提高警覺，避免被感染。（十四）居家環境以漂白水（1000 至 1500 ppm 或家用漂白水 1:10）潑灑，待消毒作用 30 分鐘後，再行清理。（十五）身體如有不適，應立即就醫，以便及早治療，提高治癒率。

八、通報方式及時限

屬第二類法定傳染病，醫師診斷後，須於 24 小時內以上網、傳真或電話等方式通報。