

屈公熱 (Chikungunya Fever)

楊清鎮¹ 王任賢²

¹光田綜合醫院 ²中國醫藥大學附設醫院 感染科

屈公熱(Chikungunya fever)已於 96 年 10 月 15 日由疾病管制局正式公告為第二類二十四小時需通報的法定傳染病，屈公熱是一種由經由斑蚊傳播的病毒性疾病，其臨床表徵及流行地區與登革熱難以區分，很多醫護人員對它還是不清楚。現今仍無屈公病毒的抗病毒藥物，因此以症狀治療為主，有效的預防措施包含防止蚊蟲叮咬及控制蚊蟲的滋生，預防屈公熱疫情流行的主要措施有昆蟲的監測，居家週邊蚊虫撲滅，民眾的教育，偵測出境外移入的病例，小區域疫情早期發現及有效病媒蚊的控制。臺灣地區目前已有 2 例確定病例(95、 96 年各 1 例)，且皆為境外移入(新加坡、印尼)，並無本土病例。

前 言

屈公熱是一種由經由斑蚊傳播的病毒性疾病。一般會有發燒，皮疹，關節疼痛。而關節疼痛可作為與登革熱區分，屈公熱可持續數週，登革熱則否。屈公熱是由 Chikungunya virus (CHIKV；屈公病毒)引起，這病毒是單鏈 RNA，60-70 nm 直徑外殼 (capsid)，有磷酸脂質的外膜，歸類於 Togaviridae 科 Alphavirus 屬。它不易存活於脫水或 58°C 以上的環境。Alphavirus 屬包括 28 種病毒，其中 6 種可引起人類的關節性疾病—屈公病毒(CHIKV)，o'nyong-nyong 病毒(中非)，Ross River 及 Barmah Forest 病毒(澳洲及太平洋諸島)，Sindbis 病毒(全球廣泛分佈)及 Mayaro 病毒(南美，法屬 Guyana)。這些 alpha-virus 有某些抗原相容性的特點 [1]。“Chikungunya”此字乃源於 Mokonade 人(居住於莫三鼻克 Mozambique 的北方及坦尚尼亞 Tanzania 的東南方)的 Bantu 語，是“彎曲”的意思，引喻為“因關節痛而將身體彎起來(to walk bent over)”。屈公病毒最早是在 1953 年，從東非坦尚尼亞的病患血中分離出來，之後該病毒陸續在西非、中非、非洲南部及亞洲地區被發現。病毒存在非洲許多地區，並且可能在蚊子及猴子之間傳播。一般認為其傳染途徑為人與病媒蚊間的傳播循環。在人類的主要病媒蚊是埃及斑蚊(*Aedes aegypti*)或白線斑蚊(*Aedes albopictus*)，其他蚊種(如 *Culex*, *Mansonia*, *Anopheles* spp.)，也可能是傳播的媒介。

流行病學

從 1953 年，許多報導指出屈公熱在非洲及東南亞造成流行，並造成數十萬 人感染，由於感染屈公熱臨床表現與登革熱非常相近，且屈公熱流行的地區也是登革熱的流行地區，所以許多感染屈公熱的病例被誤診為登革熱，因此實際 發生率可能比報告出來的高。屈公熱全球流行區域涵蓋撒哈拉沙漠以南的非洲 (sub-Saharan Africa)、亞洲及南美洲的熱帶區域。2005 年迄今在印度洋西南 的島嶼如 Comoros、Mayotte、Reunion、Seychelles、Mauritius、Madagascar 及印度的部分地區發生大規模流行(圖一)，並造成西歐(如法國、德國、比利時、希臘等國)許多境外移入病例。在數量多的病媒蚊及沒有抗體的人群情況下，屈公病毒已造成數起的疫情大流行。最初的病例為 Comoros 島嶼所報告，疫情散播至 Mauritius，Reunion，Seychelles 及印度。從 2005 年 3 月到 2006 年 4 月，Reunion (法國在印度洋屬地，人口約 77 萬人) 就有共達 255,000 病例 (發生率 33%，每 3 人就有 1 人會得病)；237 人死亡(每 1000 病人就有 1 人 就會往生)。大部份是在 2005

年 12 月中之後發生，最多的 45,000 病例是 2006 年 1 月 29 日 至 2 月 4 日這一星期內發生 [2]。2006 年 2 月起，疫情已散播至 印度 8 個州，估計約 1 百 25 萬個病例 [3]。自從 2005 年初，歐洲(法德)就有 境外移入的案例報告 [4,5]。由屈公病毒排序分析顯示出大型群突發是由於 產生新的變異種 [6]。此改變在 positive-stranded RNA 染色體的病毒是很普遍，因為 RNA-dependent RNA polymerase 並無防讀(proofreading)的作用。需 令人注意的，有研究學者推測其 E1 外膜基因(A226V)的突變會調整病毒感染病 媒蚊的能力，或可能與病患感染的嚴重程度有關。也有報告指出這突變於 2005 年夏 秋某時段已發生—所以無法說是在疫情流行的初期(肯亞及 Comoros 群突發)，但可歸於病毒可適應在新病媒蚊上繁殖。 疾病管制局於 96 年 6 月 20 日經機場入境發燒篩檢出今年首例屈公熱境外移入確定病例，該個案為 5 歲男 童，戶籍為桃園縣，他於 6 月 20 日隨母親由印尼探親返抵國門時，因出現發燒症狀，由機場入境發燒篩檢通報 並採檢；6 月 25 日確認個案檢驗結果為 Chikungunya PCR 陽性。臺灣地區近二年共有 2 例確定病例(95 年 1 例、 96 年 1 例)，皆為境外移入(新加坡、印尼)，並無本土病例。

臨床表現

感染到屈公病毒後，潛伏期平均約 2-4 天(範圍 1-12 天)，突然的臨床症狀發作包含高燒、頭痛、背痛、肌肉酸痛及關節疼痛。Gianandrea 等[4]指出於 Reunion 的 157 位屈公熱實驗室確定的病例中，高燒(~90 至 38.0°C)佔 89.0%、關節疼痛(所有部位) 96.1%、關節腫脹 31.8%、皮疹 40.1%、頭痛 47.1%、腸胃道症狀 47.1%、神經徵候(譫妄、頭暈、痙攣)12.1%、出血徵候 6.4%。 屈公熱的急慢性期皆會引起關節疼痛(此病的主要特徵)，足踝及手腕關節是最容易被波及。當手腕關節被觸壓產生劇痛感，應注意是否為此病[6]感染後 2-5 天內，結膜炎及起皮疹是很常見，而關節痛可持續數星期至數月之久。皮膚症狀可見於約 40-50% 的病例，其包含 (1)丘疹般的癢疹，主要分佈在胸前，(2)臉部水腫，(3) 於小孩可見到大水泡性紅疹及明顯的蛻皮，局部的出血點及齒齦出血(主要在小孩)。症狀一般在 7-10 天內會緩和，但關節僵硬及疼痛除外[1]。 在 Reunion 還有周產期母親的垂直感染給嬰兒，新生兒的腦膜腦炎及肝衰竭等案例。不正常血液學如淋巴球減少症，血小板減少症(會引起出血)，常見於急性期。通常肝功能會上升，血清病毒量(viral load) 也會明顯增加(>10⁹ copies/mL)。

病媒蚊及散播

屈公病毒在肯亞及 Comoros 的病媒蚊為埃及斑蚊，它會為在亞、非洲散播者。相對在 Reunion 及 Mauritius 的病媒蚊則為白線斑蚊(號稱亞洲虎蚊)。致命性的疫情大流行源自人一蚊一人循環，如同登革熱，不需人以外的貯藏窩 (reservoir)。白線斑蚊亦盛行於 Mayotte 及 Madagascar。而肆虐於印度則為埃及斑蚊，可能攜帶變異種的病毒。一般認為白線斑蚊比埃及斑蚊有較低帶原的能力，然而 Reunion 在 1977 年所暴發的登革熱大流行卻是白線斑蚊所為。也可能屈公病毒在印度洋對白線斑蚊已有很好的適應能力。白線斑蚊全球分佈很廣，喜歡棲息於室外孳生棲所附近之植物及戶外之陰涼處所，可生存於鄉下及都市的環境；埃及斑蚊喜歡棲息於室內及其他陰暗處所。白線斑蚊可存活 4-8 週， 飛行半徑 400-600 公尺。在台灣，白線斑蚊分布於 1,500 公尺以下的平地及山區，埃及斑蚊在北迴歸線以南的平地；故不排除病毒入侵台灣之可能性。 全球飛機旅遊及海上貿易，摒除地理上的屏障，讓病媒蚊於很短期間數千公里大躍進。一旦適應當地的環境，便可建立新的勢力範圍。如登革熱及 West Nile 病毒，屈公熱是一個藉由病媒蚊在全球快速傳播的例子，這包含一非洲的病毒及一隻亞洲蚊子及起源於印度洋。感染屈公熱的歐美遊客回國造成群突發，這些感染者

有病毒血症，由於現在仍無抗屈公病毒的藥物，且有帶原的病媒蚊存在，可能造成該國新的疫情流行；高的病毒血症亦可能會發生人傳人的案例。瘧疾、黃熱病、West Nile 病毒已沿著這種模式由非洲侵入美洲。畢竟此種傳播模式需要只有人的貯藏窩及特定的病媒蚊，萬一人是宿主貯藏窩而且病媒蚊又為廣泛的分佈，全球性感染的時代只是時間問題而已。

屈公病毒對懷孕及新生兒是否有影響？

2006 年於 Reunion 醫院，在 3,066 位生產的母親有屈公病毒症狀共 159 位 (124 位於懷孕期間，35 位於分娩時段)，這些女性以 RT-PCR 或血清學確認陽性反應有 157 位(95%)。其中 35 位產時發病，且之中 30 位產出感染新生兒，新生兒屈公病毒感染以往文獻並無提及過[1]。胚胎病變(embryopathy)，胎兒病變的可能危險性及後遺症亦未可知；對於這些“屈公病毒寶寶”則需要後續的追蹤。而這些病例令人想到因登革熱病毒感染的新生兒。最近，Robillard 等詳述 10 個母子垂直感染到屈公病毒；Lenglet 等也報告 16 位新生兒屈公病毒感染所表現的症狀及確診。

屈公病毒感染的實驗室診斷

藉由蚊虫細胞培養，哺乳類或老鼠細胞培養來分離出病毒。現在有兩種主要診斷方法可用：RT-PCR 及血清學(IgM 或 IgG)。RT-PCR 主要用於最初的病毒血症期(第 0 天至第 7 天)，但典型的血清學方法較簡便(血液凝集抑制法、補體結合法、免疫螢光、ELISA)，以 ELISA 免疫螢光法於平均病發 2 天後(1-12 天)可偵測 到 IgM，其可持續數週至 3 個月，而 IgG 可於恢復期偵測到，且持續數年。但這些檢查並不清楚其敏感性及專一性，所以可能出現與登革熱及其他 arbovirus(如 o'nyong-nyong 病毒)交叉反應而產生偽陽性反應。血清學上，屈公病毒與 o'nyong-nyong 病毒最相近。血清學檢測並非特別有用，除非遇到非典型或很嚴重的病例，或從疫區旅遊回來的人[1]。Parola 等 [6]用定量 real-time RT-PCR 方法分析 4 位從印度洋小島旅遊回國遊客的血清。他們在一位案例偵測到病毒量 109 copies/mL。如此高的病毒血症在登革熱和 West Nile 痘很少見。PCR，抗原偵測，及病毒培養也用 在流行病學研究去偵測蚊蟲內的屈公病毒，也可評估病媒蚊的被感染病毒及攜帶病毒能力。

特殊的免疫及疫苗

屈公病毒感染似乎可以激起維持較久保護性免疫力。動物模式的實驗發現屈公病毒與其他 alphavirus 有交叉保護作用。雖然某些疫苗正在人體試驗中，現在並無商業性的屈公病毒疫苗可用。最近的試驗，由美國陸軍醫學研究部門主導，有令人滿意的 seroconversion rate (抗體陽轉率)(第 28 天有 98%)， 85%的案例在一年可測到中和抗體價數。59 位志願者，其中 8%有骨頭酸痛[1]。

預 防

在等待疫苗發展之際，有效的預防措施包含防止蚊蟲叮咬及控制蚊蟲的滋生。預防屈公熱疫情流行的主要措施有昆蟲的監測，居家週邊蚊虫撲滅，民眾的教育，偵測出境外移入的病例，小區域疫情早期發現及有效病媒蚊的控制。大規模預防作戰，使用 DDT 對埃及斑蚊有效，但對白線斑蚊則否(因為棲息地太廣泛)。

控制埃及斑蚊很少能達成目標，而且未能持續執行。控制蚊蟲孳生是無止境，而且耗資，需要大量人力，另一方面也不易受該地區人們所接受，所以當地住家的配合度蠻重要。

治 療

現今仍無屈公病毒的抗病毒藥物。因此以症狀治療為主，如使用非水楊酸退燒止痛劑及非類固醇抗發炎藥物。亦有使用 interferon- α 及 ribavirin 協同作用作屈公病毒的體外試驗。另在南非有使用 chloroquine 治療關節痛的試驗，卻無成效[1]。

結 論

從屈公熱造成印度及印度洋小島疫情大流行獲得的種種教訓。第一、臨床表現千變萬化，嚴重程度甚乎以往文獻所述。第二、光是經濟發展並不能防止病媒蚊引發的疾病流行(如在美國的 West Nile 病毒及巴西 Rio de Janeiro、新加坡的登革熱)；相反地，現代的生活方式透過旅遊將疫情帶回國及固體狀垃圾(如廢輪胎、瓶瓶罐罐上的積水)的增加能成為斑蚊的棲息處。第三、屈公熱疫情大流行可啟發我們對經病媒蚊及動物性傳染疾病監測的重要性。這些疫情流行正可提供強化我們對屈公病毒感染生物學，流行病學，免疫學的認知。染色體組的排序或許能令我們可以找到新的療法及預防措施。屈公熱已於 96 年 10 月 15 日由疾管局正式列為第二類二十四小時需通報的法定傳染病，臨床醫師更需加強診斷並及時通報以免受罰，台灣目前並無本土個案卷，尤其是旅遊史、接觸史的問診是流行病學診斷的重要依據，因其很難與登革熱區分，故目前臨床醫師通報「屈公熱」則實驗室會一併檢驗「登革熱」，但若通報「登革熱」則考量成本只會檢驗「登革熱」。



圖一 屈公熱疫情流行於印度洋週邊國家及諸島之地理位置 [3]

參考文獻

- 1.Gilles P, Bernard AG, Stephane J, et al: Chikunguya, an epidemic arbovirosis.
Lancet Infect Dis 2007;7:319-27.
- 2.Josseran L, Paquet C, Zehgnoun A: Chikungunya disease outbreak, Réunion Island.
Emerg Infect Dis 2006;12:1994-5.
- 3.WHO. Outbreak news: Chikungunya, India.
Weekly Epidemiol Rec 2006;81:409-10.

4.Gianandrea B, Patrice P, Frederik S, et al: Out break of Chikungunya on Reunion? Island: Early clinical and laboratory features in 157 adult patients. Clin Infect Dis 2007;44:1401-7.

5.Winfried T, Jakob PC, Anette K, et al: Chikungunya fever in travelers: Clinical presentation and course. Clin Infect Dis 2007;45:1-4.

6.Parola P, de? Lamballerie? X, Jourdan? J, et? al: Novel Chikungunya virus variant in? travelers returning from Indian Ocean islands. Emerg Infect Dis 2006;12:1493-9.