

指定傳染病介紹—拉薩熱(Lassa Fever)

施欣怡 柯文謙

國立成功大學醫學院附設醫院 內科部 感染科

拉薩熱是由拉薩病毒(Lassa virus)造成的一種急性病毒性出血熱疾病，流行地區為西非，每年造成非洲地區數千人死亡。拉薩病毒自然宿主是野生嚙齒類動物；人類可能因直接接觸受到嚙齒類排泄物污染物體、食入受污染食物、或吸入空氣中嚙齒類分泌物微粒而感染。拉薩病毒會造成嚴重病毒血症，引起全身性反應，輕者全身無力，高燒不退，重者面部水腫、抽搐、黏膜出血(眼睛、鼻、嘴)、內出血、意識不清、昏迷及死亡。醫院環境，可能經由被污染針頭，或接觸到感染者血液或喉頭分泌物、尿液得病。因此所有被懷疑病例都需隔離，病患所有體液和排泄物，須小心隔離處理。雖然這種疾病原先在地球另一端，可是隨著全球化腳步和交通工具便利，國人到處旅遊經商，使得拉薩熱有可能在我們身邊出現，國內醫護人員應對此病有所認識。

前 言

最近疾病管制局將許多新興傳染病，如拉薩熱、裂谷熱、西尼羅熱、馬堡出血熱等定為新的指定傳染病，其中拉薩熱是由拉薩病毒 (Lassa virus)造成的一種急性病毒性出血熱疾病，流行地區為西非，是當地一個很重要的傳染病，每年造成非洲地區數千人死亡。拉薩熱首次報告是在 1950 年代，直到 1969 年拉薩病毒才在兩名死亡的奈及利亞護士身上分離出來。此種病毒在病人復原時，也有可能透過體液血液甚至精液傳播給別人。這些疾病原來都在遙遠的地球的另一端，可是隨著全球化的腳步和交通工具的便利，國人旅遊經商觸角也延伸到世界上各個角落，也使得拉薩熱有可能在我們身邊出現，因此針對這項新興而重要傳染病，我們將作一些介紹。

致病原

拉薩病毒屬沙狀病毒科(Arenaviridae)，沙狀病毒屬(Arenavirus)中一種單股 RNA 病毒。多數 arenaviruses 並不和人類疾病有關，但是 Lassa 病毒、Junin 病毒、Machupo 病毒、Guanarito 病毒和 Sabia 病毒能在人類造成出血熱。Lassa 病毒和 Machupo virus 可在人與人之間傳播，因此這些高致病性 arenaviruses 須在生物安全等級第四級實驗室內處理[1]。

流行病學

拉薩熱主要在非洲西部流行，如圖一。以血清流行病學調查來說，在主要流行區西非的獅子山國有 8-52% [2-4]，幾內亞國有 4-55% [5]，奈及利亞有 21% [6] 的人有血清抗體為陽性，在中非共和國、剛果共和國、馬利共和國、塞內加爾的居民都有血清抗體陽性的紀錄。英國一些國際合作團體，如聯合國、紅十字會工作人員也有在獅子山被感染的紀錄，2002 年 7 月到 9 月間，有多名派駐在 Kenema 的聯合

國和平部隊住院，造成 1 名士兵死亡 [7]。在歐洲地區如荷蘭、英國、德國也發生過觀光客到非洲去旅遊而感染的病例。

病例發生最多是在乾季 (1 月到 3 月)，雨季 (5 月至 11 月)則最少，然而最近從 Kenema (1999-2002)的資料，顯示住院最多的是反而是在從乾季要到雨季的這段時間，這些變動可能部分與人口活動有關，因為獅子山戰亂造成難民營過度擁擠，也因為戰亂關係，使得旅行變得越來越困難，間接使病例數減少[8,9]。

在診斷方面，過去病例是以臨床診斷為主，直到 1998 年才輔以實驗室診斷方法，以實驗室方法回顧過去病例時，發現其中 60-70%案件是可證實的[10]。另一以神經性聽力受損當指標，對照醫院中其他沒有發燒病人所作的研究指出，拉薩熱佔了聽力受損病人中 29%[11]。在一般族群中，和對照組比較有 81%人突發性失聽聾有拉薩病毒抗體，對照組只有 19%。目前無研究指出疾病嚴重度和最初聽力受損情形之後復原情形有關[11]。

在獅子山二家醫院所作研究指出，拉薩熱在 1987 年造成 10-16%成人入院，以及將近約有 30%成人死亡[12]。在獅子山的 Kenema 1997-2002 間死亡率從 12% 增加到 23%，最近調查顯示了小於 18 歲青少年和兒童比成人有較低住院率，但有較高死亡率。在獅子山，拉薩熱在一般族群中死亡率是 1-2%，懷孕期間感染拉薩熱的女性死亡率高達 29%，胎兒及嬰兒死亡率約 87%，在當地死亡之懷孕婦女，四分之一死於拉薩熱[13]。

以聯合國開發計劃總署農村人口統計和流行病學推估，在獅子山、幾內亞和奈及利亞，血清抗體陰性但可能為拉薩熱病毒感染之高危險群，人口數可能達五千九百萬，每年會有三百萬人口遭受感染，其中六萬七千人死亡，可見在當地拉薩熱的防治工作，是個極為重要的公共衛生議題。

傳染方式

拉薩病毒自然宿主是野生齧齒類動物；在西非為 *Mastomys* 屬齧齒類[3]。*Mastomys natalensis* 繁殖非常快速，分佈於非洲西部、中部，及東部熱帶非洲鄉下地區，喜歡藏身於居家環境中，病毒藏於他們排泄物中。人類之所以會感染，起因於和他們有密切的接觸，或是食用這些齧齒類，當地人視它為一種美食，有將近 90%的人都會食用。可能感染方式為：(1)直接接觸受到齧齒類排泄物(尿液、糞便)污染物體，如地板或床。(2)食入受污染食物。(3)吸入空氣中齧齒類的分泌物微粒而感染。目前仍無流行病學證據支持拉薩病毒會在人和人之間透過空氣傳播。在過去研究中指出感染者所居住區域齧齒類，其中血清陽性率比例是未感染者居住區域的十倍；在食用齧齒類之後發燒患者，出現拉薩病毒抗體的機率是未食用者二倍，食用後發生耳聾(拉薩熱併發症之一)機會則提高到四倍。另外在醫院環境，可能經由被污染針頭，或接觸到感染者血液或喉頭分泌物、尿液得病；性交也是傳染途徑之一。

臨床症狀

通常潛伏期為 6 至 21 天。急性發熱期時病毒存在於喉嚨中，可發生人傳人。病毒可於發病後三到九週，還可由患者尿液排出，更甚者在精液中存在長達三個月。人類感染後八成左右沒有症狀。如出現症狀，初期和許多熱帶疾病，如伊波拉病毒感染、其他出血熱和瘧疾等，很難區分。所以在流行地區發燒超過 38°C 以

上病人就要懷疑此病。如對抗瘧疾藥物反應不好，更應將此病列入鑑別診斷，其中發燒、咽炎、前胸痛、蛋白尿是診斷拉薩熱之重要依據；發燒、喉嚨痛、嘔吐亦為預後重要指標。

拉薩病毒會造成嚴重病毒血症，引起全身性反應。一般來講拉薩熱病程，分為四個階段：第一階段(第 1-3 天)：全身無力，高燒不退(一般都在 39°C 以上，甚至 40°C 以上)；第二階段(第 4-7 天)：喉嚨痛(喉嚨上有白色滲液)、咳嗽、頭痛、胸痛、肚子痛、背痛、結膜炎、嘔吐及腹瀉、蛋白尿，嚴重會造成貧血、休克(血壓降低收縮壓<100 mmHg)；第三階段(7 天後)：面部水腫、抽搐、黏膜出血(眼睛、鼻、嘴)、內出血、意識不清。第四階段(14 天後)：昏迷及死亡[12]。併發症包括黏膜出血(17%)、神經性聽力缺損(4%)、肋膜積水(3%)及心包膜積水(2%)。預後不只是和抗體反應有關，亦與病毒血症程度有關；

預後差者血中常有較高的 sGOT 和 sGPT 值。根據 2001 年 Kenema 所作 140 名男性和 128 名女性的臨床研究指出，從症狀開始到死亡的時間約 5 天(約一半病人在住院後 2 天死亡)，存活者從症狀開始到出院時間約 17 天(約有一半病人住院 10 天)[4]。

診 斷

可從血液、尿液或喉嚨沖洗液中分離出拉薩病毒，但病毒培養只能在第四級生物安全實驗室內進行[14]；或者血清 IgM 陽性或對血清陽轉(IgG 抗體)；或組織切片免疫組織化學(IHC)；或血清中檢測出拉薩病毒抗原；或血清或組織切片拉薩病毒 RT-PCR 檢測陽性。其中 RT-PCR 可在病患發病後 3 天內檢測出來，但免疫抗體，則約只有 50%病人在急性期會出現。其他包括 sGOT、sGPT 上升、淋巴球低下、血小板低下(可達 11 天)。血小板低下和血清抑制、出血和血小板凝集異常，及拉薩熱嚴重程度有關。

依台灣疾病管制局通報定義，需符合以下二者，1.發病前三週內曾接觸嚙齒類排泄物或三週內曾接觸拉薩熱患者或有「拉薩熱」相關流行地區旅遊史。2.逐漸發生且伴有以下一項或一項以上的症狀：全身倦怠、發燒、頭痛、喉嚨痛、咳嗽、噁心、嘔吐、腹瀉、肌肉酸痛、胸痛、腹痛、聽力喪失。

實驗室診斷，從血液、尿液或喉嚨沖洗液中分離出拉薩病毒(只能在第四級實驗室生物安全層級下操作)；或成對血清 IgM 陽性或血清陽轉(IgG 抗體)(二次血清相差 13-18 天)；組織切片的免疫組織化學(IHC)或血清的 ELISA 檢測出拉薩病毒抗原；血清或組織切片 PCR 陽性。

檢體採檢送驗注意事項

醫院對疑似病患所採集之檢體，或檢疫單位對環境、人員所採集之檢體，都須隔離，並送疾病管制局，必要時送國內外之 P4 檢驗室作確認。檢體之採集及運送過程，均應遵守生物安全操作規範。送檢前，請先以電話連絡疾病管制局昆陽實驗室。

(一)檢體種類：

1.血液(二次採血)、組織(包括肺、腎、脾最適宜，其他如心、肝、胰臟、腦、淋巴結、垂體或死後解剖心血)、活組織(包括肺活組織切片、CSF)等。2.每樣檢體各送 3 份。3.臨床檢體處理可在第二級生物安全操作櫃進行，但個人防護裝置及操作流程須依『三級防護』之標準作業程序措施處理。

(二)輸送條件：

1.各類組織塊大小約 1 cm³。使用含有生理食鹽水或 PBSC 緩衝液等溶液的無菌容器盛裝。2.新鮮組織和其

它檢體以無菌塑膠管盛裝，低溫傳送，血清每管至少 1mL。paraffin 包埋和福爾馬林—固定組織，室溫運送，不可冷凍。

治療

一般支持性療法是最需要的。另外 ribavirin 是重要治療藥物[15]，ribavirin 靜脈給予比口服給予有效 2 倍，如果在症狀出現六天內給予，可以減少死亡率達 90%。脫水、水腫、休克、急性腎衰竭，需要有效積極支持療法，監測血行動力學的重症照護也是不可或缺。

隔離措施

所有被懷疑病例都需要隔離，嚴格隔離病患至負壓病房，限制非相關的人員和訪客進入，病患的體液和分泌物要謹慎處理，照護人員應穿戴防護裝備(如口罩、手套、護目鏡及隔離衣)，標準防護措施合併血液體液隔離措施，及排泄物適當消毒處理，可避免拉薩病毒傳播。如隔離措施實施不恰當，醫院將可能透過這些體液及排泄物，發生院內感染事件[16]。

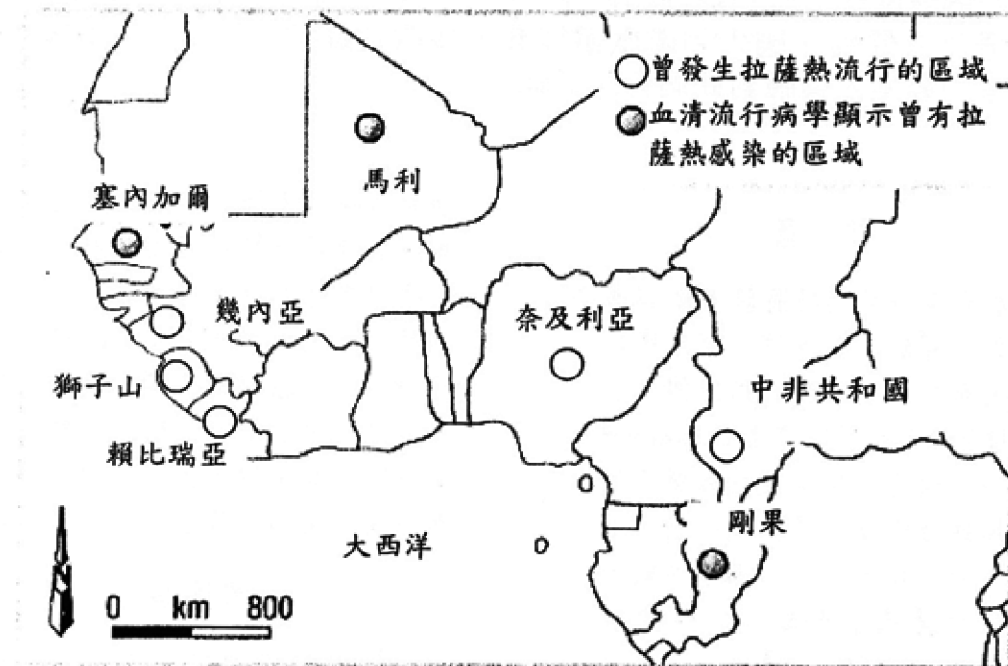
實驗室檢驗應至少有合適的篩檢設備，並在完善的感控措施下操作，操作員要防範檢體的活性，並於受監督下確定檢體滅毒或分離的安全，凡病人的體液或醫院和實驗室的物質均應適當消毒後予以處理。屍體應防洩漏且密封，並置於密封的棺材中以火化或埋葬處理。

一種複合、單一劑量結合黃熱病和拉薩熱疫苗曾被提出，但在流行區由於價格昂貴、交通不便及當地疫苗接種率低，使得疫苗無法使用。在疫區的聯合國、非政府國際組織及其他經商工作人員，可考慮接種。

通報與檢疫

拉薩熱為指定傳染病，比照第一類法定傳染病辦理，如醫師發現疑似病例(尤其是有相關流行地區旅遊史，或病人與其他確定病例在流行病學上有關聯者)，應於 24 小時內報告當地衛生主管機關[17]。依疾病管制局拉薩熱通報定義，需符合以下二者，1.發病前三週內曾接觸嚙齒類排泄物或三週內曾接觸拉薩熱患者或有「拉薩熱」相關流行地區旅遊史。2.逐漸發生且伴有以下一項或一項以上的症狀：全身倦怠、發燒、頭痛、喉嚨痛、咳嗽、噁心、嘔吐、腹瀉、肌肉酸痛、胸痛、腹痛、聽力喪失。

對曾接觸病人的接觸者建議監測觀察，實施接觸者及感染源調查，調查病人發病 3 週內的親近接觸者，並建立他們的監測，在最後一次接觸後，持續至少 3 週、每天 2 次的體溫自我管理，若是溫度超過 38.3°C (101°F)，應立即住院並隔離；檢查病人於發病前 3 週的住所環境，並找出未報告或未診斷的案例。當有疫情流行時，應實施嚙齒類的防治措施、感染管制措施、隔離醫療院所的醫護人員、Ribavirin 的提供、接觸者調查和追蹤[17]。



圖一 拉薩熱的流行區 (圖片來源 : BMJ 2003;327:1271-5)

參考文獻

- 1.Gunther S, Lenz O: Lassa virus. Crit Rev Clin Lab Sci 2004;41:339-90.
- 2.Organization WH: WHO Lassa fever fact sheet. In: No179. Geneva: World Health Organization. 2000.
- 3.McCormick JB, Webb PA, Krebs JW, Johnson KM, Smith ES: A prospective study of the epidemiology and ecology of Lassa fever. J Infect Dis 1987;155:437-44.
- 4.Richmond JK, Baglolle DJ: Lassa fever: epidemiology, clinical features, and social consequences. Br Med J 2003;327:1271-5.
- 5.Lukashevich LS, Clegg JC, Sidibe K: Lassa virus activity in Guinea: distribution of human antiviral antibody defined using enzyme-linked immunosorbent assay with recombinant antigen. J Med Virol 1993;40:210-7.

6. Tomori O, Fabiyi A, Sorungbe A, et al: Viral hemorrhagic fever antibodies in Nigerian populations. *Am J Trop Med Hyg* 1988;38:407-10.

7. ter Meulen J, Lenz O, Koivogui L, et al: Short communication: Lassa fever in Sierra Leone: UN peacekeepers are at risk. *Trop Med Int Health* 2001;6:83-4.

8. Merlin: "Licking" Lassa fever: a strategic review. London: Merlin, 2002. <http://www.merlin.org.uk/uploads/files/pr/Lassa%20Fever%20Strategy%202.pdf>

9. Healing T, Gopal R: Report on an assessment visit to Sierra Leone, April 12th-30th 2001. London: Merlin, 2001.

10. Wilson ME: Infectious diseases: an ecological perspective. *Br Med J* 1995;311:1681-4.

11. Cummins D, McCormick JB, Bennett D, et al: Acute sensorineural deafness in Lassa fever. *JAMA* 1990;264:2093-6.

12. McCormick JB, King IJ, Webb PA, et al: A case-control study of the clinical diagnosis and course of Lassa fever. *J Infect Dis* 1987; 155:445-55.

13. Price ME, Fisher-Hoch SP, Craven RB, et al: A prospective study of maternal and fetal outcome in acute Lassa fever infection during pregnancy. *Br Med J* 1988;297:584-7.

14. Bausch DG, Rollin PE, Demby AH, et al: Diagnosis and clinical virology of Lassa fever as evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay, indirect fluorescent antibody test, and virus isolation. *J Clin Microbiol* 2000;38:2670-7.
15. McCormick JB, King IJ, Webb PA, et al: Lassa fever: effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med* 1986;314:20-6.
16. Fisher-Hoch SP, Tornori O, Nasidi A, et al: Review of cases of nosocomial Lassa fever in Nigeria: the high price of poor medical practice. *Br Med J* 1995;311:857-9.
17. http://www.cdc.gov.tw/file/38757_6156018519 拉薩熱(Lassa%20fever).pdf