

症候群通報系統專題探討之四：不明原因之急性黃疸症候群

李秉穎

台大醫院 小兒部

前 言

爲了監測國內的新興與再浮現傳染病，衛生署將不明原因之急性黃疸症候群列入優先監測的項目，其通報定義爲：「三週內發作之急性黃疸，伴有肝功能異常及嚴重病情，並排除 A、B、C、D 型病毒性肝炎。嚴重病情係指下列情形之一：住院、循環衰竭、重要器官衰竭、意識障礙、死亡」。在這個定義之中，因爲已經排除了各種常見的病毒性肝炎，所以要針對其他原因的肝炎併發黃疸病症做進一步的研究，必須針對國內目前還沒有納入常規檢驗的項目做檢驗工作，以其能夠發現需要本地醫藥衛生界注意防範的新興傳染病。

本計畫與衛生署疾病管制局合作，由各大醫院通報不明原因的急性黃疸症候群，並且針對目前已知與未知的病原做所有個案的檢驗工作，包括鉤端螺旋體、E 型肝炎、G 型肝炎、TT 病毒、變種 B 型肝炎病毒。對於無法檢驗出病原的個案，則考慮做進一步的實驗室確認工作。再根據實驗室的檢驗結果，根據各種原因的急性黃疸，做進一步的流行病學調查工作，以提供防疫單位做控制這一類感染症的參考。

必須優先研究的傳染病

一、鉤端螺旋體

在各種可能引起急性黃疸症候群的原因之中，第一項值得深入研究的原因是鉤端螺旋體感染 (leptospirosis)。會導致動物與人類疾病的鉤端螺旋體只有 *Leptospira interrogans* 一種，在分類上屬於螺旋體(spirochetes)，這種細菌是因爲在菌體的尾端有鉤狀構造故而得名。鉤端螺旋體感染是一種全世界性分佈的常見動物感染症，可以算是一種人畜共通傳染病，在狗、貓、魚和爬蟲類都可以發現這種細菌，它可以由動物的尿液排出一段很長的時間。一般相信人類的感染大多與鼠類有關，狗貓等寵物也可能與人類感染有部份的關連性。在美國則認爲該處的人類疾病，大多與狗的傳染有關[1,2]。

鉤端螺旋體感染的潛伏期爲 7-12 天，大部分的人類病例都是不顯性感染；有症狀的感染之中，70%爲沒有特殊症狀表現的發燒性疾病，20%爲腦膜炎、10%爲肝腎功能異常。其中，導致黃疸的形式會出現比較嚴重的病情，過去被稱爲 Weil 症候群 (Weil's syndrome)。病情嚴重的時候，除了肝腎功能障礙以外，還會出現出血傾向與循環衰竭。治療的首選用藥是 penicillin 或四環黴素，偶而導致死亡[1]。

台灣地區的鼠類與狗都有鉤端螺旋體存在，人類的血清流行病學也顯示有少數人被感染的證據 [2]；根據 1970 年代初期

的調查結果，台灣地區的狗大約有 10%左右曾經感染過鉤端螺旋體（包括不同血清型的鉤端螺旋體）[3]。台灣地區也曾經有人類感染鉤端螺旋體的病例報告[1]，其他還有很多尚未發表的感染病例，所以對於不明原因的急性黃疸，都需要檢驗是否有鉤端螺旋體感染。

二、E 型肝炎

在各種病毒性肝炎之中，除了目前台灣各醫療檢驗單位都可以檢驗的 A、B、C、D 型肝炎以外，還有 E 型肝炎病毒，這也是在調查不明原因的急性黃疸時，需要檢驗的項目之一。E 型肝炎病毒為一種單股的 RNA 病毒，大小約為 27-34nm。感染到發病的潛伏期為 15 至 60 天，平均約 40 天。發病時的表現為黃疸、全身倦怠、食慾不振、發燒、腹痛、關節痛等急性症狀，這些症狀都與一般的病毒性肝炎一樣。

E 型肝炎病毒的傳染途徑與 A 型肝炎一樣，都是糞便—口腔傳染，成人發病的比率高於兒童。孕婦得病時容易引起猛暴性肝炎，而有很高的死亡率。病例報告較多的地區包括中亞、非洲、南美等地，感染型態可以是地區性流行或散發性病例，感染來源則大多是受到汙染的水源。目前並不清楚受到感染者具有傳染力的時間長短。E 型肝炎的診斷可以利用電子顯微鏡、聚合酵素連鎖反應 (polymerase chain reaction)、酵素免疫測定法等，目前市面上已經有酵素免疫測定法可以做診斷的參考。

根據台灣地區一些零星的研究，兒童得到 E 型肝炎的機會極微，但是成人大約有百分之十左右曾經得過 E 型肝炎的感染；在成人的所謂非 A、非 B、非 C 型肝炎之中，E 型肝炎也佔了部份的比例，其中有些病人是去流行地區以後才得到的感染[4]。

三、G 型肝炎

除了已知的 A 至 E 型肝炎病毒以外，目前還有兩種病毒也被懷疑跟肝炎有關，分別是 G 型肝炎病毒與 TT 病毒。G 型肝炎病毒或 GBV-C 病毒是由一位慢性肝炎病人的血清當中發現，是屬於 Flaviviridae 的一種單股 RNA 病毒，可以導致慢性感染與病毒血症，傳染途徑與 B、C 型肝炎病毒類似，可以經由輸血、性接觸等途徑傳染。雖然這種病毒是在肝炎病人的血清中發現的，但是受到感染者的肝功能大多正常，所以這種病毒對於肝炎的致病角色還有待釐清。

台灣對於 G 型肝炎病毒的研究，雖然一開始有報告認為輸血後肝炎之中，有 12.3%是 G 型肝炎病毒所導致 [5]，但是無論是成人或兒童，後來的研究都認為這種病毒與一般所見的病毒性肝炎關連性不大，只是這種病毒在人類的致病角色尚未釐清。

四、TT 病毒

TT 病毒是 1997 年在一位日本病人所分離出來的一種新型 DNA 病毒，這一名病人罹患了輸血後的肝炎，所以一開始被認為可能與肝炎有關。因為這一名病人的姓名縮寫為 TT，所以就被命名為 TT 病毒。病毒的發現者認為這個英文縮寫也可以解釋為 transfusion-transmitted virus，也就是輸血傳染病毒。因為經常接受輸血的病人，有比較高的比例得到 TT 病毒感染，所以這種病毒的傳染途徑可能類似 B 型與 C 型肝炎病毒，都是藉由輸血與注射傳染，但是也有研究顯示這種病毒也可以藉由家庭

中親密的接觸傳染。

在日本的研究發現，TT 病毒存在於很多人的血液中，陽性的比率在正常的捐血者有 12%，不明原因的猛暴性肝炎病人有 47%，不明原因的慢性肝病有 46%。台大醫院內科在台灣地區所作的研究也有類似的發現：在正常成人的血液中有 10% 含有 TT 病毒，此比率在不明原因的肝炎病患則有 42-45%，在血友病、地中海型貧血等經常接受輸血的病人則高達 68-70% [6]。對於台灣地區原住民的研究，其感染的盛行率也差不多 [7]。

雖然 G 型肝炎病毒與 TT 病毒在肝炎的致病角色都還有很大的疑問，但是在監測不明原因的黃疸症候群的時候，是一個很好的時機，進一步地利用全國性的監視系統，對於這兩種病毒做進一步的釐清。

五、B 型肝炎病毒之變異

上述還沒有經過仔細研究的病原以外，台灣所熟知的 B 型肝炎病毒其實也可能是「不明原因」的急性黃疸之一種原因。最近有一些研究發現了一個疫苗失敗而導致慢性 B 型肝炎感染的可能原因，亦即 B 型肝炎病毒表面抗原的突變。雖然 B 型肝炎病毒可以分為幾種亞型，但是所有亞型的 B 型肝炎病毒的表面抗原都具有相同的 a 位址(a determinant)，而對抗這個位址的抗體可以中和所有抗原亞型的病毒。在發生 B 型肝炎病毒的自然感染時，大約 90% 的表面抗體都是針對表面抗原上面的這個 a 位址。

現在知道 a 位址抗原是由 24 個胺基酸所構成，位在 B 型肝炎病毒表面抗原蛋白的第 124 到 147 個胺基酸之間，其構造是藉由兩對雙硫鍵(disulfide bond) 的連結而形成一個雙環的結構。在這一區域的某些胺基酸變化，可能會使得 B 型肝炎表面抗原的抗原性大幅改變，而使得 B 型肝炎表面抗體對表面抗原的作用性減低。

Carman 等人在 1990 年首度的報告 [8]，在接種疫苗以後還是變成慢性帶原者的身上，發現有在 a 位址突變的變種病毒。以後陸續又有一些研究都同樣地發現，在接種過疫苗而仍然成為帶原者的個案之中，其感染的病毒常常在前述表面抗原蛋白的第 124 到 147 個胺基酸有變異的現象，這種現象可能使得一般的 B 型表面抗體都無法將之中和。在國內大規模接種 B 型肝炎疫苗以後，帶原兒童具有這種突變病毒的盛行率大約是 20-40% [9]。

這些突變病毒除了會使得疫苗所產生的抗體與來自 B 型肝炎免疫球蛋白的外來抗體都無法中和這種變種病毒，使得這些變種病毒有能力穿透我們的免疫系統造成感染以外，有一些研究也發現，有一些急性肝炎的病人無法測到 B 型肝炎表面抗原，但是利用分子生物學的方法還是可以測到血清中具有 B 型肝炎病毒的 DNA。發生這種表面抗原陰性的 B 型肝炎感染，常見的一種原因是猛暴性肝炎，這是因為病毒的複製受到免疫系統的強烈壓制，而使得血液中的抗原濃度過低；另外一種可能的原因就是表面抗原發生變異，而使得一般用來檢驗表面抗原的試劑無法發現其存在 [10]。所以在調查不明原因的黃疸時，需要對於台灣地區這類變種 B 型肝炎病毒的可能性也納入研究的考慮之中。

六、其他

般常見的感染症之中，Epstein-Barr 病毒與巨細胞病毒(cy-tomegalovirus) 等疱疹病毒 (herpes vir-uses)也常常引起肝功能的變化，所以對於一般不明原因的肝炎，這些病毒學的檢驗也是必要的。此外，藥物引起的肝功能變化也是常見的一種原因，在接觸到不明原因肝炎病患的時候，用藥的病史也需要調查清楚。

檢驗作業系統

目前已經開始的監測工作，進行中的工作項目包括：

1.通報病例之檢體：一個喉嚨擦拭檢體、一支五至十毫升的血液檢體(置於不含抗凝血劑的普通試管中)、一支十毫升的尿液檢體(加入 0.5 cc 無菌的 phosphate buffer)。在第一次採檢以後至少兩週，再做第二次血液的採檢，仍然採取一支五至十毫升的血液檢體。血液的細菌培養、B、C、D 型肝炎病毒的血清標記，儘量由各通報醫院自行檢驗。

2.通報流程：本計畫已經聯絡各醫學中心的感染管制小組，填寫通報單與個案調查表以後，將檢體置於冷藏的溫度下，交由快遞公司送到檢驗單位。通報醫師將由研究計畫發出通告獎金。

3.鉤端螺旋體檢驗：檢驗血清中的抗體(IgG)、使用聚合酵素鏈鎖反應偵測尿液中的細菌。

4.E 型肝炎檢驗：使用 ELISA 測定 E 型肝炎的抗體，並且使用聚合酵素鏈鎖反應檢驗血清中的病毒。

5.B 型肝炎檢驗：對於 B 型肝炎表面抗原陰性個案，使用聚合酵素鏈鎖反應偵測血清中的病毒；如果血清中的病毒 DNA 呈陽性反應，進一步做表面抗原 a 位址的核酸序列分析。

6.G 型肝炎病毒檢驗：使用聚合酵素鏈鎖反應偵測血清中的病毒。

7.TT 病毒檢驗：聚合酵素鏈鎖反應偵測血清中的病毒。

8.Epstein-Barr 病毒與巨細胞病毒的檢驗：有檢驗設備的醫院，由通報單位自行檢驗；沒有檢驗設備的醫院，由檢驗中心檢驗 Epstein-Barr 病毒的 VCA IgG、VCA IgM、EBNA 抗體，巨細胞病毒的 IgG 與 IgM。

9.其他檢驗：根據病歷的臨床表現，做各種罕見病原的檢查。

參考文獻

1.Yang CW, Pan MJ, Wu MS, et al: Leptospirosis: an ignored cause of acute renal failure in Taiwan. Am J Kidney Dis 1997; 30: 840-5.

2. Fresh JW, Tsai CC, Lai CH, et al: Leptospirosis in man and rodents on Taiwan. *Am J Trop Med Hyg* 1968; 17: 760-8.
3. Ryu E. An international survey of leptospiral agglutinin of dogs by RMAT. *Intern J Zoology* 1976; 3: 33-60.
4. Lee SD, Wang YJ, Lu RH, et al: Seroprevalence of antibody to hepatitis E virus among Chinese subjects in Taiwan. *Hepatology* 1994; 19: 866-70.
5. Hwang SJ, Lu RH, Chan CY, et al: The role of hepatitis G virus infection in patients with acute posttransfusion hepatitis in Taiwan. *Gastroenterology* 1997; 112: 1260-4.
6. Kao JH, Chen W, Hsiang SC, et al: Prevalence and implication of TT virus infection: minimal role in patients with non-A-E hepatitis in Taiwan. *J Med Virol* 1999; 59: 307-12.
7. Lo SY, Peng KF, Ma HC, et al. Prevalence of TT virus DNA in eastern Taiwan aborigines. *J Med Virol* 1999; 59: 198-203.
8. Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990; 336: 325-9.
9. Lee PI, Chang LY, Lee CY et al: Detection of hepatitis B surface gene mutation in carrier children with or without immunoprophylaxis at birth. *J Infect Dis* 176: 427-30.
10. Brechot C, Degos F, Lugassy C, et al: Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1985; 312: 270-6.