

2016年高雄市漢他病毒出血熱事件與鼠類 之血清流行病學調查

張淑芬*、楊凱蓉、舒佩芸

摘要

漢他病毒症候群(Hantavirus syndrome)為漢他病毒所引起的人畜共通傳染病。2016年高雄市累計出現4例漢他病毒出血熱病例，包括苓雅區林華里2例與光華里1例及鳳山區興仁里1例。臺灣近十年漢他病毒感染病例數並不多，絕大部分的感染個案多為散發病例，故前三例個案發生的群聚疫情實屬少見。並從疫調追蹤，發現陽性個案都有市場活動紀錄，若平日沒有定期整頓環境，鼠隻容易大量繁衍，而鼠類是漢他病毒的天然宿主，人若與感染病毒的鼠類密切接觸，便有較高的感染風險。在陽性個案的工作及居住地附近共捕獲35隻鼠類，檢測出9隻帶有漢他病毒抗體，陽性率為25.7%，鼠種皆為溝鼠。進行漢他病毒血清型別分析發現，8隻溝鼠帶有抗首爾病毒(Seoul virus)的抗體;1隻溝鼠帶有抗無名病毒(Sin Nombre virus)的抗體。由於無名病毒或與無名病毒相類似的漢他病毒均分布於美洲，故為何此一溝鼠具有抗無名病毒的抗體值得深究。而根據2016年國際港埠定期執行之鼠類血清學監測結果，顯示溝鼠是臺灣港埠地區傳染漢他出血熱的主要鼠種(11.8%，17/144)，並與2011年臺灣5大都會地區重要鼠媒傳染病的調查結果都顯示台灣目前檢測到的漢他病毒抗體皆為SEOV血清型。因高雄港埠11月及3月的陽性鼠隻數量較高，與歷年來漢他病毒出血熱陽性病例出現時間相符，故建議除定期執行港埠鼠類監測外，應加強高雄市區的鼠類監測，以防止可能的疫情發生與擴大。

關鍵字：鼠類宿主、漢他病毒出血熱、血清學監測

前言

由於國際間交流頻繁、全球氣候變遷及居住環境改變等因素，使得各種新興及再浮現傳染病，尤其是病媒性傳染病，在全世界正急速散佈，發生頻率也愈趨頻繁與嚴重。漢他病毒症候群為一種急性人畜共通病毒性傳染病，由漢他病毒感染造成，該病毒係屬布尼亞病毒科(Bunyaviridae)之漢他病毒屬(Hantavirus)，依其抗原性的不同，至少有二十種以上不同血清型別的漢他病毒存在，分布在不同的地理區域，且各有其特有的哺乳類動物宿主[1]。不同血清型別的漢他病毒所引起的臨床症狀及疾病嚴重程度有很大的差異，其引起的臨床症狀主要可分成二類：

衛生福利部疾病管制署檢驗及疫苗研製中心

通訊作者：張淑芬*

E-mail: vivi@cdc.gov.tw

投稿日期：2017年06月26日

接受日期：2018年02月13日

DOI: 10.6524/EB.201807_34(14).0002

一類造成漢他病毒出血熱，又稱為腎症候性出血熱(hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS)，主要發生在亞洲和歐洲等地區，常見的血清型有漢灘型(Hantaan virus)、首爾型(Seoul virus)、普瑪拉型(Puumala virus)病毒等，其中以漢灘型病毒對人類最具致病性，死亡率較高。臺閩地區鼠類感染漢他病毒之種類則屬於首爾型[2]，引起的病徵較輕微。另一類引起漢他病毒肺症候群(Hantavirus pulmonary syndrome, HPS)，主要發生在美洲地區，如無名病毒(Sin Nombre virus)與安迪病毒(Andes virus)等[3]。

漢他病毒在全世界廣泛分布，日本、韓國、中國、馬來西亞、俄羅斯、獨立國協、東歐、南歐皆有漢他病毒症候群病例，每年造成約20萬以上的臨床病例，在中國大陸每年有高達十萬個病例。臺灣從1995年首次發現由大陸移入的漢他病毒出血熱病例後，2001年至今也累積約有20個確定病例。由過去研究報告得知，臺灣地區具有多種漢他病毒潛在天然宿主，包括嚙齒目的黃胸鼠(*Rattus flavipectus*)、小黃腹鼠(*R. losea*)、溝鼠(*R. norvegicus*)、亞洲家鼠(*R. tanezumi*)、鬼鼠(*Bandicota indica*)、家鼯鼠(*Mus musculus*)與赤背條鼠(*Apodemus agrarius*)，以及食蟲目的錢鼠(*Suncus murinus*)[4–5]等，其中溝鼠、亞洲家鼠、家鼯鼠及錢鼠喜愛居住於人類活動（屋宅等）之環境區域。

臺灣近十年漢他病毒感染病例數並不多，絕多數為散發病例，目前並無人與人之間傳播的證據[1]，群聚疫情實屬少見，故想藉由此波疫情所捕獲鼠隻的漢他病毒抗體陽性率情形來了解可能的發生原因及為防止致死率高之其他血清型別漢他病毒傳入臺灣，將持續觀察鼠隻上的抗體血清型別是否發生變化，以作為漢他疫情防治的參考。

材料與方法

一、個案病例住家周圍與工作地點周遭捕鼠的地點及時間

自2016年1月至2017年1月底止，高雄市累計有4例漢他病毒出血熱陽性個案病例，包括苓雅區林華里2例與光華里1例，鳳山區興仁里1例。高雄市苓雅區的3例漢他病毒出血熱確定病例，分別為2016年2月24日接獲高雄市某區域醫院通報高雄市苓雅區一名76歲婦人疑似感染漢他病毒；3月9日檢驗證實為本年首例漢他病毒出血熱確定病例（案一），經接觸者檢驗發現與其同住之孫子女友為漢他病毒抗體檢驗陽性之無症狀個案（案二）；同醫院於4月12日再度通報苓雅區某市場一名魚販疑似感染漢他病毒，於4月20日證實為本年第三例個案（案三）。疫調後發現案一與案三發病時間相近，由於案一住家距離該市場小於200公尺、案一與案三平日皆在該市場活動，且兩例住家相距小於400公尺，推測為漢他病毒出血熱群聚事件，傳染病防治工作手冊建議以確定病例活動處所周圍200公尺半徑範圍作捕滅鼠作業（使用黏鼠板、捕鼠籠及毒餌站等），本次防治範圍擴大為半徑400

公尺，另衛生局將苓雅區某區域醫院半徑 400 公尺範圍內林立之市場及夜市視為高度警戒區域，擴大列入此波捕滅鼠作業的範圍。

為降低當地鼠隻密度，3 月 11 日至 5 月 12 日於前述區域共捕獲三百餘隻鼠類，僅初期捕獲的 9 隻鼠隻由疾病管制署高屏區管制中心協助採集血清，並由高雄市政府衛生局送驗外，其餘鼠隻全數銷毀[1,6]；高雄市鳳山區確診個案（案四）職業為肉販，其活動地點遍及鳳山第一市場、鳳山第二市場、鳳農市場及兵仔市場。執行個案住家及工作地捕鼠滅鼠防治，截至 2017 年 1 月 10 日止施放鼠籠及黏鼠板共計 104 處，捕獲老鼠 26 隻。兩地區共捕獲老鼠 35 隻，包括 21 隻溝鼠、1 隻亞洲家鼠及 13 隻錢鼠，均採血送驗。

二、檢體採集與處理方式 [4-5]

- (一)所有捕獲之鼠隻皆須採集血液檢體。
- (二)記載鼠類基本數據：捕捉日期、物種、性別與地點等。
- (三)施打麻醉劑步驟：以透明網套住鼠籠開口，使開口朝下把老鼠抖落網袋中，快速以網袋固定老鼠，並依體長注射 0.2–0.5 ml 之 Zoletil 50 動物用麻醉劑，靜待昏迷。
- (四)心臟採血：觀察其活動力，待昏迷後將個體攤放於平台上進行採血，以 2.5 ml 的針筒進行心臟採血，直到血量足夠或無法抽到血為止。抽出的血液須放置於室溫中 1 小時，再以 3,000 rpm 離心 10 分鐘，分離血清至試管中，並放置於攝氏零下 20 度冰凍保存。

三、血清陽性率分析[4-5]

漢他病毒的感染必須經由實驗室診斷的確認，目前主要的檢測方式包括病毒核酸及血清學抗體的檢測。免疫螢光抗體測定法(immunofluorescence assay, IFA)及酵素免疫分析法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)係檢測恢復期（感染後 5–30 天）血清檢體之特異性 IgM 及 IgG 抗體的方法，是一個有效、快速又具有高靈敏度的系統，可彌補耗時耗力的中和試驗，大部份病人於住院期間即可偵測到 IgM 抗體的產生。應用 IFA 與 ELISA 方法也可分別檢測不同地區流行的漢他病毒株，藉由比較與不同病毒株結合反應的強弱，可推測所感染病毒株的型別。在核酸檢測部分，因人感染漢他病毒後，病毒血症期短且病毒量不高，用 reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) 方法的檢測敏感度低，而鼠類感染漢他病毒後造成慢性感染，可利用 RT-PCR 方法檢測鼠類器官及組織內的漢他病毒核酸。此外，因漢他病毒培養需在生物安全等級三或四級的實驗室中進行，且分離率低，一般實驗室不做病毒分離檢驗。

(一)酵素免疫分析法(ELISA)：

將大腸桿菌生產的漢他病毒抗原重組蛋白吸附在 96 孔盤上，加入人或鼠類的血清檢體後，再加入山羊抗人或鼠類的 IgM/IgG-酵素結合體(goat anti-human/Rat IgM/IgG enzyme conjugates)，結合血清檢體中的漢他病毒

特異性的IgM/IgG抗體。此方法具有高度地靈敏性與特異性，很適合用於漢他病毒出血熱之早期抗體診斷。目前實驗室使用兩種ELISA試劑：

1. 市售Hantavirus IgM/IgG Dx Select TM (FOCUS Diagnostics)，混合5種不同漢他病毒株的重組蛋白作為抗原，以檢測漢他病毒IgM/IgG抗體。因使用混合的抗原，故無法區分是被那一種漢他病毒所感染。
2. 自製生產的漢他病毒分型抗體檢測試劑(In-house serotyping ELISA)。使用五種不同漢他病毒株(SEOV/HTNV/PUUV/DOBV/SNV)的重組蛋白作為抗原分別吸附在96孔微量盤上，加入待測血清檢體，與不同漢他病毒株的重組蛋白抗原反應一小時，再加入山羊抗人或鼠類的IgM/IgG-酵素結合體(goat anti-human/Rat IgM/IgG enzyme conjugates)，結合血清檢體中的漢他病毒特異性的IgM/IgG抗體。比較檢體對各個不同抗原的反應結果，可用來區分是被哪一種病毒所感染。

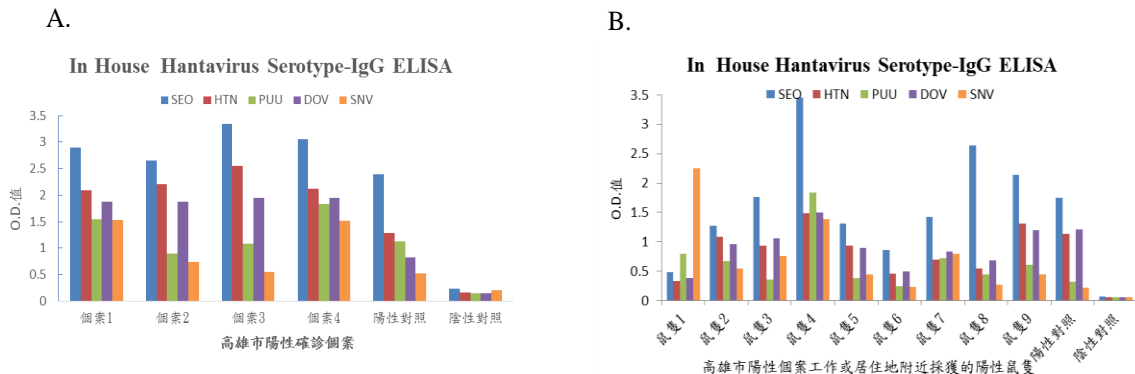
(二)間接免疫螢光分析法(IFA)：

使用市售Hantavirus Progen Seoul/Hanntan/Puumala IFA Kit (Germany)，玻片上吸附不同漢他病毒株感染的細胞，將待測血清檢體做二倍連續稀釋(1:10–1:1,280)後，各取50 ul滴在玻片上做結合反應，置於37°C培養箱中反應30分鐘，用PBS(Phosphate buffered saline)洗滌二次，再用蒸餾水洗滌一次，經風乾後，加入標幟有FITC(Fluorescein-5-isothiocyanate)之抗人或鼠類IgG，再置於37°C培養箱中作用30分鐘，用PBS及蒸餾水清洗，經乾燥後在螢光顯微鏡下觀察並記錄之。若配對血清檢體之抗體有4倍或4倍以上上升時即為抗體（血清學）陽性。

結果

以市售IFA試劑與自行研發的漢他病毒分型ELISA進行分析，發現2016年的4例漢他出血熱病例均受到SEOV感染（圖一A）。從個案工作及居住地附近所捕獲鼠類的檢驗結果中，漢他病毒抗體陽性率高達25.7% (9/35)，所有抗體陽性鼠隻皆為溝鼠（表一）。以IFA試劑與漢他病毒分型ELISA進行分析後發現，8隻陽性溝鼠具有抗SEOV的抗體；1隻陽性溝鼠則具有抗SNV的抗體（圖一B及表二），此結果也與市售漢他western blot檢測結果相符（資料未顯示），這是首次在臺灣地區檢測出帶有抗美洲漢他病毒抗體的鼠隻。由於目前鼠類僅採集血清檢體檢驗，我們並未在此一具SNV抗體的溝鼠血清中檢測出漢他病毒核酸，故無法確定此一溝鼠是否受病毒感染，或是未受病毒感染，但曾接觸到SNV而產生抗體。SEOV的主要天然宿主為溝鼠，常出現在人類居住的場所，分布在世界各地。在俄羅斯，韓國和中國，每年皆有被SEOV感染的病例報告，而英國和法國最近也報導了被SEOV感染的病例[11]。美洲漢他病毒SNV的天然宿主為鹿鼠(deer mouse)，目前並無文獻報導SNV可感染溝鼠，而SNV型別的漢他病毒會引起致死率高的漢他肺症候群。自與大陸地區小三通以來，為防止致死率高之其他血清型別漢他病毒傳入臺灣，

所以一直加強進行港埠鼠類監測。根據2011年的臺灣5大都會地區重要鼠媒傳染病調查，顯示臺灣五大都會區鼠類的漢他病毒核酸及抗體檢測皆為SEOV血清型[12]，在港埠地區的鼠類調查結果亦同，故此次在高雄市區偵測到的帶SNV抗體的溝鼠，可能因接觸到SNV或類似SNV的美洲漢他病毒而產生抗體，至於此陽性溝鼠在何時、何地接觸到病毒，是從外國船隻或從進口寵物鼠而來，或從其他管道而來則仍有待進一步調查。



圖一、高雄市陽性確診個案(A)及陽性個案工作或居住地附近捕獲鼠隻(B)的漢他病毒血清型別分析

表一、高雄市地區陽性個案工作或居住地附近捕獲鼠隻

捕獲日期	捕獲地點	溝鼠		家鼠		錢鼠		總和陽性率	
		數目	陽性率 (%)	數目	陽性率 (%)	數目	陽性率 (%)	數目	陽性率 (%)
2016.4	苓雅區 光華、林華里	8	3 (37.5)	1	0 (0)	0	0 (0)	9	3 (33.3)
2017.1	鳳山區 興仁里	13	6 (46.2)	0	0 (0)	13	0 (0)	26	6 (23.1)
	總計	21	9 (42.9)	1	0 (0)	13	0 (0)	35	9 (25.7)

表二、高雄市地區陽性個案及工作或居住地附近捕獲鼠隻的 ELISA 與 IFA 檢測結果

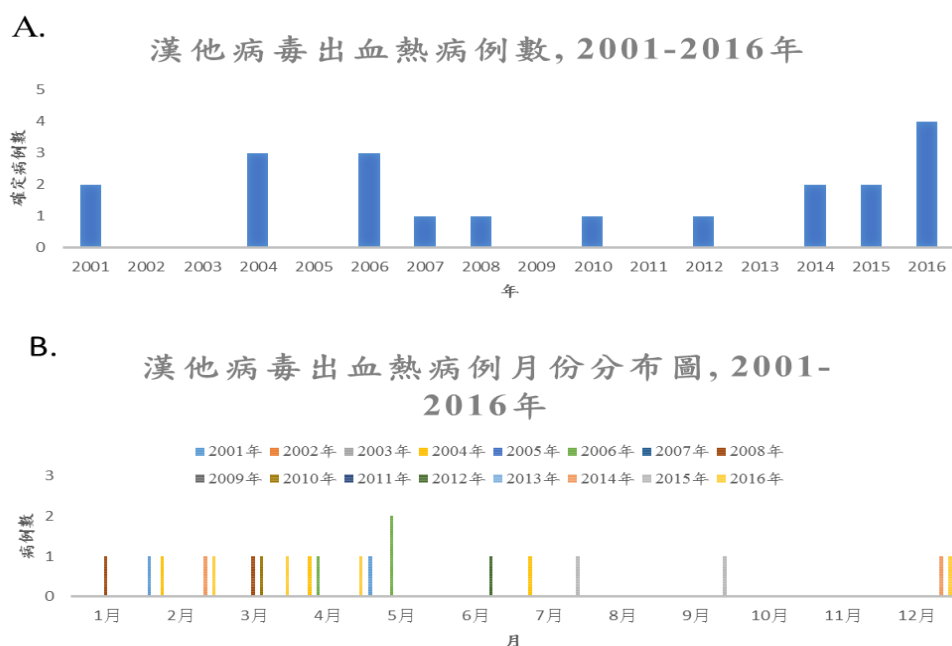
高雄市區陽性個案 漢他病毒血清型	Commercial Hantavirus ELISA		In-House serotype Hantavirus ELISA		Commercial Hantavirus IFA		
	n	IgM pos	IgG pos	IgM pos	IgG pos	IgM pos	IgG pos
SEO(高雄市確診陽性個案)	4	4(100%)	4(100%)	4(100%)	4(100%)	4(100%)	4(100%)
HTN(Postive Control)	4	4(100%)	3 (75%)	4(100%)	3 (75%)	2 (50%)	3 (75%)
DOV	0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	ND	ND
PUU(Postive Control)	4	3 (75%)	1 (25%)	3 (75%)	2 (50%)	1 (25%)	2 (50%)
SNV	0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	ND	ND
Negative Control	9	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

(續上頁)表二、高雄市地區陽性個案及工作或居住地附近捕獲鼠隻的 ELISA 與 IFA 檢測結果

陽性個案附近捕獲陽性鼠隻 漢他病毒血清型	Commercial HHHatavirus ELISA	In-House serotype Hantavirus ELISA	Commercial Hantavirus IFA
	n	IgG pos	IgG pos
SEO (陽性個案附近鼠隻)	8	8(100%)	8(100%)
HTN	0	0 (0%)	0 (0%)
DOV	0	0 (0%)	ND
PUU	0	0 (0%)	0 (0%)
SNV (陽性個案附近鼠隻)	1	1(100%)	ND
Negative Control	25	0 (0%)	0 (0%)

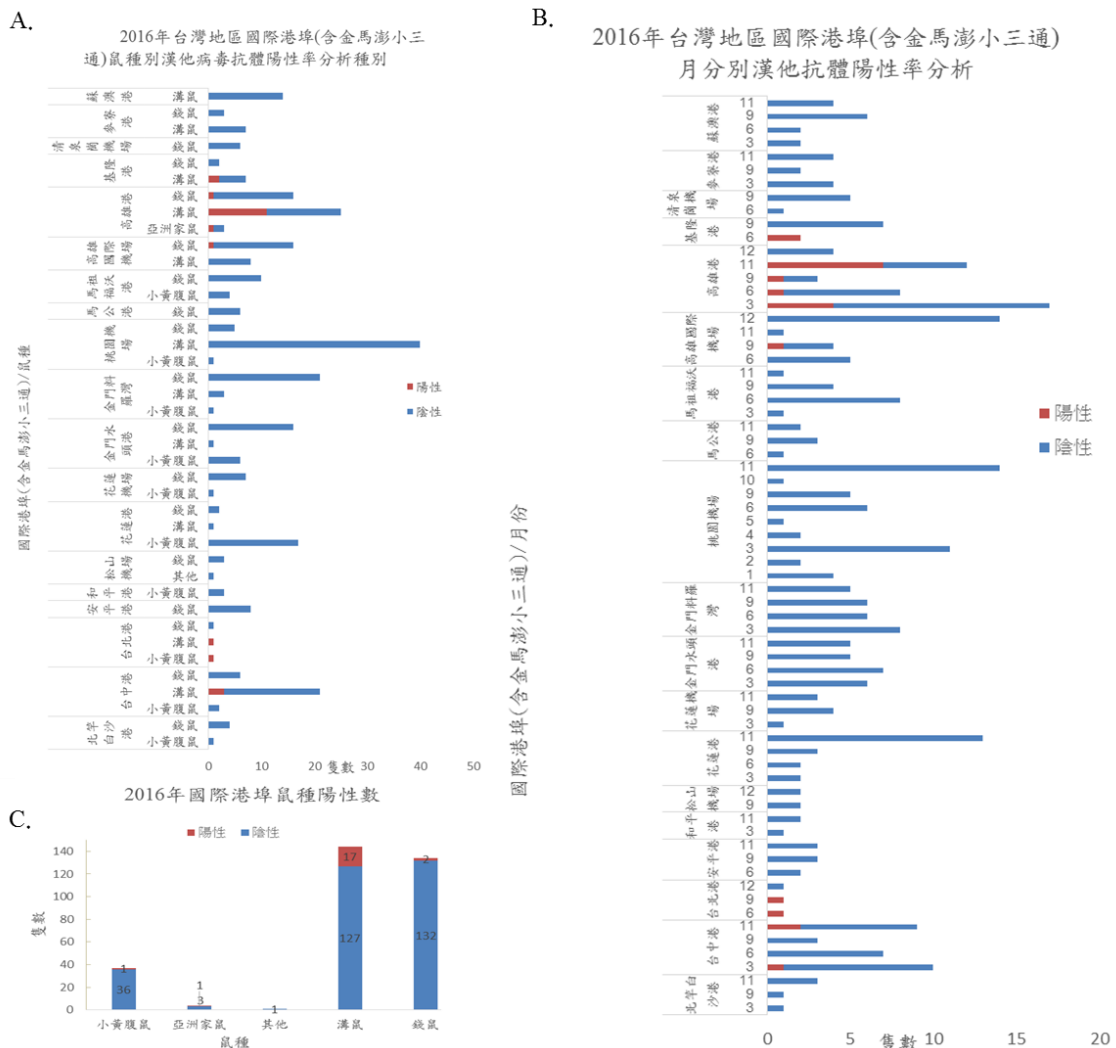
討論與建議

根據疾病管制署於2001年至2016年之疫情資料，全臺感染漢他病毒症候群之確診個案共有20例（圖二A），主要發生在高雄市8例，新北市5例，連江縣2例，臺北市、苗栗縣、臺中市、屏東縣及澎湖縣各1例[7]，病例出現的月份集中在12月至隔年4月（圖二B），可能與冬季及新年的食物來源充足，使鼠類大量繁殖及新年大掃除有關[8]。2016年高雄市累計出現4例漢他病毒出血熱病例，包括苓雅區林華里2例、苓雅區光華里1例、鳳山區興仁里1例。從疫調及接觸者追蹤，發現病例都有在人口密集的市場活動紀錄或其住家鄰近於市場，因人類並非漢他病毒的天然宿主，其感染漢他病毒主要途徑係經由吸入或接觸到帶有病毒的鼠類排泄物（尿液、糞便）或唾液等污染的氣膠(aerosol) [9]，或是被漢他病毒感染的鼠類咬傷所致。絕大部分的感染個案為散發病例，目前無人與人之間傳播的證據[10]，故高雄市發生的群聚疫情實屬少見。



圖二、漢他病毒出血熱病例年分佈(A)與月分佈(B)

目前從2016年國際港埠定期執行之鼠類血清學監測中調查所捕獲的320隻鼠隻中仍是溝鼠捕獲數最高（144隻），其次為錢鼠（134隻）（圖三A），其中不同鼠種的漢他抗體陽性率分別為小黃腹鼠2.7% (1/37)、亞洲家鼠25% (1/4)、溝鼠11.8% (17/144)及錢鼠1.49% (2/134)（圖三C），總平均陽性率為6.56%。與近五年的國際港埠鼠類監測漢他病毒抗體陽性率的5%–7%差異不大。從都會及港埠的數據結果都顯示溝鼠是臺灣地區傳染漢他出血熱的主要宿主，而這次意外發現溝鼠也能感染SNV或類似病毒而產生抗體，並在港埠定期執行之鼠類血清學監測中也一直發現高雄港港埠的鼠隻陽性率全年皆有，為防止可能的疫情發生與擴大及因應防治的需要，建議對高雄市區做額外加強的鼠類監測，並定期清除孳生源（滅鼠）及保持環境整潔來控制環境鼠隻密度，以降低被漢他病毒感染的風險，尤其該地區在11月及3月間的陽性鼠隻數量較高（圖三B），也與歷年來漢他出血熱陽性病例出現時間相符。也建議應對食物來源豐富的市場及夜市作適當的防鼠措施，減低民眾感染的風險。



圖三、臺灣地區各國際港埠（含金馬澎小三通）漢他病毒抗體陽性鼠種別分析(A)、各港埠（含金馬澎小三通）月份別漢他病毒抗體陽性數分析(B)與不同鼠種間陽性數分析(C)

參考文獻

1. 衛生福利部疾病管制署：傳染病防治工作手冊漢他病毒症候群。取自：<http://www.cdc.gov.tw>。
2. Klingström J, Heyman P, Escutenaire S, et al. Rodent host specificity of European hantaviruses: Evidence of Puumala virus interspecific spillover. *J Med Virol* 2002; 68(4): 581–8.
3. Chen HY, Wang SF, Huang WT, et al. Hantavirus Syndrome. In: *A Clinical Guide to Zoonoses*. Taipei: Centers for Disease Control, Department of Health, 2006; 26–36.
4. 李盈辛、張淑芬、王錫杰等：臺灣國際港埠 2007–2009 年鼠類媒介漢他病毒流行病學調查。疫情報導 2012；28(10)：172–80。
5. 謝瑞煒、王仁德、黃子玫等：臺灣港埠地區鼠類媒介漢他病毒流行病學調查。疫情報導 2008；24(1)：51–62。
6. 李姿儀、林慧真、段延昌等：2016 年高雄市漢他病毒出血熱群聚疫情調查報告。疫情報導 2016；32(20)：438–42。
7. 衛生福利部疾病管制署：漢他出血熱統計數字，2016年12月31日。取自：http://nidss.cdc.gov.tw/NIDSS_DiseaseMap.aspx?pt=s&Dc=1&Dt=2&disease=0786&d=3&s=determined_cnt&i=all&RK=W。
8. 蘇信維、吳怡君、張淑芬等：2010–2013 年臺灣國際港埠鼠類媒介漢他病毒之流行病學調查。疫情報導 2015；31(14)：356–63。
9. Muranyi W, Bahr U, Zeier M, et al. Hantavirus infection. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(12): 3669–79.
10. World health organization. International health regulation (2005). Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241580410_eng.pdf?ua=1.
11. Reynes JM, Carli D, Bour JB, et al. Seoul virus infection in humans, France, 2014–2016. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(6): 973–7.
12. 劉定萍、舒佩芸、慕蓉蓉等：臺灣五大都會地區重要鼠媒傳染病調查—漢他病毒出血熱、鉤端螺體病、地方性斑疹傷寒。取自：<http://www.cdc.gov.tw/professional/programresultinfo.aspx?treeid=9068acd483c71fc1&nowtreeid=3b791eacc1b5c579&tid=67C91D0D9CD4C8B8>。