

### 2020年漢他病毒出血熱事件之血清流行病學 及氣候變異之間的關係

張淑芬\*、楊凱蓉、舒佩芸

#### 摘要

漢他病毒症候群(Hantavirus syndrome)為漢他病毒所引起的人畜共通傳染病。2001–2020年全國共累計有35例病例數，其中2020年出現11例漢他病毒出血熱病例，為歷年來最高。病例分布於高雄市(5例)、屏東縣(3例)、新北市(2例)及基隆市(1例)。多數病例從事的工作與餐飲及市場食品批發零售有關。血清學分型結果顯示這11個病例均為漢城病毒(Seoul virus)感染。陽性個案的工作及居住地點附近共捕獲72隻鼠類，檢測出1隻帶有漢他病毒的抗體，血清型別分析亦為漢城病毒感染。2020年定期執行之國際港埠鼠類血清監測結果顯示，共捕獲293隻鼠類，有10隻鼠類為血清抗體陽性，其中溝鼠占9隻，顯示臺灣港埠地區仍以溝鼠為漢他病毒主要宿主。本研究亦分析高雄市病例數與氣候間的關係，2019–2020年的暖冬現象及2020年降雨量的減少，可能對漢他病毒的宿主繁衍及環境生態造成一定的影響，進而使鼠隻食物短缺而往人口密集且食物充足的地方聚集，造成疫病流行。

**關鍵字：**漢他病毒出血熱、血清學監測、氣候變異

#### 前言

由於國際間交流頻繁、全球氣候變遷及居住環境改變等因素，使得全世界病媒性傳染病病例數急速增加。漢他病毒症候群為一種病毒性人畜共通傳染病，由漢他病毒感染造成，係屬漢他病毒科(Hantaviridae)之正漢他病毒屬(Orthohantavirus)。依其抗原性的不同，至少有二十種以上的血清型別，分布於不同的地區，並各有其特有的哺乳類宿主[1]。漢他病毒的傳染窩為齧齒類動物，人類為意外宿主，主要

衛生福利部疾病管制署檢驗及疫苗研製中心

通訊作者：張淑芬\*

E-mail: vivi@cdc.gov.tw

投稿日期：2022年03月09日

接受日期：2022年09月05日

DOI: 10.6524/EB.202302\_39(3).0001

經呼吸道吸入含有病毒顆粒的鼠類尿液、唾液或糞便的飛沫而感染。迄今為止，只有ANDV(*Andes orthohantavirus*)引起的漢他病毒肺症候群有極少數人傳人的病例出現[2]。不同血清型別的漢他病毒所引起的臨床症狀及疾病嚴重程度有很大的差異。所引起的臨床症狀主要可分成二類：一類造成漢他病毒出血熱伴隨腎症候群(hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS)，主要由發生在歐亞大陸上的漢灘病毒(Hantaan virus)、漢城病毒(Seoul virus)、多伯伐病毒(Dobrava virus)、普馬拉病毒(Puumala virus)及薩拉島病毒(Saaremaa virus)等所引發。臺閩地區鼠類感染漢他病毒之種類屬於漢城病毒，引起的病徵較輕微，致死率較低[3-5]。臺灣自2001年以來，每年確診個案數約在0-4件，以溝鼠為高風險傳播鼠媒。潛伏期一般為12-16天，主要症狀為發燒、血小板減少、急性腎衰竭，可能會伴隨頭痛、下背痛、視力模糊、結膜充血、腹痛、厭食、嘔吐等，大部分的病人會經歷急性腎損傷，嚴重者甚至引起休克。如為感染漢灘病毒者，可能會有肝功能異常，死亡率約為1-10%。

另一類引起漢他病毒肺症候群(Hantavirus pulmonary syndrome, HPS)，主要發生在美洲地區，如無名病毒(Sin Nombre virus)與安迪病毒(Andes virus)等所引發[3]。漢他病毒肺症候群在感染早期可能出現發燒、疲倦、嚴重肌肉痛，伴隨有頭痛、胃部不適等現象。4-10天後開始有咳嗽、呼吸急促等呼吸道症狀，一旦心臟及肺部不適症狀出現後，易出現呼吸衰竭與休克，但多無出血或腎臟症狀，重症死亡率高達30-50%[6]。

漢他病毒症候群在全世界廣泛分布，每年造成約20萬以上的臨床病例，在中國每年有高達十萬個病例。臺灣從1995年首次發現漢他病毒出血熱病例後，2001-2020年共有35個確定病例。由過去研究報告得知，臺灣地區具有多種漢他病毒潛在天然宿主，包括嚙齒目的小黃腹鼠(*Rattus losea*)、溝鼠(*R. norvegicus*)、亞洲家鼠(*R. tanezumi*)、鬼鼠(*Bandicota indica*)、家鼯鼠(*Mus musculus*)與赤背條鼠(*Apodemus agrarius*)，以及且鼯鼠目的錢鼠(*Suncus murinus*)[5-6][14]等，其中溝鼠、亞洲家鼠、家鼯鼠及錢鼠喜愛居住於人類活動(屋宅等)之環境區域。本研究之目的為氣候變量可能為HFRS傳播的間接指標，因為嚙齒動物族群密度的改變與食物來源都可能受氣候因素影響，認為監測氣候、環境與鼠群密度的變化來了解宿主與病原體相互作用的自然生態動力學，可用來警示潛在傳染疾病的流行。

## 材料與方法

### 一、統計分析

2016-2020年對應2010年至2019年日曆月高雄市10年平均降雨量與溫度，透過Wilcoxon signed rank test (亦稱Wilcoxon signed rank sum test)分析雨量差/溫度差(10年總體雨量中位數之差異值)與漢他病毒出血熱確診病例數的檢驗統計數相關性。

## 二、血清樣本檢測

漢他病毒目前主要的檢測方式包括病毒核酸及血清學抗體的檢測。在核酸檢測部分，因人感染漢他病毒後，病毒血症期短且病毒量不高，用RT-PCR方法的檢測敏感度低；而鼠類感染漢他病毒後造成慢性感染，可利用RT-PCR方法檢測鼠類血清或組織器官內的漢他病毒核酸。血清學抗體檢測包含酵素免疫分析法(ELISA)、西方墨點法(Western blot)及免疫螢光抗體測定法(IFA)，係檢測恢復期(感染後5–30天)血清檢體之特異性IgM及IgG抗體，是一個快速、有效又具有高靈敏度的系統，大部份病人於住院期間已產生IgM或IgG抗體。同時應用IFA與Western blot方法檢測陽性病例可能感染的漢他病毒株型別，因漢他病毒培養需在生物安全等級三或四級的實驗室中進行，且分離率低，一般實驗室不會進行病毒分離檢驗。

血清學抗體檢測[4–7]：

### 1. 酵素免疫分析法 (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) [3–4]：

市售Hantavirus IgM/IgG Dx Select TM (FOCUS Diagnostics, CA, USA)，將5種漢他病毒株(PUUUV, HNTV, SEOV, DOBV, and SNV)的重組蛋白混合吸附在96孔盤上作為偵測抗原，用以檢測漢他病毒IgM/IgG抗體。之後加入人或鼠類的血清檢體後，再加入山羊抗人或鼠類的IgM/IgG-酵素結合體(goat anti-human/Rat IgM/IgG enzyme conjugates)。血清檢體中的漢他病毒特異性的IgM/IgG抗體與抗原反應後再與二抗結合，最後加入呈色劑呈色。此方法具有高度地靈敏性與特異性，很適合用於漢他病毒出血熱之早期抗體診斷。

### 2. 西方墨點法分析法(Western blot, WB) [7]:

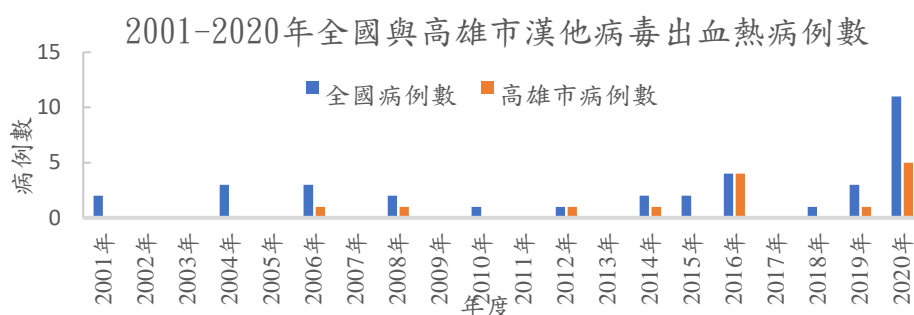
使用吸附不同漢他病毒株(PuN, SinN, HaN, DobN, SeoN)核殼重組蛋白抗原之試片條(Mikrogen recomline IgM/IgG, Germany)，與稀釋(1:100)的待測血清檢體放入反應盒，置於室溫下搖晃反應1小時，後用清洗液浸泡洗滌三次，每次5分鐘。第二步加入標幟有HRP之抗人或鼠類IgG，再置於反應盒在室溫下搖動作用45分鐘。之後再重複上述清洗程序，加入呈色劑顯色後，加入二次水終結反應，經乾燥後觀察並記錄之。

### 3. 免疫螢光分析法(ImmunoFluorescence Assay, IFA) [7–8]

將貼附不同型別漢他病毒(SEO、PUU)感染之vero E6細胞的IFA玻片(PROGEN BIOTECHNIK, Heidelberg, Germany)作為偵測抗原，人或鼠類血清檢體經由1:32至1:256序列稀釋後依序加入玻片孔內，再加入山羊抗人或鼠類的IgM/IgG-酵素結合體(Cy-2/FITC conjugated goat anti-human/mouse IgM/IgG, Evans blue as counterstain)，用來檢測漢他血清檢體中是否有陽性螢光反應及對何種血清型別具有特異性漢他病毒IgM/IgG抗體螢光反應。

## 結果

根據疾病管制署（簡稱疾管署）的疫情資料，2001 至 2019 年，全國漢他病毒出血熱共有 24 個陽性病例，但在 2020 年就有高達 11 個陽性病例（圖一）[9]。2020 年的 11 個病例中，以女性 8 例(72.7%)佔多數，年齡層則以 45 歲以上占 7 例 (63.6%)為多。這 11 例個案居住地，分別為高雄市 5 例、屏東縣 3 例、新北市 2 例及基隆市 1 例（表一）。其中以高雄市的 5 例最多，為高雄市 2016 年 4 例以來的最高峰[10]。不同於 2016 年的 3 例群聚病例和光華夜市有地緣關係，2020 年的 5 例病例則分布在高雄市不同地區。但這些病例的居住地與工作地皆與餐飲業及市場食品批發零售有關，因病例的生活環境與食物息息相關，推測可供鼠類棲息的處所遍佈（如倉庫、溝渠等），又因食物易於取得，增加了人與鼠類病媒之間的接觸頻率，因而增加漢他病毒傳染病的風險。



圖一、2001-2020 年度全國與高雄市漢他病毒出血熱病例分布圖

2020 年 11 例漢他病毒出血熱病例血清學檢驗結果，ELISA 皆為陽性，以 IFA、Western blot 進行病毒型別分析，顯示皆為漢城型漢他病毒 Seoul virus (SEOV) 感染（表一）[11]。確診病例之工作及居住地點附近共捕獲了 72 隻鼠類（高雄 67、屏東 1、新北 1、基隆 3），其中溝鼠 24 隻(33.3%)、錢鼠 29 隻(40.3%)、未分類鼠類 19 隻(26.4%)，漢他病毒抗體檢測結果有 1 隻未分類鼠類為陽性，陽性率為 1.4%，分析其血清型別分析結果亦為漢城型漢他病毒（結果未顯示）。

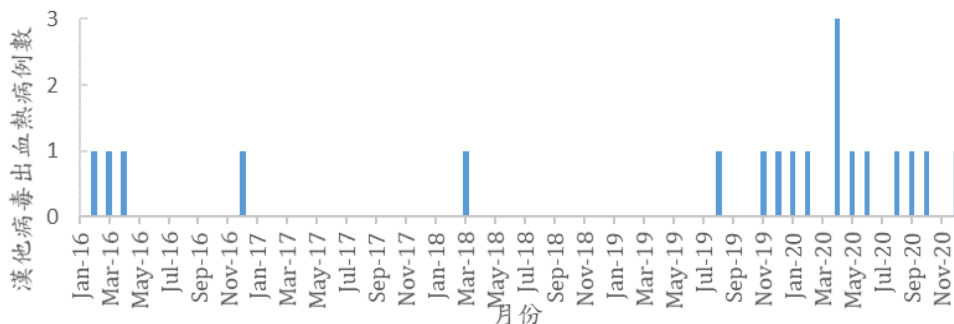
表一、2020 年漢他病毒出血熱病例性別、年齡、居住地、職業別與血清學檢驗結果

性別	年齡	居住地	職業別	ELISA / IFA / WB	血清學檢驗結果
F	51	高雄市	批發及零售業（攤商）	陽性	SEOV
F	47	高雄市	批發及零售業（市場）	陽性	SEOV
M	32	高雄市	住宿餐飲業	陽性	SEOV
M	45	基隆市	其他服務業（餐廳廚師）	陽性	SEOV
F	57	新北市	自家經營工廠	陽性	SEOV
M	57	高雄市	住宿餐飲業（麵店）	陽性	SEOV
M	45	屏東縣	禽畜相關業者（肉品公司）	陽性	SEOV
F	56	屏東縣	農、林、漁、牧業	陽性	SEOV
F	52	新北市	家管	陽性	SEOV
F	36	屏東市	住宿餐飲業	陽性	SEOV
M	18	高雄市	N/A	陽性	SEOV

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; IFA: immunofluorescence assay; WB: western blot;  
N/A: not available

2020 年全國漢他病毒出血熱病例出現的月份，除 3、7、11 月無病例外，每月皆有陽性病例（圖二 A）。以高雄病例為例，將中央氣象局所提供高雄市氣象資料進行 2016–2020 年病例數與氣候變化因素之關係分析比對，圖二 B 及 C 分別為使用 Wilcoxon signed rank test (Wilcoxon signed rank sum test) 檢定統計高雄市漢他病毒出血熱病例數與降雨量及溫度差變化關係圖[12]，兩個密集出現確診病例時期為季節性的 11–4 月枯水期，在 2016 年群聚事件有觀察到同樣現象 [13]。2017 年整年雨量偏低，對漢他病毒宿主的繁衍產生不良影響。2018 年夏季的梅雨颱風雖有雨水豐富了食物來源（種子、植物與昆蟲等），使嚙齒動物繁殖迅速增加[14]，但該年冬季延續到 2019 年春季卻遇上 10 年以來最高溫(12/2018–4/2019)，因氣候乾燥不利病毒活性而降低疾病發生率，故而推測高雄市在繼 2016 年發生漢他病毒出血熱群聚後的 2 年並未爆發疫情。到了 2019 年颱風季並未帶來足夠的雨量，乾旱使食物來源不足，嚙齒動物在食物短缺下就容易往食物充足的地方聚集，增加了感染漢他病毒的機率。於是同年 12 月在蓄積的環境壓力下，開始出現本土漢他出血熱病例，並延燒到 2020 年春季。雨季的來臨通常會使疫情趨於緩和，雨季過後的冬季至 2021 年春季高雄市又繼續出現陽性漢他出血熱病例。

A



B



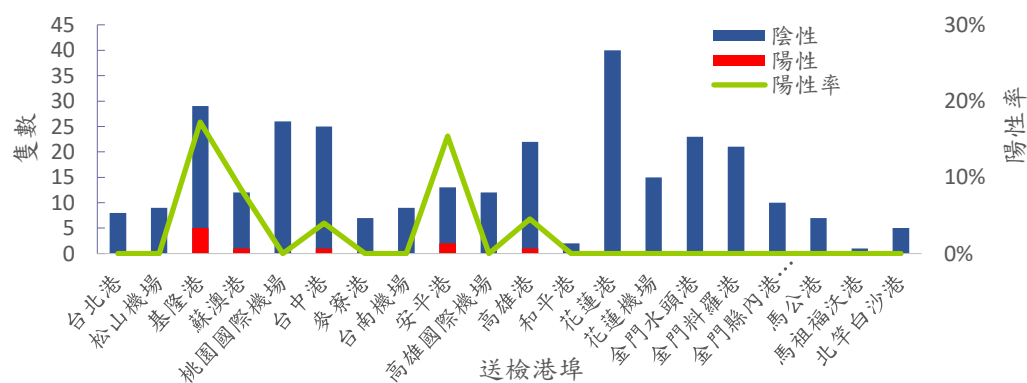
C

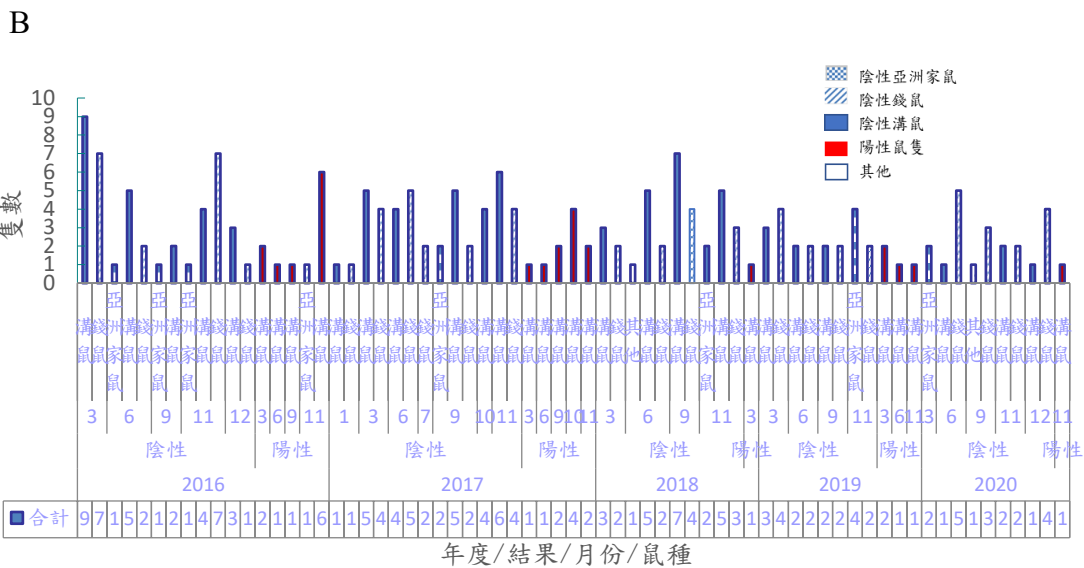


圖二、(A)2016–2020 年全國漢他病毒出血熱病例月份分布圖；  
 (B)2016–2020 年高雄市漢他病毒出血熱病例數與降雨量變化圖(cm)；  
 (C)2016–2020 年高雄市漢他病毒出血熱病例數與溫度變化圖(°C)

本署依 2005 年國際衛生條例辦理漢他病毒之血清學檢測[15]，每年皆在港埠地區進行漢他病毒監測，並同步針對鼠類血清陽性率異常之監測區域進行防治。圖三 A 為 2020 年執行國際港埠鼠類血清學監測結果，抗體陽性率 3.41% (10/293)。依鼠種陽性率來分，溝鼠陽性率 10% (9/90)、亞洲家鼠 9.1% (1/11)，其餘鼠種皆為陰性，顯示溝鼠的漢他陽性率高於其他鼠種，這與 2011 年臺灣五大都會地區重要鼠媒傳染病調查結果相同[16]。溝鼠為臺灣漢他病毒主要宿主，其他則為與病毒主要宿主接觸後而遭受感染的鼠類，稱之為次要宿主(spillover host)。港埠陽性率以基隆港抗體陽性率最高(19.2%，5/26)，安平港(15.38%，2/13)次之；蘇澳港、臺中港及高雄港各 1 隻陽性，其中高雄港 2020 年陽性率為 4.5%(1/22)。圖三 B 顯示相較於過去幾年(2018 除外) 高雄港陽性率明顯下滑。觀察 2016–2020 年間鼠隻(溝鼠/錢鼠/亞洲家鼠)的送驗數量依序為 33/17/4, 35/18/2, 21/7/2, 11/10/4, 6/14/2；陽性數分別為 10/0/1, 10/0/0, 1/0/0, 4/0/0, 1/0/0。

A





圖三、(A)2020年全國各港埠鼠類漢他抗體檢測結果；  
(B)2016–2020年高雄市港埠鼠隻送檢狀況與鼠種分布

**討論**

臺灣中南部的夏季降雨期與冬春季枯水期的差異一般比東部及北部更為明顯 [17]，所以漢他病毒出熱確診病例的出現也相對有季節性，與北部確診個案發生時節較為不同。總結為當環境溫度與降雨量的變化過劇可能衝擊生態而影響疾病的發生率。另外一個巨大影響的改變為 2020 年的新冠肺炎疫情，使民眾居家活動時間增加、居家食物大量儲存及增加打掃頻率等都可能加大了接觸漢他病毒鼠類宿主排泄物或分泌物的風險。因此建議應對食物的儲存場所作適當的防鼠措施，定期滅鼠及保持環境整潔，以降低被漢他病毒感染的風險 [18–19]。

根據 2020 年執行國際港埠鼠類血清學監測結果，溝鼠與錢鼠的族群比例正逐年發生變化，可能因 2019 年 11 月底中國開始出現鼠疫案例，各衛生區管單位積極投放餌料（一般毒餌不易毒殺錢鼠）。2017 年 10 月訂定港埠檢疫規則第 34 條，規定航行於國際之船舶於港埠泊岸期間，應採行懸掛防鼠盾的有效防治措施，又於 2020 年初，新冠疫情影響航運及氣候的變異，都可能造成 2020 年高雄港埠的溝鼠捕獲比例 (27.3%, 6/22) 明顯下滑，推測為港埠鼠隻陽性率降低的主因。但 2020 年民眾的漢他病毒出血熱病例不減反增，是否與氣候變異（食物分布的改變影響不同地區鼠種的消長）[20]及鼠隻的分布（港埠與街道減少但家戶內增加）有關，使病毒傳播增加，導致漢他出血熱疫情。病毒疾病的爆發與鼠群密度的變化息息相關，而鼠群密度在不同的季節與年度之間存在相當大的差異，例如 1992–1993 年 El Niño 發生環境中降雨量大幅變動，導致美國西南部鼠群增加，而引起 1993 年 Four Corners 爆發 HPS 疫情 [14]。又例如中國湖南長沙市針對 2005–2010 年期間捕獲 718 隻常見於家戶、工廠、鄉間鼠隻，進行環境變異對長沙民眾罹患 HFRS 發生率影響的調查，發現氣候變量可能為 HFRS 傳播的間接指標。因為嚙齒動物族群密度（甚至鼠種組成）發生改變和食物來源都可能受

氣候因素影響，認為監測氣候、環境與鼠群密度的變化可用來警示潛在傳染疾病的流行[21]。諸如鼠種間的競爭、氣候變化及天敵的掠奪等因素都影響著鼠群之密度，深入了解宿主與病原體相互作用的自然生態動力學對於製定未來的疾病預防和控制策略具有重要價值[22]。

#### 參考文獻

1. 衛生福利部疾病管制署：傳染病防治工作手冊漢他病毒症候群。取自：<http://www.cdc.gov.tw>。
2. Padula PJ, Edelstein A, Miguel SD, et al. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. *Virology* 1998; 241: 323–30.
3. Klingström J, Heyman P, Escutenaire S, et al. Rodent host specificity of European hantaviruses: Evidence of Puumala virus interspecific spillover. *J Med Virol* 2002; 68: 581–88.
4. 謝瑞煒、王仁德、黃子玫等：臺灣港埠地區鼠類媒介漢他病毒流行病學調查。疫情報導 2008；24(1)：51–62。
5. 李盈辛、張淑芬、王錫杰等：臺灣國際港埠 2007–2009 年鼠類媒介漢他病毒流行病學調查。疫情報導 2012；28(10)：172–80。
6. Chen HY, Wang SF, Huang WT, et al. Hantavirus Syndrome. In: *A Clinical Guide to Zoonoses*. Taipei: Centers for Disease Control, Department of Health 2006; 26–36.
7. Koraka P, Avsic-Zupanc T, Osterhaus AD, et al. Evaluation of two commercially available immunoassays for the detection of hantavirus antibodies in serum samples. *J Clin Virol* 2000; 17(3): 189–96.
8. Biel SS, Donoso Mantke O, Lemmer K, et al. Quality control measures for the serological diagnosis of hantavirus infections. *J Clin Virol* 2003; 28(3): 248–56.
9. 衛生福利部疾病管制署：漢他出血熱統計數字，2020年12月31日，取自[http://nidss.cdc.gov.tw/NIDSS\\_DiseaseMap.aspx?pt=s&Dc=1&Dt=2&disease=0786&d=3&s=determined\\_cnt&i=all&RK=W](http://nidss.cdc.gov.tw/NIDSS_DiseaseMap.aspx?pt=s&Dc=1&Dt=2&disease=0786&d=3&s=determined_cnt&i=all&RK=W)。
10. 李姿儀、林慧真、段延昌等：2016 年高雄市漢他病毒出血熱群聚疫情調查報告。疫情報導 2016；32(20)：438–42。
11. Groen J, Suharti C, Koraka P, et al. Serological Evidence of Human Hantavirus Infections in Indonesia. *Infection* 2002; 30: 326–27.
12. Engelthaler DM, Mosley DG, Cheek JE, et al. Climatic and Environmental Patterns Associated with Hantavirus Pulmonary Syndrome, Four Corners Region, United States. *Emerg Infect Dis* 1999; 5(1): 87–94.
13. 張淑芬、楊凱蓉、舒佩芸：2016年高雄市漢他病毒出血熱事件與鼠類之血清流行病學調查。疫情報導 2018；34(14)：241–48。



14. Parmenter RR, Brunt JW, Moore DI, et al. The hantavirus epidemic in the Southwest: rodent population dynamics and the implications for transmission of hantavirus-associated adult respiratory distress syndrome (HARDS) in the Four Corners region. *Sevillea Long-Term Ecological Research Program (LTER)*; 1993; 41: 87–94.
15. World health organization: International health regulation (2005). Available at: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241580410\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241580410_eng.pdf?ua=1).
16. 劉定萍、舒佩芸、慕蓉蓉等：臺灣五大都會地區重要鼠媒傳染病調查—漢他病毒出血熱、鉤端螺體病、地方性斑疹傷寒。取自：<https://www.cdc.gov.tw/Uploads/files/479a34c3-b0ff-4444-834f-ceccd8427fcc.pdf>。
17. 陳來發：話說臺灣的春雨。取自 <https://web.fg.tp.edu.tw/~earth/learn/esf/magazine/980301.htm>。
18. 蘇信維、吳怡君、張淑芬等：2010–2013 年臺灣國際港埠鼠類媒介漢他病毒之流行病學調查。《疫情報導》2015；31(14)：356–63。
19. 李咨胤、洪敏南、曾淑貞等：2014–2017 年高雄港鼠類媒介漢他病毒監測及防治。《疫情報導》2020；36(1)：8–15。
20. Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(2): 412–41.
21. Xiao H, Gao LD, Li XJ, et al. Environmental variability and the transmission of haemorrhagic fever with renal syndrome in Changsha, People’s Republic of China. *Epidemiol Infect* 2013; 141(9): 1867–75.
22. Tian H, Stenseth NC. The ecological dynamics of hantavirus diseases: From environmental variability to disease prevention largely based on data from China. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; 13(2): e0006901.