

克里米亞-剛果出血性熱之流行病學、檢驗診斷、 治療與疫苗發展現況

江亭誼^{1*}、李政益²、陳昶勳³

摘要

克里米亞-剛果出血性熱(Crimean-Congo haemorrhagic fever, CCHF)為蜚媒傳播之人畜共通傳染病，引起人類疾病的蜚蟲(tick)傳播病毒疾病中分佈最廣泛，僅次於蟲媒病毒之登革出血熱。近十年許多國家疾病發生率增加，亦有逐漸擴散之趨勢，造成大多數 CCHF 流行國家極大之疾病負擔。因此世界衛生組織研發藍圖(World Health Organization Research and Development Blueprint, WHO R&D Blueprint)，將 CCHF 病毒(CCHFV)訂為排序優先(high-priority)病原體之一，以期開發可供定點即時檢驗之合格商業試劑、候選藥物與疫苗。本文收集彙整 CCHF 國際間疫情與流行病學、診斷、治療藥物及疫苗等相關資料，並且論及臺灣蜚種與傳入臺灣的可能性，可做為未來訂定防疫政策之參考。

關鍵字：克里米亞-剛果出血熱、蜚媒病毒、人畜共通傳染病

前言

世界衛生組織研發藍圖(World Health Organization Research and Development Blueprint, WHO R&D Blueprint)為使疾病發生流行期時有即時醫療對策可加以運用，針對醫療技術未明或因應量能不足之新興疾病清單加以優先排序，2018 年審查訂定 8 種可能造成突發公共衛生事件和缺乏有效的藥物和或疫苗，而迫切需要加速研究和開發的疾病，克里米亞-剛果出血熱(Crimean-Congo hemorrhagic fever, CCHF)為其中之一[1]。CCHF 是由蜚蟲(tick)媒介傳播疾病，可引起人類嚴重、致命出血熱，疾病致死率約 10–40% [2]。於 1944 年在前蘇聯克里米亞地區，

¹衛生福利部疾病管制署新興傳染病整備組

²衛生福利部疾病管制署疫情中心

³衛生福利部桃園醫院

DOI : 10.6524/EB.202102_37(4).0001

通訊作者：江亭誼^{1*}

E-mail : tiffany@cdc.gov.tw

投稿日期：2019 年 11 月 14 日

接受日期：2020 年 03 月 27 日

近200名士兵因發燒休克伴出血病徵，首次被描述為「克里米亞出血熱」，直到1967年蘇聯科學家從烏茲別克患者中分離出病毒[3]，另於1956年在剛果民主共和國一名13歲患者中分離類似臨床特徵病毒，在1969年兩者合併為CCHF[3]，涵蓋兩個不同地理區域顯示其早期廣泛傳播跡象。

自2000年CCHF病例和地理範圍明顯增加，地理分佈已擴及歐洲、非洲、中東、亞洲等地區。隨著全球氣候變遷、與病毒傳播相關之病媒宿主種類及數量繁多且與生態環境交互影響複雜，使CCHF成為全球性新興傳染病威脅。

CCHF雖非臺灣法定傳染病，國內並無疑似病例，但近年國際貿易交流頻繁，鄰近中國亦為疾病流行區之一，增加境外移入牲畜與病例之風險，加上氣候變化亦可能造成蜱蟲種群之動態變化。本文蒐集CCHF感染之相關研究，簡述病毒分子演化、病媒宿主傳播特性、人類個案流行病學等訊息、感染者之臨床症狀與病理特徵、檢驗診斷、治療藥物與疫苗等發展現況，提供公共衛生防疫人員與醫護人員新知及政策規劃之參考。

材料與方法

本文在 PubMed、世界衛生組織網站，搜索組合術語「Crimean-Congo hemorrhagic fever」、「treatment」、「vaccine」、「diagnosis」、「tick-borne」等標題，篩選2000年1月1日至2019年9月30日期間發表的文獻，根據標題和摘要進行選擇，另參考試劑使用說明，彙整並簡述研究現況。

結果

病毒分子演化

克里米亞-剛果出血熱病毒(CCHFV)為單鏈 RNA，屬於 Nairoviridae 科 orthonairovirus 屬，直徑約 90–100nm 球形包膜病毒，具有螺旋結構單鏈 RNA 分三片段：S 片段（1.7–2.1kb 編碼核衣殼蛋白 N）、M 片段（4.4–6.3 kb 編碼糖蛋白 Gn,Gc）、L 片段（11–14.4 kb 編碼 RNA 聚合酶）。CCHFV 具高度序列多樣性，分析 S 片段鑑定出 7 個病毒演化譜系，包括 3 支非洲譜系（I 塞內加爾、毛里塔尼亞／II 烏干達、南非及剛果共和國／III 西班牙與其他非洲地區）、1 支亞洲譜系（IV-亞洲分支 1：阿曼、伊朗、阿富汗、巴基斯坦／IV-亞洲分支 2：哈薩克、塔吉克、烏茲別克、印度和中國等）、3 支歐洲譜系（V 覆蓋巴爾幹半島、土耳其和俄羅斯／VI 希臘／VII 俄羅斯），分子親緣關係顯示病毒可能從非洲到歐洲、中東再到亞洲之逐步擴散[4]。

病媒宿主傳播特性

CCHFV 以蜱蟲作為媒介和宿主，已在數種硬蜱科(Ixodidae)（主要）和軟蜱科(Argasidae)（極少）中發現，包括花蜱屬(*Amblyomma*)、扇頭蜱屬(*Rhipicephalus*)、血蜱屬(*Haemaphysalis*)、革蜱屬(*Dermacentor*)、硬蜱屬(*Ixodes*)、銳緣蜱屬(*Argas*)和鈍緣蜱屬 (*Ornithodoros*)（表一）[5–8]。其中最重要的是硬蜱屬 *Ixodes* 之 *Hyalomma*

spp 為雙宿主生命週期（未成熟蜱蟲以相同宿主為食，成蟲以第二個宿主為食）（圖一），當蜱蟲吸食感染宿主時獲得病毒，至中腸複製再傳播到其他組織，在唾液腺、卵巢、睪丸病毒量達最高[6]。除可維持病毒在蜱蟲體內的各個發育階段（幼蟲、若蟲和成蟲）跨蟲期存活外，亦可經卵巢感染垂直傳播至子代。此外感染蜱蟲可透過吸食未感染新宿主，或蜱蟲近距離吸食同一宿主之共食方式水平傳播病毒[6]（如圖一虛線）。

表一、脊椎動物宿主採集之蜱種檢出CCHFV

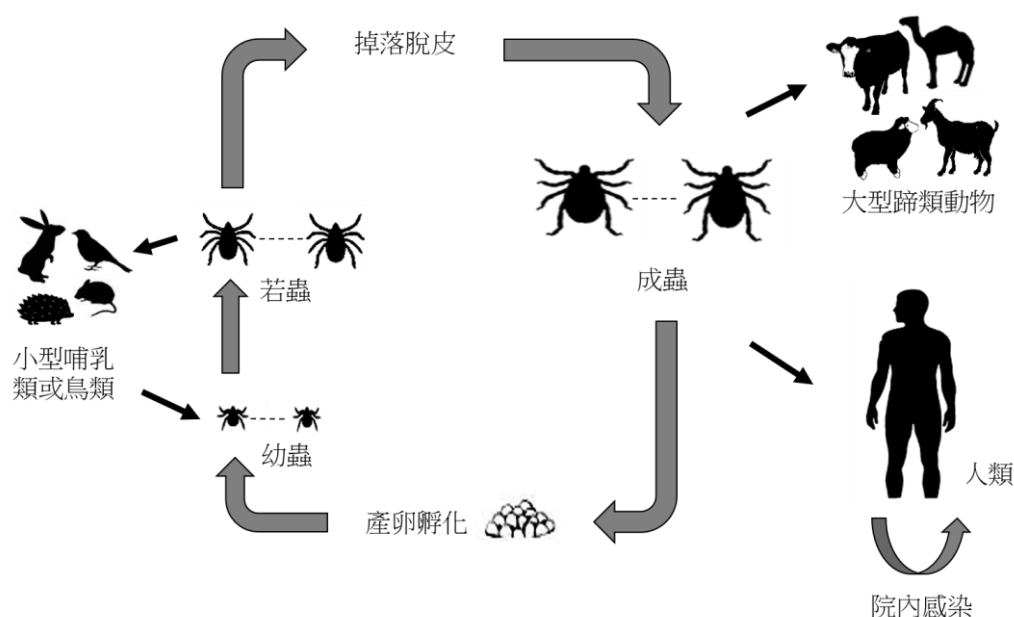
蜱蟲種類	地區／國家	採集動物宿主
寄主為食時收集的 <i>Hyalomma spp.</i>		
<i>H. aegyptium</i>	伊朗、土耳其-敘利亞邊境	水牛、陸龜
<i>H. anatolicum</i> [#]	亞美尼亞、印度、伊朗、哈薩克、塔吉克、阿曼、土耳其、土庫曼、烏茲別克	家牛、山羊、綿羊、雙峰駱駝、單峰駱駝、雞、牲畜
<i>H. asiaticum</i>	中國、伊朗、哈薩克斯坦、塔吉克斯坦、土庫曼、吉爾吉斯、烏茲別克斯坦	家牛、山羊、綿羊、雙峰駱駝、牲畜
<i>H. dromedarii</i>	埃及*、伊朗、土庫曼	家牛、山羊、綿羊、雙峰駱駝、單峰駱駝、牲畜
<i>H. excavatum</i>	埃及*、加納、奈及利亞、阿曼*、土耳其	家牛、山羊、綿羊、雙峰駱駝
<i>H. impeltatum</i>	衣索比亞、奈及利亞、塞內加爾	家牛、山羊、綿羊、雙峰駱駝
<i>H. impressum</i>	塞內加爾	家牛
<i>H. lusitanicum</i>	西班牙	馬鹿
<i>H. nitidum</i>	中非共和國	家牛
<i>H. marginatum</i> [#]	亞美尼亞、保加利亞、克里米亞、伊朗、土耳其、吉爾吉斯、科索沃、肯亞、毛利塔尼亞	家牛、山羊、綿羊、禿鼻烏鴉、家豬、雙峰駱駝、鳥類、雞、牲畜
<i>H. rufipes</i> [#]	奈及利亞、塞內加爾、南非、伊朗	家牛、綿羊、犀鳥、大羚羊
<i>H. schulzei</i>	伊朗	牲畜
<i>H. scupense</i>	伊朗、哈薩克、塔吉克、土耳其、烏茲別克、肯亞、吉爾吉斯	家牛、山羊、綿羊、雙峰駱駝
<i>H. truncatum</i> [#]	吉爾吉斯、奈及利亞、塞內加爾、南非、塔吉克、土耳其	人類、大羚羊、家牛、綿羊
<i>H. turanicum</i> [#]	阿爾巴尼亞、克里米亞、吉爾吉斯	家牛
寄主為食時收集的 non- <i>Hyalomma spp.</i>		
<i>Amblyomma variegatum</i>	加納、奈及利亞、塞內加爾、烏干達	家牛、山羊、綿羊
<i>Dermacentor marginatus</i> [#]	克里米亞（羅斯托夫）、哈薩克、摩爾多瓦、土耳其、烏茲別克	家牛、山羊、綿羊、家豬
<i>Haemaphysalis concinna</i>	土耳其	綿羊
<i>Haemaphysalis inermis</i>	伊朗	綿羊
<i>Haemaphysalis parva</i>	土耳其、高加索	家牛、山羊、綿羊
<i>Haemaphysalis punctata</i>	保加利亞、克里米亞、伊朗、肯尼亞、吉爾吉斯、摩爾多瓦、南非、土耳其	家牛、山羊、綿羊、禿鼻烏鴉、雙峰駱駝、大羚羊
<i>Ixodes ricinus</i>	克里米亞、摩爾多瓦、土耳其、亞美尼亞	家牛、山羊、綿羊
<i>Rhipicephalus annulatus</i>	亞美尼亞、北高加索、土耳其、烏茲別克、塞內加爾	家牛、綿羊

(續上頁)表一、脊椎動物宿主採集之蜱種檢出CCHFV

蜱蟲種類	地區／國家	採集動物宿主
寄主為食時收集的non- <i>Hyalomma</i> spp.		
<i>Rhipicephalus decoloratus</i>	烏干達、塞內加爾	家牛
<i>Rhipicephalus appendiculatus</i>	亞美尼亞	家牛
<i>Rhipicephalus bursa</i>	亞美尼亞、克里米亞、希臘、伊朗、土耳其、阿曼*	雙峰駱駝、家牛、山羊、綿羊
<i>Rhipicephalus e. evertsi</i>	南非、塞內加爾	家牛、山羊、綿羊
<i>Rhipicephalus guilhoni</i>	烏茲別克	家牛
<i>Rhipicephalus pumilio</i>	亞美尼亞	牲畜
<i>Rhipicephalus rossicus</i>	保加利亞、克里米亞	家牛、刺猯、歐洲野兔
<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	保加利亞、克里米亞、伊朗、吉爾吉斯	家牛、山羊、綿羊、綿羊、牲畜
<i>Rhipicephalus turanicus</i>	土耳其	家牛、山羊、綿羊、牲畜
<i>Argas persicus</i>	烏茲別克	雞
<i>Argas reflexus</i>	伊朗	綿羊
<i>Ornithodoros lahorensis</i>	伊朗	家牛、綿羊
	伊朗	綿羊

*從進口動物中採集之蜱蟲

#孵化幼蟲或剛蛻變蜱蟲亦檢測到CCHFV

圖一、*Hyalomma* spp. 蜱蟲的生活史[21]

蜱蟲發育和活動率隨溫度而增加(最低溫度14–16°C), 暖和氣候及短秋冬季節有助於增加蜱蟲存活率, 且提高幼蟲孵化率[7], 研究發現*H. marginatum* 吸血感染後, CCHFV在4°C長達10個月後仍可透過叮咬傳播脊椎動物[5]。

脊椎動物是CCHFV擴增宿主，僅產生短期病毒血症（小於14天）且為無症狀感染，包括許多野生和家畜動物。未成熟蜱蟲常以幼小哺乳動物（野兔和刺猬）和鳥類為食，可在不同發育階段垂直傳播病毒，對於維持病毒種群非常重要。成蟲通常以大型脊椎動物為食，可承受較大蜱蟲負荷，在短時間內感染相當數量的蜱蟲，進而感染大部分活動性蜱蟲族群。儘管大多數鳥禽類可能對CCHFV感染具有抵抗力，但遷徙鳥類仍是未成熟蜱蟲攝食來源，有助於長距離傳播感染蜱蟲[8]。

人類病例與感染風險因素

自1944年起已有30多個國家陸續報告CCHF病例（表二），包括非洲（剛果民主共和國、南非、塞內加爾、烏干達、坦桑尼亞、毛里塔尼亞、肯亞、蘇丹），亞洲（巴基斯坦、阿富汗、塔吉克、哈薩克、中國、印度）、中東（伊朗、伊拉克、阿拉伯聯合大公國、沙烏地阿拉伯、阿曼）和東南歐（俄羅斯聯邦、保加利亞、阿爾巴尼亞、科索沃、土耳其、喬治亞、希臘和西班牙）（表二）[3–4,9–11]。2011年印度首次出現CCHF病例，3名死亡病例包括指標患者，主治醫師和護士[10]。西班牙也在2016年8月報導首例CCHF本地病例，被蜱蟲叮咬的62歲男子死亡，並感染一名護士[11]。近20年間，CCHF最常發生在土耳其、俄羅、伊朗、阿富汗[9]。土耳其自2002年起，超過10,000多例病例[9]。部分國家已列為法定傳染病，常規監測CCHF。此外德國、英國及法國曾發生境外移入的個案。

表二、CCHFV 人類病例

區域	首次本土病例報告	國家	期間	病例數
非洲	1956	剛果民主共和國	1956	2
	1958	烏干達	1958–1977	12
	1981	南非	1981–1986	32
	1983	毛里塔尼亞	1983–2004	39
	1983	布基納法索	1983	1
	1986	坦桑尼亞	1986	1
	2000	肯亞	2000	1
	2003	塞內加爾	2003	1
	2008	蘇丹	2008	8
歐洲	1944	俄羅斯南部（斯塔夫羅波爾、羅斯托夫、伏爾加格勒、阿斯特拉罕、卡米爾基亞、印古什提亞、達吉斯坦、卡拉恰沃-切爾克斯西亞、克里米亞）	2005–2015	1397
	1953	保加利亞*	1953–2009	2431
	1954	科索沃	1995–2010	216
	2001	阿爾巴尼亞	2001–2006	32
	2002	土耳其*	2002–2017	10333
	2008	希臘*	2008	1
	2009	喬治亞*	2009–2017	56
	2016	西班牙*	2016	2

(續上頁)表二、CCHFV 人類病例

區域	首次本土病例報告	國家	期間	病例數
中東	1979	阿拉伯聯合大公國	1979–2000	>150
	1979	伊拉克*	1990–2010	314
	1979	科威特	1980–1982	2
	1989	沙烏地阿拉伯	1989–1990	8
	1995	阿曼	1995–2014	34
	1999	伊朗*	1999–2017	1256
亞洲	1944	塔吉克	1943–2010	237
	1948	哈薩克	1948–2013	704
	1950	阿富汗	1998–2017	334
	1965	中國	1965–1997	286
	1976	巴基斯坦*	1976–2017	429
	2011	印度*	2011–2015	47

*目前全面強制監視

人類 CCHFV 血清學調查（多為伊朗、土耳其、希臘、保加利亞、沙烏地阿拉伯研究）：一般人平均陽性率約為 4.7%(0.1–14.4%)、高危險群（動物工人、肉販與屠宰業者、農人）與患者／疑似病例／接觸者則分別為 23.8%(16.5–30.3%)和 44.1% (18.5–85.0%)；動物 CCHFV 血清陽性率：駱駝 17.1% (1.4–40.0%)、家牛 18.9% (0.6–79.1%)、山羊 24.3% (0.4–68.8%)、綿羊 29.3% (0.3–85.7%)和其他牲畜（水牛、驢、馬、駝鳥）27.1% (1.1–58.8%)，整體平均陽性率 24.6% [13]。人類血清陽性風險因素包括動物接觸（主要為家畜與反芻動物）、畜牧業、農業、蟬蟲叮咬史、年齡大於 30 歲和分泌物暴露[13–14]。典型感染途徑是透過蟬蟲叮咬 [3–4,13–14]，其次是接觸感染患者體液或污染醫療設備之醫源感染[15–16]，少有母嬰垂直感染與性行為傳播的報導[9]。

影響人類CCHF風險的氣候環境特徵：北半球普遍在5–9月間，6–7月達到最高峰[8]。在土耳其、伊朗和保加利亞的研究調查發現人類CCHF發生率與平均月溫度呈正相關[5,7,17–19]，此外伊朗研究中發現最大相對濕度亦呈正相關[39]。研究也發現CCHF發病率和海拔高度大於400米（1340米為*Hyalomma* spp. 最高閾值）地區、灌木和草本植被區、標準化植被指數亦存在正相關[17–19]，可能是對蟬蟲生命週期動態和生存的間接影響而產生。各種實證研究和模型研究顯示，CCHF風險區域與適合*Hyalomma* spp.（尤其是*H. marginatum*）生存的氣候環境因素相關[7,17–19]。根據2017年WHO資料顯示[2]，CCHF的北限為北緯50度，亦是*Hyalomma* spp.地理界限。

臨床症狀與病理特徵

人類感染此疾病易造成嚴重或致命的後果，亦有無症狀或亞臨床感染者。CCHFV 感染可分四個不同的階段：潛伏期，出血前期，出血期和恢復期。短暫潛伏期（通常小於 7 天，取決於感染方式），出血前期（約 1–7 天）為非特異性症狀，包括快速高燒，疲勞和肌肉痛，伴有嘔吐和腹瀉；出血階段特徵是血小板減少、肝臟酵素升高、出血性表徵（瘀點／斑、鼻、牙齦、胃腸道和腦出血），嚴重者會致彌散性血管內凝血、休克和多器官衰竭，死亡多發生在發病後第 5–14 天[3,20]。存活者通常在發病後 10 天開始改善，恢復則需一個月或更長時間[21]。CCHFV 感染後存活者之長期影響尚未進行充分研究，無法確定是否存在特殊併發症。CCHFV 可在死亡者的脾、肺、肝、心臟和腸組織中檢測到，免疫組織化學染色法顯示主要細胞標的為單核吞噬細胞、內皮細胞和肝細胞[20]。感染單核吞噬細胞和消耗淋巴細胞可保護病毒免於吞噬和使免疫失活，增強病毒傳播，並釋放細胞因子介白素、腫瘤壞死因子、其他炎症介質等；肝細胞壞死進一步釋放腫瘤壞死因子和促凝物，損害凝血因子合成；內皮細胞損害使紅血球和血漿滲入組織，且活化凝血級聯反應，導致出血和皮疹[20–21]。

生物安全與檢驗診斷

CCHFV 被歸類為第四類風險病原體，需在生物安全第四等級(biosafety level 4, BSL-4)操作。病毒如被去活化，如 2%戊二醛、1%次氯酸鈉、高溫（56°C 30 分鐘或 60°C 15 分鐘）、紫外線（大於 1,200 μ W/cm²）、pH 小於 6 等[4,22]，則可在較低生物安全等級環境操作。

病毒血症典型持續時間為 1 至 9 天[3,23]，但有報導於發病後長達 36 天仍可自血清檢出 RNA[31]，出血前階段患者的唾液和尿液中可檢測到 CCHFV[24–25]。疾病初期病毒量是最重要預後因素，高於 10⁸copies/ml 與致命結果相關[23]。發病後第 4 天開始檢測到 CCHFV IgM，第 2–3 週達到抗體效價高峰，4 個月後降至無法檢測，IgM 出現後 1–2 天可發現 IgG 陽轉（急性期 4 倍上升），且可被偵測至少 5 年[3]。

即時定量 RT-PCR (quantitative reverse transcription-PCR, qRT-PCR) 可快速檢測臨床檢體中 CCHFV，引子設計針對多數 CCHFV 分離株 S 片段之高核苷酸保守性區域[4]。另已開發多重 PCR 晶片可同時檢測伊波拉、馬堡熱、CCHF、拉薩熱、裂谷熱、登革熱、黃熱病及天花病毒和痘苗病毒，且與其他新興病毒無交叉反應[26]。以重組酶聚合酶擴增技術(recombinase polymerase amplification, RPA)與反轉錄環形等溫核酸增幅法(reverse transcription loop-mediated isothermal amplification, RT-LAMP)為基礎開發的恆溫擴增試驗，可在單一溫度下以原始檢體中擴增(偵測極限 RPA 為 251copies、LAMP 為 50 copies) [27–28]，適合用於現場診斷或資源匱乏實驗室，但檢測效能有待評估。目前數種商用 RT-PCR 試劑，標有歐盟合格認證(CE-IVD)和研究用(RUO)診斷檢測產品（表三）。

表三、商品化診斷試劑

診斷類型	檢測時間	商品化試劑 (儲存溫度)	偵測極限 或性能	檢測檢體	來源
分子 檢測	3小時	RealStar® CCHFV RT-PCR Kit* (-25~-15°C)	1.4x10 ⁴ copies/mL	血液、血清 核酸	Altona Diagnostics GmbH (德國)
	NA	FTD CCHFV*	1×10 ³ copies/mL	全血核酸	Fast-track Diagnostics (馬爾他)
	2.5小時	Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV) Real Time RT-PCR Kit*(-20°C)	1×10 ³ copies/mL	血清、血漿、蟬蟲核酸	Liferiver™ Shanghai ZJ Bio-Tech Co., Ltd (中國)
	3.5小時	Congo-Crimea Real-TM*(≤-16°C)	10 ³ copies/mL	血清、血漿、蟬蟲核酸	Sacace Biotechnologies (義大利)
	3.5小時	AmpliSens® CCHFV-FRT PCR kit* (-24~-16°C)	5×10 ³ copies/mL	血液、血漿、血清和蟬蟲核酸	Ecoli Ltd. (斯洛伐克)
	NA	LIPSGENE® CCHF Kit	≥10 copies/run	所有檢體萃取核酸	VL-Diagnostics GmbH (德國)
	3小時	genesig® CCHFV-EASY Kit (-20°C)	< 100 copies/run	所有檢體萃取核酸	genesig /Primerdesign Ltd (英國)
	3小時	HumqPCR-realtime™ CCHF(-20°C)	NA	血液、血清、糞便、呼吸液、消化液、組織等核酸	BioinGentech (智利)
	2.5小時	Febrile, BioThreat (9-plex,20-plex,26-plex) (NA)	<10 copies/run	純化的基因組核酸	GenArraytion Inc. (美國)
	血清 學檢 測	70分鐘	IIFT BIOCHIPS*(2~8°C)	敏感性 IgG: 86.1%, IgM: 93.9% 特異性 IgG:100% IgM: 100%	血清、血漿、細胞培養液
3小時		VectoCrimea-CHF ELISA (2~8°C)	敏感性 IgG:80.4%, IgM: 87.8% 特異性 IgG:100% IgM: 98.9%	血清、血漿	Vector-Best (俄國)
10-12小時		BLACKBOX CCHFV IgG, IgM ELISA Kits (2~8°C)	NA	血清	Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine (德國)

(續上頁)表三、商品化診斷試劑

診斷類型	檢測時間	商品化試劑 (儲存溫度)	偵測極限 或性能	檢測檢體	來源
	2小時	CCHF-IgG, IgM ELISA Kits (2~8°C)	NA	血清、血漿、細胞培養液或體液	Creative Diagnostics (美國)
	2小時	CCHFV-IgG, IgM ELISA Kits (2~8°C)	NA	血清、血漿	Alpha Diagnostic International / ADI (美國)
	2.5小時	Human CCHF-IgG,-IgM ELISA Kit (2~8°C)	NA	血清、血漿、細胞培養液或體液	Abbexa (英國)

*歐盟合格認證CE-IVD，未標示者為研究用試劑
NA：無公開資料

多數血清學檢測以CCHFV之N蛋白為標的，可誘導人體產生早期、強烈和持久免疫反應[4]。已開發商用酵素免疫分析法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)和間接免疫螢光測定(indirect immunofluorescence assay, IFA)試劑用於檢測人IgM和IgG之CCHFV特異性抗體，多以研究用形式上市(表三)，其中僅Vector-Best CCHF ELISA和Euroimmun CCHF IFA進行多中心之性能測試[29]。CCHFV中和測定具有很大確認價值，常用溶斑減少試驗法(plaque reduction neutralization test, PRNT)，約需5-7天可得到結果，但必須在BSL-4處理，應用上較困難。

治療與疫苗

確診病人仍採症狀控制的一般支持療法。Ribavirin因體外活性和動物模型顯示功效而被廣泛使用，但臨床證據尚無定論。土耳其和伊朗回顧性研究顯示，接受ribavirin患者死亡率較低或恢復較快，尤其在早期(發病後4天內)服用[30]。Ribavirin在暴露後預防的益處尚有爭議，但最近整合分析發現，對易被傳染和接觸暴露風險的醫護人員，可降低感染風險(OR=0.01, 95% CI=0-0.03)[31]。以小鼠模型評估廣效性RNA聚合酶抑制劑favipiravir功效，在症狀發作後期給藥，仍優於ribavirin且具有持續效果[32]，但研究數據太少，無法推薦常規使用。

目前尚無可用於人類之安全有效疫苗。蘇聯最早開發不活化疫苗以CCHFV培養於乳鼠腦組織，1974年在保加利亞獲得許可，進行人體第1期疫苗試驗，但產生抗體之病毒中和能力有限[33]。近期發展中疫苗多在動物實驗階段，包括以重組水泡性口炎病毒(recombinant vesicular stomatitis viruses, rVSV)表達CCHFV-GP(glycoprotein, GP)，接種於基因敲除小鼠模型(模仿人類CCHF)，所有小鼠對CCHFV臨床株具有耐受性，且觀察到抗CCHFV-GP IgG與中和抗體效價[34]；另表達CCHF-VGP重組疫苗之改良痘苗病毒(modified vaccinia virus, MVA, Ankara)與DNA疫苗(編碼ubiquitin-linked CCHFV-Gc、Gn和N)可在感染蜱蟲叮咬之致死小鼠模型中100%保護接種小鼠死亡[35-36]。

結論與建議

全球化、氣候變化、棲息地改變、人類與動物族群頻繁遷移影響蜱媒病毒及蜱蟲地理分佈。CCHFV生活史涉及多種蜱蟲和大量擴增動物宿主，且環境、氣候變化及野生鳥類在病毒傳播中發揮關鍵作用。臺灣屬高溫潮濕之亞熱帶氣候，有助於蜱蟲生長，但完整蜱種調查文獻稀少。美國海軍第二醫學研究團隊於1955–1978年蒐集蜱蟲樣本與文獻紀錄：1935–1984年臺灣地區有32種蜱種，硬蜱科有7屬29種，分別為血蜱屬(*Haemaphysalis*)12種、硬蜱屬(*Ixodes*)8種、花蜱屬(*Amblyomma*)4種、扇頭蜱屬(*Rhipicephalus*)3種、革蜱屬(*Dermacentor*)1種、盲花蜱屬(*Aponomma*)1種，軟蜱科有2屬3種，為銳緣蜱屬(*Argas*)2種、鈍緣蜱屬(*Ornithodoros*)1種[37]。近十年來國內在鼠類與犬類宿主所採集蜱蟲並未發現新種類[38–39]。臺灣現有蜱種與CCHFV相關的*R. sanguineus*，多發現寄生在犬類及黃鼠狼，尚未有記載*Hyalomma* spp.之文獻。臺灣位處東亞候鳥遷徙路徑且多樣化棲地適合南遷北返中繼站，而俄羅斯、中國與印度皆為CCHV流行區，在1995–2016年鳥類調查研究中鑑定5個屬16蜱種，其中尚有花蜱屬(*Amblyomma*)、部分硬蜱屬(*Ixodes*)與血蜱屬(*Haemaphysalis*)無法鑑定到種別，此外發現*Haemaphysalis wellingtoni*、*Ixodes columnae* 及 *Ixodes turdus*為臺灣新增加蜱種[40]，顯示鳥類遷移可能將新蜱種帶入，成為傳播新興蜱媒傳染病的隱患。

由於CCHF病例僅有輕度或非特異出血熱症狀，在非流行地區仍需仰賴醫療專業人員對CCHF的警覺性，關鍵步驟是將其診斷納入鑑別診斷考量，並立即採取特定的屏障預防措施。此外亦需要定期更新風險警示與提供實證資訊。2013–2016年西非爆發伊波拉病毒感染疫情（西非亦為CCHF流行區），導致全球警覺旅行相關之病毒性出血性疾病的風險，許多國家重新審視並加強邊境檢查和病例處理，這些作為亦有助於限制CCHF等出血熱病例的引入和後續傳播。此外野生動物和家畜的病毒血症期短（通常小於14天），應落實進口動物隔離檢疫與進口牲畜的殺滅劑處理，以減少引入感染之蜱蟲種群的風險。

儘管CCHFV並非主要動物病原體，但蜱蟲媒介與動物宿主調查，在風險評估與疾病預測亦有重要價值，為瞭解臺灣地區的病媒或動物中CCHFV傳播，需強化跨部門的「防疫一體」(One Health)合作，建立病媒和動物監測（特別是候鳥）的指引、人類與動物診斷方法的完整評估與整合、病例辨識能力，加強監測人類、動物和蜱蟲族群之流行病學變化以提供預警。在沒有常規動物監視的情況下，建議農政單位或學術研究計畫於目前現有的動物（例如因應禽流感之候鳥或禽類監測）或蜱蟲監測計畫（蜱蟲同時為CCHFV媒介和儲主，可在其體內長期存活）中增加此病毒之檢驗項目。在有效疫苗與治療藥物開發前，應對CCHFV需依靠快速識別和適當感染控制措施，第一線醫院及參考實驗室在疾病應變中扮演重要角色。此外CCHFV在復原者體內持續存活時間及對感染傳播的影響，仍存在許多未知疑惑，需持續關注國際研究發展以提供醫院正確臨床與感染控制指引。

參考文獻

1. WHO. R&D Blueprint for action to prevent epidemics 2017. Available from: <http://www.who.int/blueprint/en/>.
2. WHO. Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) 2017a. Available from: http://www.who.int/csr/disease/crimean_congoHF/en/.
3. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(4): 203–214.
4. Bartolini B, Gruber CE, Koopmans M, et al. Laboratory management of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infections: perspectives from two European networks. *Euro Surveill* 2019; 24(5): 1800093.
5. Turell MJ. Role of ticks in the transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. In: Ergonul O, Whitehouse CA (2007) Crimean-Congo Hemorrhagic Fever – A Global Perspective. Netherlands Dordrecht: Springer, 2007; 143154.
6. Sojka D, Franta Z, Horn M, et al. New insights into the machinery of blood digestion by ticks. *Trends Parasitol* 2013; 29(6): 276–85.
7. Estrada-Pena A, Martinez Aviles M, Munoz Reoyo MJ. A population model to describe the distribution and seasonal dynamics of the tick *Hyalomma marginatum* in the Mediterranean Basin. *Trans bound Emerg Dis* 2011; 58(3): 213–23.
8. Gale P, Stephenson B, Brouwer A, et al. Impact of climate change on risk of incursion of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in livestock in Europe through migratory birds. *J Appl Microbiol* 2012; 112(2): 246–57.
9. Spengler JR, Bente DA, Bray M, et al. Second International Conference on Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Antiviral Res* 2018; 150:137–47.
10. Patel AK, Patel KK, Mehta M, et al. First Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in India. *J Assoc Physicians India* 2011; 59: 585–9.
11. Negrodo A, de la Calle-Prieto F, Palencia-Herrejón E, et al. Autochthonous Crimean-Congo hemorrhagic fever in Spain. *N Engl J Med* 2017 13; 377(2): 154–61.
12. Leblebicioglu H, Ozaras R, Fletcher TE, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever in travellers: a systematic review. *Travel Med Infect Dis* 2016; 14(2): 73–80.
13. Nasirian H. Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) seroprevalence: A systematic review and meta-analysis. *Acta Trop* 2019; 196:102–20.
14. Xia H, Li P, Yang J, et al. Epidemiological survey of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Yunnan, China, 2008. *Int J Infect Dis* 2011; 15(7): e459–63.
15. Aslam S, Latif MS, Daud M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: risk factors and control measures for the infection abatement. *Biomed Rep* 2016; 4:15–20.
16. Guven G, Talan L, Altintas ND, et al. An unexpected fatal CCHF case and management of exposed health care workers. *Int J Infect Dis* 2017; 55:118–21.

17. Ansari H, Shahbaz B, Izadi S, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever and its relationship with climate factors in southeast Iran: a 13-year experience. *J Infect Dev Ctries* 2014; 8:749–57.
18. Mostafavi E, Chinikar S, Bokaei S, et al. Temporal modeling of Crimean-Congo hemorrhagic fever in eastern Iran. *Int J Infect Dis* 2013;17:e524–8.
19. Vescio FM, Busani L, Mughini-Gras L, et al. Environmental correlates of Crimean-Congo haemorrhagic fever incidence in Bulgaria. *BMC Public Health* 2012;12: 1116.
20. Chinikar S, Mirahmadi R, Moradi M. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF). In: Lorenzo-Morales J, ed. *Zoonosis*. IntechOpen, 2012:193–212.
21. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res* 2013; 100:159–89.
22. Smither S, Phelps A, Eastaugh L, et al. Effectiveness of four disinfectants against Ebola virus on different materials. *Viruses* 2016;8(7): E185.
23. Hasanoglu I, Guner R, Carhan A, et al. Crucial parameter of the outcome in Crimean Congo hemorrhagic fever: Viral load. *J Clin Virol* 2016; 75: 42–6.
24. Bodur H, Akinci E, Onguru P, et al. Detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genome in saliva and urine. *Int J Infect Dis* 2010; 14(3): e247–9.
25. Thomas S, Thomson G, Dowall S, et al. Review of Crimean Congo hemorrhagic fever infection in Kosova in 2008 and 2009: prolonged viremias and virus detected in urine by PCR. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012; 12(9): 800–4.
26. Das S, Rundell MS, Mirza AH, et al. A Multiplex PCR/LDR assay for the simultaneous identification of category a infectious pathogens: agents of viral hemorrhagic fever and variola virus. *PLoS One* 2015; 10: e0138484.
27. Bonney LC, Watson RJ, Afrough B, et al. A recombinase polymerase amplification assay for rapid detection of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11: e0006013.
28. Osman HA, Eltom KH, Musa NO, et al. Development and evaluation of loop-mediated isothermal amplification assay for detection of Crimean Congo hemorrhagic fever virus in Sudan. *J Virol Methods* 2013; 190 (1): 4–10.
29. Vanhomwegen J, Alves MJ, Zupanc TA, et al. Diagnostic assays for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Emerg Infect Dis* 2012; 18(12): 1958–65.
30. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect* 2006; 52(3): 207–15.

31. Ergönül Ö, Keske Ş, Çeldir MG, et al. Systematic review and meta-analysis of postexposure prophylaxis for Crimean-Congo hemorrhagic fever virus among healthcare workers. *Emerg Infect Dis* 2018; 24(9): 1642–8.
32. Hawman DW, Haddock E, Meade-White K, et al. Favipiravir (T-705) but not ribavirin is effective against two distinct strains of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in mice. *Antiviral Res* 2018; 157: 18–26.
33. Christova I, Kovacheva T, Georgieva D, et al. Vaccine against Congo-Crimean haemorrhagic fever virus – Bulgarian input in fighting the disease. *Probl Inf Parasit Dis* 2009; 37:7–8.
34. Rodriguez SE, Cross RW, Fenton KA, et al. Vesicular stomatitis virus-based vaccine protects mice against Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Sci Rep* 2019; 9: 7755.
35. Buttigieg KR, Dowall SD, Findlay-Wilson S, et al. A novel vaccine against Crimean-Congo haemorrhagic fever protects 100% of animals against lethal challenge in a mouse model. *PLoS One* 2014; 9: e91516.
36. Hinkula J, Devignot S, Akerstrom S, et al. Immunization with DNA Plasmids Coding for Crimean-Congo hemorrhagic fever virus capsid and envelope proteins and/or virus-like particles induces protection and survival in challenged mice. *J Virol* 2017; 91: e02076-16.
37. Robbin RG. The ticks (Acari: Ixodida: Argasidae, Ixodidae) of Taiwan: a synonymic checklist. *Proc Entomol Soc Wash* 2005; 107: 245–53.
38. Chao LL, Hsieh CK, Ho TY, et al. First zootiological survey of hard ticks (Acari: Ixodidae) infesting dogs in northern Taiwan. *Exp Appl Acarol* 2019; 77(1): 105–15.
39. 王錫杰、舒佩芸、施函君等：2016 年衛生福利部疾病管制署科技研究計畫：台灣蜚媒病毒監測與蜚種基因庫建立。取自：https://www.cdc.gov.tw/Professional/ProgramResultInfo/LeYn5b0UwF_lgvjR5rhT-A?programResultId=7hMSgdbsLMknPHMeeNaIlQ。
40. Kuo CC, Lin YF, Yao CT, et al. Tick-borne pathogens in ticks collected from birds in Taiwan. *Parasit Vectors* 2017; 10(1): 587.