

# 敲響世界警鈴的陌生傢伙—茲卡病毒

蔡孟珊

林口長庚醫院 兒童感染科

2015 年，一個名為茲卡的黃病毒科病毒引起全球極大重視，茲卡病毒擁有和登革熱病毒相似的傳染方式及流行區域。追溯其起源，發現有分別來自非洲及東南亞的兩種病毒株，2015 在中南美洲爆發的疫情則由源自東南亞的病毒株引發。這隻病毒經過幾十年的傳播演化，逐步發展出攻擊宿主神經系統的能力，其中又以新生兒小頭症最廣為人知。此新興傳染病促使各國競相投入疾病防治與研究。本文將針對近一年來，對於此病毒之傳染途徑、神經學症狀之關聯性、生物防治及疫苗開發等作闡述。台灣是登革熱的流行區域，也同是茲卡病毒入侵的高危險區，對茲卡病毒多一分認識，就多一分防疫的把握。（**感控雜誌 2016:26:257-262**）

**關鍵詞：** 茲卡病毒、小頭症、Guillain-Barré 症候群

## 前 言

2015 年夏季，當南台灣正籠罩於登革熱風暴之下，埃及斑蚊也在地球的另一端引爆一場人類與茲卡病毒的戰爭。這隻病毒在 1947 年時首次從非洲烏干達境內，棲息於茲卡森林的恆河猴中被分離出來，並由此得名 [1]。在 2015 年以前，因為被感染後的症狀與登革熱輕症極其相似，在臨

床上並未獲得關注 [2]，是故，2015 年 5 月在巴西爆發第一波疫情時，我們仍對其相當陌生。令人意外的是，當茲卡病毒感染如雨後春筍出現於中南美洲，新生兒小頭症與成人 Guillain-Barré 症候群患者也逐日增加 [2]，使得各國學者愈發重視此一疾病。2016 年 2 月，世界衛生組織不得不將其列為國際公衛緊急事件，這是繼 2009 年 H1N1 新型流感大流

民國 105 年 9 月 1 日受理  
民國 105 年 10 月 26 日接受刊載

通訊作者：蔡孟珊  
通訊地址：桃園市龜山區復興街5號  
連絡電話：03-3281200轉8202

DOI: 10.6526/ICJ.2016.604

中華民國 105 年 12 月第二十六卷六期

行、2014 年小兒麻痺與西非伊波拉疫情之後的第四起國際公衛緊急事件。在疫情爆發一年半後的今天，我們已經掌握了更多的個案數，並經由實際的數據來了解茲卡病毒為全人類帶來的威脅。

## 緣 起

1947 年首次從猴子身上分離出茲卡病毒後，此一黃病毒被認為大多在動物間傳播，後續於 1952~1953 年間才意外經由對於黃熱病的流行病學調查，而從人體找到茲卡病毒或其抗體。其中，奈及利亞出現三個患者以肝炎或黃疸來表現，在烏干達的血清抗體調查也發現陽性率高達 6.1% [3]。然而，在接下來的 57 年中，僅有 13 個人類的零星個案報導，且僅造成輕微的自限性疾病，散在性地出現於非洲及東南亞。因此，當 2007 年僅有 6,700 人口的西太平洋諸島爆發約 5,000 人的茲卡病毒感染疫情（尤以雅浦島為最）時，似乎已經暗示此一病毒與人類間的互動已不同於往常。此後茲卡病毒一路向東傳播，首先於 2013 年出現在法屬玻里尼西亞，隨後並藉由 2014 年運動賽事所帶來的大規模群眾聚集，傳入美洲大陸—巴西，此一說法已取得茲卡病毒親緣關係上的證據[5]，並使得中南美洲的病例數於 2015 年底時突破 150 萬[6]，如今在雅浦島、法屬玻里尼西亞、巴西等地的抗體陽性率已達

六成以上[7]，而美國亦於 2016 年 7 月底在佛州出現本土病例。

在亞洲，中國、印度、印尼、菲律賓和泰國等國家，因屬高度國際旅遊地區，且為埃及斑蚊棲息地，最可能成為茲卡病毒肆虐的下一目標。而茲卡病毒當年的起源地非洲，也因為現今流行的茲卡病毒型別已不同於非洲本土的型別，一旦有外來病例輸入，疫情可能更為嚴峻。

## 傳染途徑

茲卡病毒主要透過喜好於白天活動的埃及斑蚊傳染，當牠從上一個患者身上經由叮咬而得到病毒，可再度藉由叮咬傳染給下一個人，如同登革熱與屈公病的傳染模式。另外，母嬰垂直傳染可發生於懷孕時或生產過程中，因目前對於藉由母乳傳播的證據有限，在流行區域的母親，仍建議繼續哺餵母乳。輸血相關的傳染也有個案報導。

最後，另一個人傳人的方式是經由性行為，並且可以發生在指標個案完全沒有症狀的時候，使得病毒存在於指標個案體液中的時間更加難以推估。在有症狀的茲卡病毒感染男性病患身上，最長可在發病 32~41 天仍具傳染能力[8]，而使用 rRT-PCR 來檢測精液則發現，在發病後 93 天仍可測得病毒[9]。在完全沒有症狀的男性，在離開茲卡病毒流行地區後 39 天，仍可能經由性行為傳染茲卡病毒

給他的性伴侶。相對的，茲卡病毒存在於女性生殖道的時間較存在於精液中短，目前最長在發病後十天仍可測得。綜合上述，美國疾病管制局建議懷孕婦女，若其性伴侶居住於或曾到過茲卡病毒流行地區，則於懷孕期間需於性行為中使用保險套以避免先天性茲卡病毒感染的發生。但對於未懷孕或不計劃懷孕者，安全性行為在男性患者中須持續至發病後六個月，女性需持續八週，未發病但具有旅遊史者則同為八週，計劃懷孕者則建議將計畫延至上述期限以後。

## 臨床表現

### 一、輕症表現

約八成的茲卡病毒患者為無症狀感染者，其餘則多以輕症表現，如發燒、頭痛、肌肉關節痛、出疹及結膜炎等等，持續二到七天不等即可自行痊癒。

### 二、重症表現

#### (一) 小頭症

茲卡病毒可通過胎盤，亦可通過血腦屏障，因此在新生兒造成小腦畸形。以 2016 上半年在巴西出生的新生兒作病例對照實驗結果顯示，被茲卡病毒感染的新生兒，出現小頭畸形是未感染者的五十幾倍，腦部電腦斷層異常的次族群中，風險則為一百倍以上，同時也造成出生體重小於同樣妊娠週數的新生兒[10]。另外在哥

倫比亞的研究發現，1,850 位在第三孕期感染茲卡病毒的孕婦，並未造成任何一位新生兒小頭症或其他腦部影像上的異常，顯示此一病毒對胎兒腦部的影響應主要集中於懷孕早期的感染，尤以第一孕期為最。遭受感染的新生兒在腦部電腦斷層的異常可能為腦室旁和視丘的鈣化和腦室擴大、平腦症 (lissencephaly)、腦迴肥厚 (pachygyria)，後者與第一孕期胚胎發育時神經細胞的移行相關。

#### (二) Guillain-Barré 症候群

茲卡病毒感染成人的重症，主要以 Guillain-Barré 症候群表現。在巴西的統計中發現，2008 年至 2016 年因為先天中樞神經構造異常或其他神經學症狀 (如 Guillain-Barré 症候群、腦炎、脊髓炎、腦脊髓炎) 而住院的患者在 2014 後陡升[11]。在 2013 至 2014 年於法屬玻里尼西亞 (French Polynesia) 的茲卡病毒群突發，也有病例對照研究顯示，茲卡病毒抗體陽性者，發生 Guillain-Barré 症候群的機率增加三十幾倍。另一統計則發現，在七個中南美洲國家 Guillain-Barré 症候群發生率在茲卡病毒傳入後提高了 2.0~9.8 倍[12]。

#### (三) 致病機轉

「抗體依賴性免疫加強反應 (antibody-dependent enhancement)」的理論，常被拿來解釋種種茲卡病毒感染的嚴重神經學症狀。如同遭受不

同型態的登革熱病毒感染可能誘發出血性登革熱，某些學者也認為，現今爆發茲卡病毒疫情的國家多屬於多種黃病毒流行的區域，可能經由該地區本土的黃病毒，甚至是黃熱病疫苗，在茲卡病毒進入後進一步誘發抗體依賴性免疫加強反應，此一理論目前仍需要更多證據驗證[6]。除了 Guillain-Barré 症候群是由免疫反應所引發的神經細胞破壞 (post-infectious inflammation)，臨床上神經學症狀會略晚於感染的急性期，茲卡病毒似乎也會直接入侵中樞神經。相關的神經學表現也在其他黃病毒科的病毒有過報導 (如 Japanese encephalitis virus 或 West Nile virus)，兩者間的區分最重要的在於，前角細胞直接被病毒破壞所帶來的 polio-like flaccid paralysis，往往是不可逆的。

## 生物防治

如同預防登革熱，在茲卡病毒傳播區域遏止埃及斑蚊的生長，也是一項重要的工程。但隨著時間的演進，埃及斑蚊對於市面上大多數的殺蟲劑都已經逐漸產生抗藥性，因此科學家提出其他生物防治的選項，其中主要的項目為昆蟲不育技術 (Sterile Insect Technique, SIT)、族群壓制 (Population suppression) 及族群取代 (Population replacement) 等策略。昆蟲不育技術是利用野放突變而不孕的蚊子逐步取代野生蚊，曾經成功的應

用於控制螺旋蠅 (Screwworm fly) 及采采蠅 (Tsetse fly)。然則在埃及斑蚊相關的疾病如登革熱及黃熱病卻沒有獲得相當的效果。因此，新一代的技術為基因改造出容易生下不久於世的後代的蚊子 (族群壓制)，在其後代剛出生時與其他野生幼蟲競爭資源而削減其繁衍速率，而後自身後代亦於短時間內死亡，對病媒蚊的控制曾經在英屬開曼群島 (Cayman Islands) 之大開曼島 (Grand Cayman island) 達到 80% 的降低率，而此一英屬公司 Oxitec 所開發的 genetic engineered mosquito 被命名為 OX513A 品系，在 2016 年 8 月初通過美國 FDA 環境評估 (environment assessment) 及取得無重大影響判定書 (Finding of No Significant Impact)，同意其在佛州做區域基改蚊試放，預估至少需要四至六週才會見效，且施放時間最好能夠涵蓋整個埃及斑蚊的繁殖季節。

## 疫苗研發

2016 年 2 月 1 號世界衛生組織，在中南美洲共有二十四國家宣佈列入茲卡病毒盛行區之際，將茲卡病毒風暴列為國際公衛緊急事件，其最大的意義除了希望世界各國能夠投入更多資金參與疫情控管，另一個重點即為疫苗研發。雖然曠日費時，但以過往對於其他黃病毒科病毒的認識為基礎，目前疫苗開發已小有所成。其中在過去被認為在此類病毒疫

苗開發的障礙之一：抗體依賴性免疫加強反應，已經找到某一些特定茲卡病毒株（為法屬玻里尼西亞病毒株，相較於非洲的茲卡病毒株，此株被認為與 2015 年後中南美洲爆發之大流行為同一親緣關係），其所製造出來的 prM-E constructs 可專一地誘發抗體，這些抗體將僅僅中和茲卡病毒而不是進一步活化它的複製。而真正研發中的疫苗則取用可轉錄出特定 prM-E constructs 的 DNA，相較於過往研發疫苗的技術能夠縮短大部分的製程，目前在動物實驗中證實施打兩次之後，94% 的動物可免於茲卡病毒血症 (lack of viremia stage)。此一疫苗目前處於第一期的臨床試驗。

## 結 語

自茲卡病毒感染大規模爆發以來，雖然台灣目前仍未傳出本土個案，但由於登革熱在台灣幾乎年年都有或大或小疫情，正是這塊土地適合散播茲卡病毒的最佳鐵證。因此台灣實不可自外於茲卡病毒之災，尤其在我們的鄰近國家如新加坡、泰國、馬來西亞及菲律賓皆相繼爆發本土疫情之後，也在我們瞭解它會在胎兒或成人帶來神經學上的後遺症之後。這短時間內迅速大量的新生病例，及值得重視的感染後果，在 2016 年初始敲響了世界的警鈴。有幸的是，在年末未至之際，已在茲卡病毒疾病防治各方面都出現了曙光。

## 參考文獻

1. Petersen LT, Jamieson DJ, Powers AM, et al: Zika virus. *N Engl J Med* 2016; 374:1552-63.
2. Dejnirattisai W, Supasa P, Wongwiwat W, et al: Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with Zika virus. *Nature Immunol* 2016;17:1102-8.
3. Dick GW: Epidemiological notes on some viruses isolated in Uganda; Yellow fever, Rift Valley fever, Bwamba fever, West Nile, Mengo, Semliki forest, Bunyamwera, Ntaya, Uganda S and Zika viruses. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1953;47:13-48.
4. Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman, et al: Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981;75:389-93.
5. Musso D: Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1887.
6. Solomon T, Baylis M, Brown D, et al: Zika virus and neurological disease - approaches to the unknown, *Lancet Infect Dis*, 2016;16:402-4.
7. Duffy M, Chen T, Hancock T, et al: Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009;360:2536-43.
8. Turmel JM, Abgueguen P, Hubert B, et al: Late sexual transmission of Zika virus related to persistence in the semen. *Lancet* 2016;387:2501.
9. Mansuy J, Pasquier C, Daudin M, et al: Zika virus in semen of a patient returning from a non-epidemic area. *Lancet Infect Dis* 2016;16:894-5.
10. de Araújo T, Rodrigues LC. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis* 2016; Available DOI: 10.1016/s1473-3099(16)30318-8.
11. Barcellos C, Xavier DR, Pavão AL, et al: Increased Hospitalizations for Neuropathies as Indicators of Zika Virus Infection, according to Health Information System Data, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2016; DOI: 10.3201/eid2211.160901
12. Dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, et al: Zika Virus and the Guillain-Barré Syndrome - Case Series from Seven Countries. *N Eng J Med*, 2016; DOI: 10.1056/NEJMc1609015

# Global Alarm of Emerging Zika Virus Infections

Meng Shan Tsai

Division of Pediatric Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Chang Gung Memorial Hospital,  
Taoyuan, Taiwan

An ancient virus named ‘Zika’ became one of the most well-known emerging pathogens worldwide since 2015. This flavivirus shares similar patterns of transmission routes and epidemiology with dengue virus, which exists mainly in tropical and sub-tropical regions. Two different strain lineages were found for Zika virus, one from Africa, and the other from Southeast Asia. Current evidence suggests that the latter strain has caused the outbreaks in the Caribbean countries since 2015. Various newly recognized neurological complications are increasingly reported to be associated with Zika virus infection. The vector-borne disease is regarded as a major event in emerging infectious disease in the 21<sup>st</sup> century. This article is focused on the Zika virus, updating information on epidemiology, biological control agents, and vaccine development. As a member of the Southeast Asian nations, we are expected to encounter Zika virus in the near future. Understanding of this pathogen will be the very first step to control diseases associated with Zika.

**Key words:** Zika virus, microcephaly, Guillain-Barré syndrome