

認識 E 型肝炎及其感染管制措施

認識 E 型肝炎及其感染管制措施

歐聰億^{1,2} 李文生^{1,2} 謝銘松^{1,3}

台北醫學大學·市立萬芳醫院¹感染管制委員會²感染科³檢驗科

前 言

根據世界衛生組織(World Health Organization; WHO)的報告，最近於北非的查德 (Chad)與蘇丹(Sudan)境內發生 E 型肝炎群突發事件。在查德 Goz Amer 與 Djabal 的難民營和其相鄰的村莊，從 2004 年 6 月 26 日到 9 月 17 日之間，共通報 1,442 個懷疑是 E 型肝炎病例，其中有 46 個病例死亡(死亡率 3.2%)。WHO 派遣一群公共衛生專家在東查德進行調查與防治工作，執行水衛生的消毒及公共衛生防疫措施，包括有系統地將全面水源氯化，增加肥皂的分發，社會動員和健康教育活動。在蘇丹境內，從 2004 年 5 月 22 日到 9 月 17 日之間，健康門診部藉由早期警示和回應系統(early warning alert and response system; EWARN)，共報告 6,861 個懷疑是 E 型肝炎病例，其中有 87 個病例死亡，每週的通報病例總數仍繼續增加；其中蘇丹的 West Darfur 仍是感染最嚴重的地區。衛生部和幾個國際組織團體正與 WHO 合作，有些防疫措施正在進行中，包括安排廣大民眾衛生教育計畫、增加肥皂的分發、挖新井並且落實儲水設備和水井都能有效的氯化。蘇丹 South Darfur 的給水和環境衛生指標最為惡劣，WHO、水環境衛生部(Water and Environmental Sanitation Department; WES)與衛生部(State Ministry of Health; SMOH)正合作進行一個緊急事件環境衛生計畫(Emergency Environmental Health plan)來安頓在 South Darfur 內部的難民營。現有資源不足以供給在 Darfur 境內所安頓的人口所需的供水和衛生的基本需求，因此仍需加強改善水污染及相關公共衛生等各方面防治，才能降低 E 型肝炎新感染病例的數目，同時避免其他藉由水傳染疾病的傳播 [1]。

在台灣地區，疾管局統計，急性病毒性 E 型肝炎病例，2004 年 1-7 月就有 12 起確定病例，2003 年有 9 例，2002 年有 12 例[2]。單從統計數字上看不出來是境外移入或本地的感染。隨著台灣國際化，旅遊人口增多，以及台灣人口密集，外籍勞工深入各階層，有可能不久將來會發現境外移入造成局部的流行。因此本篇針對 E 型肝炎相關之臨床診斷及其感控措施做進一步之介紹，以提供臨床人員參考。

E 型肝炎-介紹

肝炎是泛指肝臟發炎狀態的一個共通名詞，有多種不同的病毒(例如 A、B、C、D 和 E 型肝炎)可能引起肝的炎症。因為黃疸是肝疾病的特徵，正確的診斷必須透過測試病患血清中是否有特定病毒的抗原或抗體，或兩者兼具[3]。

1970 年代晚期，Khuroo、Wong 和他們的工作夥伴，分析在克什米爾、印度和德里等地區經腸道傳染性肝炎(enterically transmitted hepatitis)的流行，發現並非 A 型肝炎病毒感染造成疫情。他們因而推論可能由另一種病原體感染造成那幾次的腸道傳染性肝炎的流行[4]。

在1983年，Balayan 和他的同僚確定了這病原體。一名已有 A 型肝炎抗體志願者(文章作者之一)，被中亞地區一名病人身上分離經腸道傳染性非 A 非 B 肝炎的檢體感染，引發志願者罹患嚴重肝炎，並且從他的糞便分離出病毒顆粒，他的恢復期血清中也發現此病毒顆粒的抗體[5]。後續發現有些區域性流行的經腸道傳染性非 A 非 B 肝炎也都由此病毒感染所引起的，此病毒後來被命名為 E 型肝炎病毒 (hepatitis E virus; HEV) [6]。

致病病因(Etiology)

E 型肝炎病毒感染造成的肝炎稱為 E 型肝炎。HEV 是一種直徑約為 30 至 32 奈米(nanometer, nm)、球形(spherical)、無套膜(non-enveloped)、正股(positive-sense)、單股(single-stranded)的 RNA 病毒[7]。

就型態學(morphology)而言，HEV 與 superfamily 1 中的 Caliciviridae family(尤其是 Norwalk agent)和 Picornaviridae family(尤其 A 型肝炎病毒，HAV)很相似。HEV 的表面結構是對稱性的二十面體(icosahedral)，型態上介於 Norwalk agent 和 HAV 之間的表面結構。因為 HEV 的型態學(morphology)與操作基因組的排組(genomic organization)與 Caliciviruses 相似，HEV 最初被分類在 Caliciviridae family 內。然而，HEV 的基因序列與 Caliciviridae family 內的其他成員沒有明顯相關，但與 Rubella virus (Togaviridae family 中的一員)和造成紅菜頭壞死的黃脈病毒(beet necrotic yellow vein virus)(一種感染植物的 Furovirus)的基因序列相似。因此，HEV 被剔除於 Caliciviridae family，而以 unclassified 來分類。

流行病學

一、流行地區

1. 群突發地區

E 型肝炎的群突發較常發生在熱帶氣候區，罕見於溫帶氣候區。群突發主要與飲用水被糞便污染有關，偶爾是食品污染造成的流行病(生食貝類)。HEV 首先在印度被鑑定出來，後來在中東、遠東、中亞、中國、香港特別行政區、北非和西非地區也被發現。在墨西哥，1988 和 1989 年之間，大約 4,000 個報告病例。1995 年在義大利和西班牙地區，也偶而有個案被報告[8]。在埃及，雖未曾有 E 型肝炎群突發被報告過，但 E 型肝炎血清盛行率很高，有些地方甚至高達 60%。由此推測，大多數的感染發生在孩童時期，且縱使有臨床症狀，其症狀也很輕微。大多數群突發是因雨季、洪水泛濫、水井污染或下水道污水污染城市用水處理廠而造成[9]。

2. 盛行率

衛生環境不良的區域易使 HEV 病毒的傳播，尤其是在未開發或開發中國家[7]。在已知的 HEV 流行地區，HEV 抗體的盛行率(3-26%)比預期低得多[9]。在 HEV 非流行地區，HEV 抗體的盛行率(1-3%)比預期的高[10]，然而，在 E 型肝炎高盛行率地區，半數以上的急性偶發性肝炎病例是由 HEV 感染所引起的。

3. 基因序列

將世界各地的一些 HEV 病毒株的基因序列比較整理，下列地區所分離出之病毒株各自可形成一基因群(genetic groups) [11]：

(1)(Group I)：東南亞(緬甸)、北亞、中亞(吉爾吉斯共和國)、中國、巴基史坦和一些印度的病毒株，以及北

非的病毒株形成一個略有不同的基因型。

(2)(Group II)：北美(墨西哥)的病毒株形成一個基因群。

(3)(Group III)：美國和豬的病毒株形成一個基因群。

(4)(Group IV)：某些中國的病毒株和大多數台灣的病毒株形成一個新的基因群。

二、疾病的傳播

1.人與人之間傳播

E 型肝炎經由口糞路徑散播。飲用被糞便污染的水及生食貝類常是造成 E 型肝炎地方性流行的主因。偶發性的 HEV 感染事件可能與兩次流行期之間病原的傳播有關[10]。相較於 A 型肝炎病人，E 型肝炎病人的糞便中的完整病毒顆粒數目較少，這可解釋 E 型肝炎的傳染力較低[9]。目前尚無證據顯示 HEV 會經由性行為或者輸血傳染[12]。

2.物種間的傳播

在 1993 年，HEV 首次藉由細胞培養方法複製，但是病毒產量非常低[13]。自然感染時，HEV 在肝細胞內複製[3]。在 HEV 活體內能感染獼猴的肝細胞，這證據支持 HEV 能在組織培養中複製[14]。人類是 HEV 的自然宿主，但是某些特定的靈長類，如黑猩猩(chimpanzees)、狒狒(cynomolgus monkeys)、恆河猴(rhesus monkeys)、豬尾猴子(pigtail monkeys)、貓頭鷹猴子(owl monkeys)、黑獼猴 tamarins 和非洲青猴(African green monkeys)也會被人類的 HEV 病毒株感染[3,6,9,10,15]。

感染人類的 HEV 病毒株中的 US-2 病毒株可以傳染給豬，但是 Sar-55 和 Mex-14 病毒株卻不能傳染給豬。一株感染豬的 HEV 病毒株也被證實可以感染恆河猴和黑猩猩，而恆河猴和黑猩猩是常被替代人類的實驗動物。HEV 這種跨越物種屏障的能力，意味著人類有被豬 HEV 感染的危險性[15,16]。

在 HEV 高度流行地區，42-67%的牛、綿羊和山羊身上會有自然獲得的 HEV 抗體。最近的研究發現在美國的齧齒動物被 HEV 或類-HEV(HEV-like)感染的情形很普遍(盛行率約為 60%)，讓我們得重新思考已開發和開發中國家內有關 HEV 病毒株、病毒宿主與傳染途徑等種種問題[17]。

三、危險族群

包括居住在有社區性群突發地區的居民、HEV 地方性傳染病地區的旅遊者、居住在過度擁擠難民營中的人(特別是在蘇丹，索馬利亞，肯亞和衣索比亞)、以及工作上接觸豬、牛、綿羊和山羊的人，都是被 HEV 感染的危險族群。

臨床症狀

一、致病機轉

1.致病機轉

HEV 可在猴子體內複製並且造成肝臟受損害。若是沒有造成嚴重的肝臟損害，免疫機制反應就可以成功地清除血中的病毒，加上糞便中排出病毒，疾病得以痊癒[30]。HEV 在病人肝功能異常之前就可在其膽汁、肝臟和糞便中被發現，這一現象與 A 型肝炎相類似。在嚴重性或猛暴性 E 型肝炎病人可能會有大片性(massive)和亞大片性(submassive)肝細胞壞死[3,9]。

2. 宿主免疫的回應

感染 HEV 者其血清、膽汁和糞便的濃度在潛伏期就到達頂峰，且病毒量急性期保持穩定，這時候可在肝臟內發現 HEV 抗原。急性 HEV 感染後，傳染期尚未被確定，目前知道在黃膽出現後第 14 天內仍可在糞便中發現病毒。HEV 的病毒血症比肝臟轉胺酉每(alanine aminotransferase; ALT)先達到血清中頂峰。

抗 HEV 的抗體(IgM 和 IgG)在臨床症狀出現時(通常在黃膽前)開始製造[3,10]。抗 HEV 的 IgM 比 IgG 早幾天就開始出現[12]。血清抗體出現之後仍然可能有病毒血症。抗 HEV 的 IgM 濃度在恢復期早期迅速下降，繼而消失[3]，抗 HEV 的 IgG 會持續存在超過 14 年，對以後的 HEV 感染具保護能力[8]。

曾經被人類 HEV 病毒株感染過的猴子，對亞洲與非洲的同源(homologous)或者不同源(heterologous)病毒株俱有免疫能力。然而其免疫反應是不完全的，這些猴子雖無臨床症狀，但其糞便中仍發現 HEV。

二、病程與臨床表現

暴露 HEV 後其潛伏期為 3 至 8 星期，平均約 40 天。E 型肝炎病人的臨床疾病嚴重度不同，從無症狀、輕微到猛暴性肝炎不等。E 型肝炎的典型症狀包括黃膽、食慾不振、肝腫大、腹痛和壓痛、噁心、嘔吐和發燒等[8-10]。HEV 會引起零星的或流行性的病毒性肝炎。有症狀的 HEV 感染主要發生在 15-40 歲的年輕人。雖然 HEV 常感染小孩，但是感染的兒童大部份無症狀且無黃膽。

一般而言，E 型肝炎比 A 型肝炎的臨床表現較為嚴重。然而，E 型肝炎通常是自限性，大部分病人很快就會康復。偶爾 E 型肝炎會發展成猛暴性肝炎，E 型肝炎病人的死亡率介於 0.5 至 4.0% 之間。在懷孕的第三期若被 HEV 感染而造成猛暴性肝炎，孕婦的死亡率高達 20%，這些孕婦有 33% 會早產，而且嬰兒的死亡率也較高[3,8-10]。造成高死亡率的原因還不清楚，可能的機轉是經由直接或間接損及腎臟功能或因 HEV 感染導致子癲症，例如高血壓、蛋白尿、水腫和腎臟病變等併發症，進而導致孕婦死亡率的竄升[18]。

E 型肝炎造成的膽汁鬱積型黃疸常常會持續幾個星期，但是尚未發現有 HEV 造成慢性肝炎或者慢性帶原的證據，目前也沒有 E 型肝炎復發的案例[8,10]。HEV 感染與肝細胞癌無關[3]。

三、臨床診斷

E 型肝炎臨床表現與其他的急性病毒性肝炎不易區分，需藉血清及生化檢查，抗 HEV 的 IgM 陽性，才能被診斷為急性 E 型肝炎。血清檢體在 4°C 可被暫時貯存數日。若長期保存在 -20°C 下，可檢驗 HEV 抗體，長期貯存在 -70°C，可檢驗 HEV 的 RNA。E 型肝炎急性期的病人，其糞便檢體可以藉由聚合酉每連鎖反應 (polymerase chain reaction; PCR) 方法檢測到約 50% 的病人可測到 HEV 的 RNA；以免疫電子顯微鏡術約 10% 檢查有陽性反應[10]。

藉由不同的基因重組方法，HEV 的病毒蛋白質(pORF2 和 pORF3)已可以被製造，並且被應用在診斷方法和疫苗研究上。目前已有許多方法被用來診斷 HEV 感染。例如，先用酵素免疫分析(EIA)或者酵素連結免疫吸收分析(ELISA)來發現血清中的 HEV IgM 和 IgG，再以西方墨點法(Western blot)確認。使用 PCR 測試方法可以檢測在血清和糞便中 HEV 的 RNA。用免疫螢光抗體阻斷法(immunofluorescent antibody blocking assays)來偵測血清中與肝臟中的 HEV 的抗體，配合使用免疫電子顯微鏡術偵測在糞便中的病毒的粒子[3,10,13,19,20]。

治 療

E 型肝炎沒有特異的治療方法或抗病毒藥物，預防是對抗此疾病最有效的方法。如同 A 型肝炎一樣，E 型肝炎病人一般不需要住院治療，給予支持性療法即可。但是猛暴性肝炎的病人與感染的懷孕婦女需要住院治療[3,10]。抗 HEV 免疫球蛋白和疫苗的研發與製造，是有待努力的方向。

預 防

幾乎所有 HEV 感染都是藉由糞-口路徑來傳播，良好的個人衛生習慣、高品質的公共供水、適當生活廢棄物的處理是預防 E 型肝炎流行的方法。若到 HEV 高盛行率的地區，則應注意飲食衛生避免飲用未確定是否清潔的水或冰、避免吃未經煮熟的貝類、生冷食物，不食用路邊攤已剝皮或削好的水果。

一、疫苗的預防

1.疫苗

目前，E 型肝炎的疫苗還未上市。雖然幾個研發 E 型肝炎疫苗的計劃正在進行中[10,20]。

基因重組(recombinant)疫苗：

ORF2 的分子量為 55Kda，藉由基因重組製造 ORF2，再接種在恆河猴發現此靈長類仍然能被 HEV 感染，但能保護他們避免臨床症狀發生[20]。

亞單位(subunit) HEV 疫苗：

一種包含 HEV full-length orf 2 的質體 DNA(plasmid DNA)被淨化後，直接注射於老鼠身上。可誘發老鼠對抗蛋白質 ORF2 的體液性(humoral)免疫反應，其抗體陽性可持續存在超過一年[19]。

豬 HEV 減毒疫苗：

豬 HEV 株與人 HEV 株造成的免疫學反應相似，他們的蛋白質外套(capsid)基因也很相似，所以豬 HEV 株可能被用來製造成減毒疫苗來預防人 HEV 的感染[16]。

2.免疫球蛋白

雖然 HEV 感染者恢復期血清能提供被動保護[9]，但 HEV 感染者的血清所製成的免疫球蛋白不能預防人被 HEV 感染[3,10]。以基因重組製造 HEV 抗原來提供短期免疫預防，或許可以適用 E 型肝炎盛行區內的孕婦及旅遊者。目前免疫球蛋白預防 E 型肝炎臨床上尚未被應用。

二、感控的預防措施

急性病毒性 E 型肝炎目前在台灣屬第三類法定傳染病，臨床發現病患 Anti-HEV 檢驗陽性，並經醫師診斷為急性 E 型肝炎，應依規定於一週內向當地衛生主管機關與衛生署疾病管制局通報；若無法檢驗 Anti-HEV，但該病患最近自 E 型肝炎流行地區回來，亦可做為判斷參考之依據。疑有 E 型肝炎聚集現象時，更應立即向當地衛生主管機關與衛生署疾病管制局通報，以使早期進行流行病學及公共衛生之調查。病患住院期間應採取腸胃道隔離，預防經由糞口途徑傳染。

E 型肝炎的監測和控制包括：

1. 供應安全的飲用水，包括水源的監測與氯化處理。
2. 避免感染源或糞便污染食品和水，包括適當地處理生活廢水與養成良好的個人衛生習慣。
3. 監測疾病的發生，以流行病學方法調查、鑑定感染源及疾病的傳播模式。
4. 確認暴露於感染源環境下的高危險族群，並且偵測群突發的發生。
5. 消除共同的感染源，以防止疾病的傳播。

結 語

回顧二十世紀之前在歐洲發生的某些肝炎群突發(原本都被認為是 HAV 所造成)，發現它們擁有 E 型肝炎的流行病學特性。HEV 比 HAV 更不穩定，而且在糞便中被發現的量也比較少，這可能說明了在工業化國家中，HEV 會像 HAV 一樣被認為不再那麼需要被重視[10]。台灣雖不是 HEV 高盛行的區域，但是有著特定的基因群組的 HEV 被發現[18]，而且其他動物也可能帶有 HEV，而其對人類的感染能力還不清楚。由於國際間交通便利，疾病的傳播已無國界的限制。雖然我國是工業化國家，政府與人民也都重視公共衛生，但是偶發性的天災也可能在短期內造成環境與飲水衛生品質的下降。希望藉由對傳染病的了解，有助於疾病的預防，以及群突發發生時能及時訂定因應的方法。

參考文獻

- 1.WHO: World Health Organization. Communicable Disease Surveillance & Response (CSR), Disease outbreak News. Available <http://www.who.int/en/> (2004, October 1)
- 2.行政院衛生署疾病管制局・疫情報導・摘自 <http://www.cdc.gov.tw/index800.htm>
- 3.Stapleton JT, Lemon SM: Hepatitis A and hepatitis E. In: Hoepflich PD, Jordan MC, and Ronald AR, eds. Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia: Lippincott 1994:797-800.
- 4.Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA, et al: Epidemic and endemic hepatitis in India: Evidence for non-A/non-B hepatitis virus etiology. Lancet 1980;2:876-8.
- 5.Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al: Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. Intervirology 1983;20:23-31.
- 6.Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, et al: Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. Science 1990;247:1335-9.
- 7.Bradley DW: Enterically-transmitted non-A, non-B hepatitis. Br Med Bull 1990;46:442-61.
- 8.Lemon SM: Hepatitis E virus. In: Mandell GL, Bennett JE, and Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995:1663-6.

9. Bradley DW: Hepatitis E virus. In: Webster RG and Granoff A, eds. Encyclopedia of Virology. London: Academic Press 1994:580-6.
10. Purcell RH: Hepatitis E virus. In: Fields BN, Knipe DM, and Howley PM, eds. Fields Virology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott - Raven, 1996:2831-43.
11. Schlauder GG, Mushahwar IK: Genetic heterogeneity of hepatitis E virus. J Med Virol 2001;65:282-92.
12. Aggarwal R, Krawczynski K: Hepatitis E: An overview and recent advances in clinical and laboratory research. J Gastroen Hepatol 2000;15:9-20.
13. Harrison TJ: Hepatitis E virus: an update. Liver 1999;19:171-6.
14. Tam AW, White R, Reed E, et al: In vitro propagation and production of hepatitis E virus from in vivo-infected primary macaque hepatocytes. Virology 1996;215:1-9.
15. Meng XJ, Halbur PG, Shapiro MS, et al: Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus. J Virol 1998;72:9714-21.
16. Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, et al: A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1997;94:9860-5.
17. Favorov MO, Kosoy MY, Tsarev SA, et al: Prevalence of antibody to hepatitis E virus among rodents in the United States. J Infect Dis 2000;181:449-55.
18. Aggarwal R: Hepatic encephalopathy in pregnancy. Indian J Gastroenterol 2003;22:78-80.
19. He J, Hoffman SL, Hayes CG: DNA inoculation with a plasmid vector carrying the hepatitis E virus structural protein gene induces immune response in mice. Vaccine 1997;15:357-62.
20. Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU, et al: Recombinant vaccine against hepatitis E: dose response and protection against heterologous challenge. Vaccine 1997;15:1834-8.