

漢他病毒症候群之認定參考指引

行政院農業委員會
中華民國 110 年 9 月

【本參考指引由行政院農業委員會委託蔡嘉修醫師主筆】

一、導論

漢他病毒症候群(Hantavirus syndrome)是由漢他病毒(Hantavirus)所引起的疾病，屬於人畜共通傳染性疾病。人類通過接觸漢他病毒感染的齧齒動物(如、鼠類)或其尿液和糞便而感染。以前認為在世界各地的漢他病毒包括首爾病毒會導致漢他病毒出血熱，而1993年時美國首次爆發 Sin Nombre 漢他病毒感染症，主要是一些原本健康強壯的年青人突然致病，演變成急性呼吸窘迫症，約有一半病人很快死亡。因此人類感染漢他病毒後，依臨床症狀及病程可區分為「漢他病毒出血熱」及「漢他病毒肺症候群」，因此將過去「漢他病毒出血熱之認定基準」修正為「漢他病毒症候群之認定基準」。

漢他病毒是一種經由鼠類傳染人體，可引起流行性出血熱的病毒，早在西元 960 年中國醫典上就記載了類似疾病的症狀(McKee Jr, LeDuc et al. 1991)，病例報告則首見於 1913 年前蘇聯的 Vladivostok(Gavriluyk 1968)。自此，類似的流行疾病如遠東腎因性腎炎(Far Eastern nephrosonephritis) 及流行出血性腎炎(Epidemic hemorrhagic nephrosonephritis)等陸續被發現：中國大陸在 1931 年也開始有類似症狀的疾病報告(Chen and Qiu 1993)。第一次世界大戰時，日軍再次於中國東北發現此具有高燒、蛋白尿及出血症狀的嚴重疾病，死亡率高達 15%，日本陸軍醫學中心於 1942 年將之命名為流行性出血熱(Epidemic hemorrhagic fever)(Ishii, Ando et al. 1942)。在此同時北歐則開始有流行性腎病(nephropathia epidemica)的流行，估計至少有 10,000 個以上的病例。1951 至 1954 的韓戰期間，韓國出血熱(Korean hemorrhagic fever)造成 3,000 以上的美軍感染，使得此疾病更受重視(Smadel 1953)。其後，各地雖仍有疾病流行，但一直到 1978 年韓國 Lee 等首次由赤背條鼠(Apodemus agrarius) 的肺臟分離到漢灘病毒(Hantaan virus)、1981 年漢城病毒(Seoul virus)的分離成功，以及相關培養技術、鑑定方法相繼發展建立，才使得漢他病毒的研究大為進展(Lee, Lee et al. 1978)；並於 1982 年世界衛生組織的會議中，經協議將漢他病毒(Hantavirus)所引起的各項與腎病變相關之疾病，統稱為腎症候性出血熱(Hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS)(McCormick, Palmer et al. 1982)。

雖然韓戰之後，美國陸軍及相關研究單位便開始在美國本土積極進行了將近五十年

有關漢他病毒的研究，其間也發現了觀景山 ((Prospect hill)、吉拉點 (Girard point)、休斯頓(Houston)、利琪 ((Leakey)、邱比托拉斯 ((Tchopitoulas)、威斯康辛 (Wisconsin)、巴爾第摩鼠 (Baltimore rat) 等七個漢他病毒，並嘗試從流行病學上的資料去分析上述病毒與高血壓性腎病(Hypertensive renal disease)的關係，但是卻一直沒有確切的結果(Schmaljohn, Hasty et al. 1985)。一直到了 1993 年 5 月，從西南部新墨西哥州的印地安保留區爆發了一種由新型漢他病毒所引起，造成急性肺功能衰竭的漢他病毒肺症候群(hantavirus pulmonary syndroms, HPS);短短五個月內，全美各地有十六個州出現病例，死亡率高達 60%以上，才引起漢他病毒在美洲，乃至於全球各地之流行狀況的憂慮，並且注意到歐洲地區漢他病毒所造成的疾病，也從原來臨床症狀較為輕微的流行性腎病，逐漸轉變為死亡率 25%，近似流行性出血熱症狀的疾病，其中巴爾幹半島地區的情況，最是嚴重(Control and Prevention 1993, Nichol, Spiropoulou et al. 1993)。

致病原 (Infectious agent)

漢他病毒為一具有外套膜，狀呈圓形，為一具有外套膜，直徑約 100nm 的病毒顆粒，其基因組由三段單股核糖核酸(ribonucleic acid)所組成，分別用於合成核糖核酸聚合酶 (RNA polymerase)，外套膜糖蛋白(envelope glycoprotein G1& envelope glycoprotein G2)及核蛋白 (nucleoprotein)，在病毒分類上屬於布尼病毒科(Bunyviridae)。目前經由基因序列比對或血清學檢測方式，可將漢他病毒區分成二十五種以上的不同型別，分別分布在不同的地理區域，各有其獨特的齧齒類宿主。這些病毒當中，有的未發現會引起人類疾病，其他與人類疾病相關的漢他病毒，依其引起的臨床症狀主要可分成兩群：一群主要造成漢他病毒出血熱，又稱腎症候性出血熱 (HFRS)，大部份出現在亞洲和歐洲。另一群則會引起漢他病毒肺症候群 (Hantavirus pulmonary syndrome, HPS)。

傳染窩 (Reservoir)

「漢他病毒肺症候群」的齧齒類宿主動物出現於美洲地區，通常在森林、農田及農場，在美國和加拿大，Sin Nombre 漢他病毒是大多數 HPS 病例的原因，宿主是鹿鼠 (

Peromyscus maniculatus)，遍布美國和加拿大的西部和中部。

「漢他病毒出血熱」遍布世界各地，宿主包括黑帶森鼠(Apodemus agrarius.)是薩拉島病毒 (Saaremaa virus) 和漢灘病毒 (Hantaan virus) 的宿主，主要分布在亞洲。家鼠 (Rattus spp.)是首爾病毒(Seoul virus)之宿主，分布於全世界。田鼠(Clethrionomys voles) 是普馬拉病毒(Puumala virus)之宿主，分布於斯堪地那維亞、蘇俄、獨立國協、中國及巴爾幹半島。黃頸鼠 (Apodemus flavicollis) 是杜不拉巴病毒(Dobarava virus)之宿主，分布於巴爾幹半島諸國。根據研究調查結果顯示，臺灣地區目前至少有啮齒目的溝鼠(Railus norvegicus)、亞洲家鼠(Rattus tanezumi)、鬼鼠(Bandicota indica)、黃胸鼠(Rattusfiavipectus)、家鼯鼠(Mus musculus)、小黃腹鼠(Rattus losea)、赤背條鼠(Apodemus agrarius) 及食蟲目的錢鼠(Suncus murinus) 等八種漢他病毒宿主存在，其中錢鼠 (臭鼩)、溝鼠、家鼯鼠及亞洲家鼠等物種，容易出現於人類活動及居住的環境區域(衛生福利部疾病管制署 2016)。

台灣疾病管制局民國 100 年臺灣 5 大都會地區重要鼠媒傳染病調查顯示都會地區市場及夜市鼠種，以錢鼠 (52.9%) 和溝鼠 (45.4%) 為漢他病毒之高風險傳播鼠媒，鼠型越大，漢他病毒出血熱抗體陽性率越高，漢他病毒出血熱抗體陽性率以溝鼠最高(20.1%)。本土鼠隻漢他病毒型別為漢城(Seoul)型，與國內歷年人類漢他出血熱病例之型別相同。

二、具潛在暴露的職業

不論是漢他病毒出血熱(HIRS)或是漢他病毒肺症候群(HCPS)，主要途徑係經由呼吸道吸入鼠類分泌物或排泄物飛沫所感染，病毒出現在被感染而無症狀的齧齒類動物之尿液、糞便及唾液中，除由肺部中可發現高濃度的病毒。人類一旦吸入或接觸遭病毒污染的空氣或物體或被帶病毒之齧齒動物咬到即會受到感染。依據國外研究顯示，某些特定職業為感染漢他病毒的風險族群，例如：動物防疫人員、農夫、士兵、打掃或清潔人員、勞工族群等。美國疾病管制中心 2016 年的報告指出職業的漢他病毒肺症候群病例中有 23%從事農業工作。記錄在案的美國漢他病毒肺症候群病例中，有潛在職業暴露的患

者包括糧農、推廣牲畜專家、田間生物學家以及農業、磨坊、建築、公用事業和飼養場工人。台灣地區近 10 年來歷年的漢他病毒出血熱病例數為 0~3 例，職業別分布呈零星散發情形，較無法判定風險族群。整體而言，仍需視周遭生活環境的鼠類分布情形或直接或間接接觸漢他病毒機會多寡而定，直接從人傳染給人，機率極低，並不常見，但仍有可能。目前只有在 1999 年阿根廷發現，因安地斯病毒(ANDV)所引起的漢他病毒肺症候群，曾有人傳給人的情形；而引起漢他病毒出血熱的病毒型別，目前仍未出現有人傳給人的案例報告(衛生福利部疾病管制署 2016)。

依據勞工保險條例第三十四條第一項之「勞工保險職業病種類表」第八類第二項所規定「其他本表未列之有毒物質或其他疾病，應列為職業病者得由中央主管機關核准增列之」，漢他病毒出血熱為第二類生物性危害引起之疾病及其續發症(限接觸生物性危害之工作，適用職業範圍、工作場所或作業為從事經常接觸啮齒類動物之工作或工作於啮齒類動物出沒頻繁等有感染漢他病毒出血熱之工作。

三、醫學評估與鑑別診斷

(一) 臨床症狀

感染漢他病毒後，依其引起的臨床症狀主要可分成兩群：

1. 漢他病毒出血熱：發燒、血小板減少、急性腎衰竭為漢他病毒出血熱的三大臨床表徵，通常會突然出現發燒且持續 3-8 天、結膜充血、虛弱、背痛、頭痛、腹痛、厭食、嘔吐，出血症狀在第 3-6 天出現，可能會轉變成急性腎衰竭且維持數個星期。
2. 漢他病毒肺症候群：早期症狀為發燒、疲倦和嚴重的肌肉痛，伴隨有頭痛、胃部不適等現象。通常在發病 4 至 10 天後才會開始出現咳嗽及呼吸急促等症狀，一旦心臟及肺部不適症狀出現後，可能很快就會出現呼吸衰竭與休克。

(二) 實驗室檢查漢他病毒的感染須經由實驗室診斷的確認，目前主要的檢驗方式包括：

1. 病原抗體的檢測：

免疫螢光抗體測定法 (immunofluorescence ,IFA) 或酵素免疫分析法 (enzyme-linked immunosorbent assays ,ELISA) 為目前較為常見的檢驗方式，可用以檢驗出 IgM 或 IgG 抗體，大部份病人於住院期間即有 IgM 或 IgG 抗體產生。急性期（或初次採檢）血清中，漢他病毒特異性 IgM 或 IgG 抗體為陽性者或是成對血清（恢復期及急性期）中，漢他病毒特異性 IgM 或 IgG 抗體（二者任一）有陽轉或 ≥ 4 倍上升，定義為檢驗結果陽性。

2. 病毒抗原如組織切片免疫化學染色。

3. 病毒核酸檢測:

螢光定量聚合酶連鎖反應 (Real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction ,RT-PCR)，則可應用在感染初期，以檢驗是否有病原體存在，病原體培養極為不易。

(三)流行病學條件

發病前兩個月內，具有下列任一個條件：

1. 有相關流行地區旅遊史，且曾接觸齧齒類動物或其排泄物、分泌物。
2. 具有極可能病例、確定病例或其污染物接觸史（漢他病毒肺症候群）。
3. 進行漢他病毒或檢體之實驗室操作。

(四)疾病分類

1. 可能病例：

NA(不適用)。

2. 極可能病例：

具有下列任一個條件：

- (1) 符合臨床條件及檢驗結果陽性定義之第二項。
- (2) 雖未經實驗室檢驗證實，但符合臨床條件及流行病學條件。

3. 確定病例：

符合檢驗結果陽性定義之第一、三、四項之任一項。

四、流行病學證據

漢他病毒症候群為傳染病防治法規定之第二類傳染病，醫師診治病人或醫師、法醫師檢驗屍體，發現傳染病或疑似傳染病時，應視實際情況立即採行必要之感染控制措施，並於 24 小時內通報主管機關。

依據世界衛生組織估計，全球目前每年約有 6 萬~10 萬的漢他病毒出血熱病例。「漢他病毒出血熱」的病例主要發生於亞洲及歐洲地區，亞洲地區主要流行血清型為漢灘病毒 (HTNV) 及漢城病毒 (SEOV)，歐洲地區主要流行血清型則為普馬拉病毒 (PUUV)，多伯伐病毒 (DOBV)。有許多漢他病毒病個案很可能未被報告，原因是臨床上易與鉤端螺旋體病、登革熱、瘧疾和其他病原體混淆，特別是在熱帶地區。中國漢族發病率最高，每年報告的漢他病毒出血熱 (HFRS) 發病人數在 16000~100000 以上，而俄羅斯每年可能也有上千例。現在中國的漢他病毒出血熱病例最常見是由漢城病毒引起，也有部分是由漢灘病毒引起的。歐洲每年有數千例漢他病毒出血熱大部分是由普馬拉病毒 (Puumala virus) 和杜不拉巴病毒 (Dobrava virus) 引起，但無法準確計算出數目。普馬拉病毒感染死亡率小於 1%，而漢灘或杜不拉巴病毒感染死亡率為 2%~10%。中國的死亡率為 1%，女性死亡率略高於男性。2012 年，英國發現首例病毒引起的兩例漢他病毒出血熱；一個例是由野生鼠引起，另一例是由寵物鼠引起。首爾病毒引起的漢他病毒出血熱在美國也很少被發現，但是在 2016 年也爆發了首爾病毒感染。支持治療對此疾病的死亡率有很大的幫助，嚴重型的漢他病毒出血熱患者，在積極的支持性治療下，死亡率已從 20 世紀 60 年代的 10%~15%，下降至小於 5%。

「漢他病毒肺症候群」的病例主要發生在美洲大陸。在 1993 年春季，新墨西哥州和亞利桑那州北部邊界納瓦霍 (Navajo) 部落的成員發現了不明原因的發燒和急性呼吸窘迫症候群的病例，患者的最初的死亡率約為 80%。在隨後的幾週，Sin Nombre 漢他病毒被證實是漢他病毒肺症候群的病原體。自 1993 年爆發以來到 2015 年美國累積總計 692 例「漢他病毒肺症候群」病例，35 州都曾出現確定病例，平均每年約有 30 例，其中大部分病例發生在非美洲土著。自 1993 至 2013 年美洲地區累積總計大約有 4000 多名漢

他病毒肺症候群病例。2012 年夏季，加州約塞米蒂國家公園的 10 名遊客爆發漢他病毒感染，其中有 9 例 HCPS 和 3 例致命病例(Núñez, Fritz et al. 2014)。2016 年 12 月，美國威斯康星州的家鼠飼養者發燒，調查發現有首爾病毒感染。另一位處理齧齒動物的家庭成員經測試也為陽性。最後兩人都恢復健康(Network 2017)。截至 2016 年 1 月，美國已有超過 690 例漢他病毒肺症候群 (Hantavirus cardiopulmonary syndrome ,HCPS)，其中包括在 1993 年回溯性診斷的幾例、從 2006 年 1 月至 3 月以及 1993 年至 1994 年和 1999 年至 2000 年期間報告的 HCPS 病例。加拿大每年發生的病例占北美的 10%至 15%。有漢他病毒活動的其他國家包括阿根廷，玻利維亞，巴西，智利，厄瓜多爾，巴拿馬，巴拉圭，秘魯，烏拉圭和委內瑞拉。總共在美洲各地確定了 3000 多例 HCPS，遠遠低於歐洲 HFRS 的總和。然而，HCPS 的病死率比 HFRS 高得多，通常在 25%到 50%之間(Zaki, Khan et al. 1996, Control and Prevention 2006, Casapía, Mamani et al. 2012, Drebot, Jones et al. 2015)。1993-2015 年美國漢他病毒肺症候群患者的暴露特徵顯示從事可能經常接觸齧齒動物的職業的人比從事可能經常接觸齧齒動物的職業的人更容易受到職業接觸。從事農業（例如農民、牧場主和臨時工）、建築（例如電工、木匠和屋頂工）、林業/戶外娛樂、石油鑽井和清潔行業（例如看門人和房屋清潔工）的人可能經常接觸齧齒動物應該意識到感染漢他病毒的風險。

五、暴露證據收集方法

漢他病毒出血熱是由吸入受感染鼠類的分泌物所引起，所以暴露證據的收集主要是捕捉住家及工作地點的鼠類，進一步檢驗鼠隻是否受到漢他病毒或染。

(一) 檢體採集項目:

1. 全血 10mL:平均分成兩管送驗，一支為全血加抗凝劑 EDTA，另一支分離血清放入塑膠血清小瓶。
2. 組織採檢:
 - (1) 部位：肺、肝、脾、腎
 - (2) 方式：以無菌操作方式，採取約 10 公克放入 15mL 容量之氣密塑膠瓶中，

旋緊瓶蓋後再放進夾鏈小塑膠袋內並夾緊袋口，每袋放一個檢體。

(二) 調查發病者之接觸史：

1. 於接觸者（家人、鄰居或同事等）檢出漢他病毒抗體陽性。
2. 同工作地點、同一時期發生有二人以上工作人員之「漢他病毒症候群」確定病例。
3. 個案工作場所或家裡有鼠類出沒。
4. 於潛伏期（發病前四十二天）內出入之場所捕得鼠隻檢出帶有漢他病毒。
5. 工作地點附近尋得鼠窩。
6. 發病前四十二天是否出國、到過野外，或是曾經接觸齧齒類動物。

(三) 進行問卷調查

對個案進行問卷訪視，內容包括：

1. 臨床資料:是否有漢他病毒腎出血熱及肺症候群的症狀、就醫經歷等。
2. 暴露來源：
 - (1) 發病四十二天內是否曾經出國、到過有飼養老鼠的實驗室。
 - (2) 家中及工作場所中有無飼養小動物、有無老鼠。
 - (3) 接觸者：調查家人、左鄰右舍、同學及同事是否有感染個案。
 - (4) 鼠類調查：訪視鄰居及工作場所是否有鼠類進出，有無鼠窩。

六、結論

漢他病毒出血熱由感染漢他病毒引起，為人畜共通傳染病，在自然界的傳播宿主為齧齒類動物，尤其是環境中常見的老鼠，人一旦吸入或接觸遭鼠糞尿污染帶有病毒飛揚的塵土、物體，或被帶病毒的齧齒類動物咬傷，即可能受到感染。所以從事經常接觸齧齒類動物之工作或工作於齧齒類動物出沒頻繁之場所，應注意是否有相關症狀產生。

主要職業病認定基準為：

(一) 臨床症狀：

1. 漢他病毒肺症候群

具有下列任一個條件：

- (1) 臨床診斷為急性呼吸窘迫症候群，或發燒高於 38.3°C 且兩側肺部呈現瀰漫間質性水腫。
- (2) 不明原因呼吸性疾病致死，經屍體解剖發現非心源性肺水腫，且原因仍不明。

2. 漢他病毒出血熱

同時具有下列二項條件：

- (1) 急性發燒，合併不同程度的出血症狀和腎臟功能異常。
- (2) 至少有兩種以上症狀：頭痛、肌肉酸痛或背痛、噁心嘔吐、腹瀉、視力模糊。

(二) 實驗室診斷：符合下列檢驗結果之任一項者，定義為檢驗結果陽性：

1. 臨床檢體分子生物學核酸檢測陽性。
2. 急性期（或初次採檢）血清中，漢他病毒特異性 IgM 或 IgG 抗體為陽性者。
3. 成對血清（恢復期及急性期）中，漢他病毒特異性 IgM 或 IgG 抗體（二者任一）有陽轉或 ≥ 4 倍上升。
4. 組織切片免疫化學染色陽性。

(三) 發病四十二天內曾與鼠類有接觸、或工作於鼠類出沒頻繁之工作場所、或飲用或食用遭鼠類排泄物污染之飲用水或食物、及在工作場所發現鼠窩。並與疾病有時序性關連者。甚至在患者附近環境所補獲鼠類檢出帶有漢他病毒。

輔助認定基準：

(一) 同作業場所或相同作業內容之其他同事也出現相同症狀的案例。

七、參考文獻

- Annabelle de St Maurice, et al (2017). "Exposure Characteristics of Hantavirus Pulmonary Syndrome Patients, United States, 1993-2015" *Emerg Infect Dis.* 2017 May;23(5):733-739. doi: 10.3201/eid2305.161770.
- Casapía, M., et al. (2012). "Hantavirus pulmonary syndrome (Rio Mamore virus) in the Peruvian Amazon region." *Revista peruana de medicina experimental y salud publica* **29**(3): 390-395.
- Centers for Disease Control and Prevention. Reported cases of HPS. <http://www.cdc.gov/hantavirus/surveillance/index.html> (Accessed on November 17, 2016).
- Chen, H. and F. Qiu (1993). "Epidemiologic surveillance on the hemorrhagic fever with renal syndrome in China." *Chinese medical journal* **106**(11): 857-863.
- Control, C. f. D. and Prevention (1993). "Update: outbreak of hantavirus infection--southwestern United States, 1993." *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* **42**(24): 477.
- Control, C. f. D. and Prevention (2006). "Hantavirus pulmonary syndrome--five states, 2006." *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* **55**(22): 627.
- Drebot, M., et al. (2015). "Hantavirus pulmonary syndrome in Canada: an overview of clinical features, diagnostics, epidemiology and prevention." *Canada Communicable Disease Report* **41**(6): 124.
- Gavriluyk, B. (1968). "Hemorrhagic nephroso-nephritis in the Primo'ye region." Autoref. Diss. Sosh. Fluchen. Step. Dokt. Med. Nauk **44**.
- Ishii, S., et al. (1942). "Studies on Song-go fever." *Jap Army Med J* **355**: 1755-1758.
- Lee, H. W., et al. (1978). "Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever." *Journal of infectious diseases* **137**(3): 298-308.
- McCormick, J., et al. (1982). "Morphological identification of the agent of Korean haemorrhagic fever (Hantaan virus) as a member of the Bunyaviridae." *The Lancet* **319**(8275): 765-768.
- McKee Jr, K., et al. (1991). "Hantaviruses." *Textbook of human virology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby Year Book: 615-632.

Núñez, J. J., et al. (2014). "Hantavirus infections among overnight visitors to Yosemite National Park, California, USA, 2012." *Emerging infectious diseases* **20**(3): 386.

Network, C. s. H. A. (2017). "Investigation of Seoul Virus Outbreak Associated with Home-based, Rat-breeding Facilities in Wisconsin and Illinois." from <https://emergency.cdc.gov/han/han00400.asp>.

Nichol, S. T., et al. (1993). "Genetic Identification of a Hantavirus Associated with an Outbreak of Acute Respiratory Illness."

Schmaljohn, C., et al. (1985). "Antigenic and genetic properties of viruses linked to hemorrhagic fever with renal syndrome." *Science* **227**: 1041-1045.

Smadel, J. E. (1953). "Epidemic hemorrhagic fever." *American Journal of Public Health and the Nations Health* **43**(10): 1327-1330.

Zaki, S. R., et al. (1996). "Retrospective diagnosis of Hantavirus pulmonary syndrome, 1978-1993: implications for emerging infectious diseases." *Archives of pathology & laboratory medicine* **120**(2): 134-139.

衛生福利部疾病管制署 (2016). "漢他病毒症候群." from <http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=10e4730dbc2eb10f&nowtreeid=07102a12fab0ba31&tid=D2778106D7AE60D0>.