

行政院衛生署所屬各機關因公出國人員出國報告書

(出國類別 參加國際會議)

漢他腎症出血熱、漢他病毒肺症候群及漢他病毒

參加「漢他腎症出血熱 漢他病毒肺症候群及漢他病毒國際會議」心得報告

服務機關 行政院衛生署疾病管制局

出國人職 稱 科長

姓 名 鄧 華 真

出國地點 法國

出國期間 90年6月11日至6月18日

報告日期 90年10月3日

J4/009002091

系統識別號 C09002091

公 務 出 國 報 告 提 要

頁數 36 含附件 否

報告名稱

參加『第5屆漢他腎症出血熱 漢他肺症候群及漢他病毒國際會議』心得
報告

主辦機關

行政院衛生署疾病管制局

聯絡人／電話

尚君璽／23959825x3022

出國人員

鄧華真 行政院衛生署疾病管制局 實驗室資源服務組 科長

出國類別 其他

出國地區 法國

出國期間 民國90年06月11日-民國90年06月18日

報告日期 民國90年10月03日

分類號/目 J4／公共衛生 檢疫 J4／公共衛生 檢疫

關鍵詞 漢他腎症出血熱,漢他肺症候群,漢他病毒

內容摘要 於民國90年6月11日至6月18日前往法國參加為期四天的『第五屆漢他腎症
出血熱 漢他病毒肺症候群及漢他病毒國際會議』，有來自25個國家的
158位科學家參與 會議大綱有(1)病毒親緣關係 複製及型態發生學 (2)
生態及病毒－宿主的交互作用 (3)流行病學 (4)臨床及診斷 (5)致病性
免疫反應 (6)疫苗與治療等六個主題 共包括專題演講十七篇 口頭論文
三十六篇 及壁報論文八十二篇。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

目 錄

摘要	1
壹、目的	1
貳、過程	
一、行程	1
二、第五屆「漢他腎症出血熱、漢他病毒肺症候群及 漢他病毒」國際會議內容	2
(一) 序言	2
(二) 會議主要內容	2
參、心得	33
肆、建議	36

摘要

於民國90年6月11日至6月18日前往法國參加為期四天的『第五屆漢他腎症出血熱、漢他病毒肺症候群及漢他病毒國際會議』，有來自25個國家的158位科學家參與。會議大綱有(1)病毒親緣關係、複製及型態發生學，(2)生態及病毒-宿主的交互作用，(3)流行病學，(4)臨床及診斷，(5)致病性免疫反應，(6)疫苗與治療等六個主題。共包括專題演講十七篇、口頭論文三十六篇、及壁報論文八十二篇。

壹、目的

台灣因自民國八十三年至八十九年僅有大陸感染的境外移入漢他感染病例四例，分別發生於民國八十四年一例、八十五年一例及八十六年二例，所以咸認為漢他病例在台灣並不構成威脅，且其主要的流行型別為引起輕微症狀的漢城型 SOE。因民國90年1月花蓮吳姓夫婦猝死案，漢他病毒再度引起大家的注意及恐慌，而今年度台灣共發現本土性病例2例。今年一月一日台灣與大陸之間開始實施小三通，而大陸是漢他病毒主要感染地區，病例佔全世界的90%以上。所以了解全世界漢他病毒的新知(例如分布、流行狀況、病毒型別、致病機制等)及技術來因應今年台灣本土性病例及小三通的實施，釐定漢他病毒感染防治政策研擬的參考借鏡。另外，因此會議有全世界研究漢他病毒的科學家參與，可藉此機會建立一個與外界聯絡溝通的管道，而成為漢他病毒全球聯絡網的一分子。

貳、過程

一、行程

6/11-12 (星期一、二)	由台北出發，經香港轉機赴法國巴黎，接著轉搭國內班機抵達阿納西Annecy。
6/13(星期三)	至Les Pensières報到，會議於13日下午揭開序幕。
6/14-16 (星期四、五、六)	參加第五屆「漢他腎症出血熱、漢他病毒肺症候群及漢他病毒」國際會議。
6/17-18 (星期日、一)	由阿納西Annecy搭機，經法國巴黎、香港返抵台北。

二、第五屆漢他腎症出血熱、漢他病毒肺症候群及漢他病毒國際會議內容

(一) 序言

1976年漢他病毒(型別為Hantaan Virus (HTN))由 Dr Ho Wang Lee 首次由黑帶鼠 *Apodemus agrarius* 的肺中分離後，漢他病毒的研究進入一個新的紀元。並在1993年美國在西南四角區 (four corners) 發現漢他病毒可引起漢他病毒肺症候群 (HPS) 流行，並分離出 Sin Nombre 漢他病毒。而後HPS病例及其新致病病毒型別不斷的在世界各地傳出。全世界研究漢他病毒的科學家們，於1989年首度在韓國漢城舉辦第一屆國際會議，彙整瞭解全世界漢他病毒的發生狀況及研究成果，而後每3年舉辦一次，第二屆(1992年)在中國大陸北京舉行，第三屆(1995年)在芬蘭賀爾新基 (Helsinki, Finland)，第四屆(1998年)在美國亞特蘭大，第五屆(2001年)原預定在蘇俄莫斯科舉行，後因該國經費問題，改在法國 Les Pensières，由 the Mérieux Foundation 舉辦，未來暫定2004年在漢城 (Soel)，2007年在阿根廷。

此次會議共有6個主題，82張海報，參加人員約158人，分別來自瑞士、希臘、斯洛伐尼亞、蘇俄、日本、中國大陸、德國、法國、巴西、瑞典、美國、南斯拉夫、阿根廷、比利時、墨西哥、泰國、芬蘭、印尼、保加利亞、台灣、韓國、義大利、智利、高棉、加拿大等25個國家。

(二) 會議主要內容

會議由法國病毒及免疫研究中心 Marc Girard 介紹人畜疫苗製造生產的先驅 Charles Mérieux 醫生(即 the Mérieux foundation 的前任總裁)的一生來揭開序幕，而後由韓國的Ho Wang Lee致歡迎詞，接著由 Ho Wang Lee 頒『the Joel Dalrymple award』給目前在美國科羅拉多州立大學任教的 Charles Calisher。最後由 Dr Calisher 發表得獎感言。

會議大綱有六個主題 (1)病毒親緣關係 (Virus phylogeny)、複製 (Replication) 及形態發生學(Morphogenesis)，(2)生態及病毒-宿主的交互作用，(3)流行病學，(4)臨床及診斷，(5)致病性免疫反應，(6)疫苗與治療。今分別敘述於後

第一主題講題多半為各地區利用RT-PCR及序列分析方法來了解當地病毒的型別及親緣關係，研究漢他病毒的複製及形態發生學，亦有研究ELISA檢驗所使用的抗原。專題演講四篇，口頭論文八篇，壁報論文九篇

專題演講共四篇

- 1 Jiro Arikawa主講「以 truncated hantavirus nucleocapsid proteins 來區分 Hantaan、Seoul(SOE)及 Dobrava(DOB) 漢他病毒感雜型別」，建議利用缺乏N terminal 49 aa 的 truncated hantavirus nucleocapsid proteins 當做ELISA方法中血清分型的抗原，是一個有效且快速的系統，可彌補耗時耗力的中和試驗。同時亦適用於有多型漢他病毒流行地區。
- 2 Paula Padula主講「南美玻利維亞及巴拉圭2000年的漢他病毒肺症候群」。在過去六年中，南美有許多國家陸續報告漢他病毒肺症候群病例，其中 Andes (AND) 病毒感雜佔大多數的病例 (>400例)，感雜國家包括阿根廷、智利及烏拉圭，而 *Oligoryzomys* 是主要老鼠宿主，而在巴拉圭大多數的病例是 Laguna Negra (LN) 病毒感雜。

自1995年後，巴拉圭有65個報告病例。於2000年9月-12月巴拉圭發生 HPS 流行，經過 IgM 及 IgG 抗體 (Andes-ELISA test) 診斷發現15個確定病例，死亡率為7%。大多數的病例其住家或工作地位於 Filadelfia 鄉村200公里內。在3個報告病例處及當地社區捕鼠，共捕獲55隻 *Calomys laucha*，其中2個血清陽性。陽性的老鼠及病人檢體進行RT-PCR放大，序列分析及比較，發現均為 LN 或 AND 病毒感雜。

2000年玻利維亞有6例HPS經血清學證實的男性病例(死亡率高達83%)，其中5個病例發生於4月-7月。所有病例的住家及工作地點均位於 Bermejo 市鄉下半徑70公里內。六個病例中，有2例檢體可進行RT-PCR放大及序列分析。分析結果顯示第一個病例感雜AND病毒，在G1片段，其相似性高達96.7% (核蛋白) 及 98.8% (氨基酸)。第二個病例在阿根廷北部感雜，G1片段核糖核酸序列分析結果顯示與Bermejo (BMJ) 病毒有100%相似，與AND病毒則有差異。這是第一個經BMJ病毒感雜人的報告，而這型病毒曾分離自一隻 *O chacoensis* 老鼠。AND病毒則曾分離自1隻 *O flavescens*、2隻 *O chacoensis* 及2隻 *O longicaudatus*，目前這兩型病毒在玻利維亞的主要老鼠宿主種類未明。

- 3 Christina F Spiropoulou 主講「Sin Nombre 病毒形態發生研究」，此研究的重點在找出SNV病毒顆粒組合所需要件及其組合地點及釋放地點。他們的工作模式顯示 nucleocapsid (N) 及外套肝糖蛋白質 the envelope glycoproteins (G_1 及 G_2) 在病毒顆粒

組合中扮演著重要角色，而目前病毒成熟的地點仍不確定。他們首先研究三種構造蛋白質 (N, G1, G2) 的表現、生化變更 biochemical modification 及通行 trafficking。第二部分在研究 N 蛋白與 G1, G2 的交互作用。

- 4 Colleen Jonsson 主講「HTN 病毒的 the RNA dependnt RNA polymerase 的酵素核心的純化及特性描述」。此酵素是催化病毒 RNAs 的 transcription 及複製 replication，由 L 段基因負責解碼，分子量 246 kDa。經過與其他病毒 polymerase 比較發現 aa 847-1234 可能是酵素核心，並以此建立一個 vitro 系統來研究漢他病毒的複製。

口頭論文共八篇

- 1 Sergey P Morzunov 的「阿根廷已知漢他病毒的親緣關係以及它們的老鼠宿主」。南美洲因為 sigmodontines 同期遺傳複雜性相當高（目前已知包括 61 屬 299 種），十分適合研究漢他病毒與老鼠宿主的關係，其中至少有三族 tribe (Phyllotini, Akodontini, Oryzomyini) 可當漢他病毒的宿主。LN 病毒（巴拉圭發現）的宿主是 *Calomys laucha*，屬於 Phyllotine。Pergamino (PGM) 及 Maciel (MAC) 病毒（阿根廷中部）的宿主分別為 *Bolomys obscurus* 及 *Akodon azarae*，屬於 akodontine。經 Oryzomyine 老鼠所攜帶的漢他病毒包括 Rio Mamore (RM) 病毒（發生於玻利維亞，宿主為 *Ologoryzomys microtis*）、AND 病毒（發生於阿根廷南部及智利，宿主為 *Ologoryzomys longicaudatus*）、Lechiguanas (LEC) 病毒（發生於阿根廷中部，宿主為 *Ologoryzomys flavescens*）、BMJ 病毒（發現於阿根廷中部，宿主為 *Ologoryzomys chacoensis*）、Oran (ORN) 病毒（阿根廷北部，宿主為 *O longicaudatus*）及其他基因型病毒（發生於阿根廷中部，宿主為其他 *Ologoryzomys*）。

為澄清這些漢他病毒親緣關係，作者比較七種病毒（PGM, MAC, AND, LEC, ORN, BMJ 及由病人檢體分離的 Hu39694）的完整 S genome segment 核苷酸序列。分析結果顯示目前複雜狀態係因演化及地理因素交互造成。

- 2 Silvana Levis 的「阿根廷西北部的漢他病毒肺症候群 血清及遺傳的研究」。在阿根廷漢他病毒感染首例於 1994 年在 Oran 地區發現，在人及老鼠檢體發現 2 種漢他病毒基因型，其中一種為引起 HPS 的 Oran (ORN) 基因型。隨著疾病的認知，在 1998 年在 Jujuy

發現34個HPS的病例，死亡率約7%。而後進行人及老鼠的調查研究以瞭解此地區的病毒感雜情形。人的調查包括健康人及確定病例/疑似病例家庭接觸者的採血及問卷。共調查342人，其中7%為抗體陽性。70%抗體陽性的人接觸過老鼠，而30%的人接觸過HPS病人。95%接觸者（共42人）抗體陽性。共捕獲老鼠357隻，8屬，其中 *Akodon* 屬佔47.6% (抗體陽性率29%)，*Calomys* 屬佔38.9% (抗體陽性率5%)，而 *Oligoryzomys* 僅佔4% (均陰性)。

遺傳分析顯示人分離出的病毒與Oran地區的 *Oligoryzomys longicaudatus* 有關的ORN基因型鉸基酸序列相似，自 *Akodon* 屬及 *Calomys* 屬老鼠分離之病毒氨基酸序列分析相似性高達99%，與巴西及巴拉圭的LN差異在6.1-8.5%之間，但與其他阿根廷的漢他病毒型差異更大(13%)。在Yuto地區，雖然 *Oligoryzomys* 老鼠密度很低，但ORN仍是主要流行病毒型，而與LN近似由 *C. callosus* 及 *A. simulator* 所攜帶的病毒型對該地區仍有威脅。

- 3 Ludmila Yashina 提出發現「蘇俄遠東區致病新病毒Amur Virus」。蘇俄遠東區每年有HFRS100-200個報告病例發生。此篇報告利用M基因片段進行親緣關係比對發現蘇俄遠東區有3個遺傳來源 未知病毒（命名為Amur）、HTN (83%) 及SEO (6%)。核甘酸序列比對顯示Amur基因型與同地區流行的HTN病毒型有15.9-21.2%差異，而與HTN 76-118病毒株有15.8-17.5%的差異。由 *Apodemus peninsulae* 所分離出的病毒與同地區人分離出Amur基因型相似，以M段基因序列分析比對，差異在3.1-6.6%之間，而與其它漢他病毒差異在15-39%之間。利用M片段序列所進行的樹譜 (phylogenetic tree) 顯示由老鼠或人分離的Amur型，遠離里帶鼠分離的76-118病毒株以及韓國病人分離的HTN病毒株。所以他們宣稱發現新的漢他基因型，並認為 *A. peninsulae* 是宿主。（此篇研究因Amur基因型與同地區流行的HTN病毒型有15.9-21.2%差異，而與HTN 76-118病毒株有15.8-17.5%的差異受與會人員挑戰認為應為HTN的變異株）
- 4 Richard Yanagihara 主講「蘇俄遠東區漢他病毒感雜的流行狀況 初步分析 *Microtus fortis* 體內的漢他病毒」。老鼠抗體陽性率分別為里帶鼠11.6% (16/138)、*A. speciosus* 50% (1/2)、*Microtus fortis* 19.3% (11/57) 及 *Crocidura lasiura* 0% (0/16)。僅自1隻 *Microtus fortis* 老鼠的脾臟分離出漢他病毒序列，其他27隻陽性

老鼠均失敗。經S段基因序列比對發現與由同種老鼠攜帶的 khabarovsk及vladivostok病毒型的差異為20.6%與13.7%，但氨基酸序列則相當保守，1.7%差異。有關 *Microtus fortis* 老鼠所攜帶的病毒致病性仍有待進一步研究。

- 5 Hiroaki Kariwa 主講「蘇俄遠東區漢他病毒的血清流行病毒調查及遺傳分析」。HTN抗體陽性的老鼠種類包括 *Clethrionomys rufocanus* (8/36)、*C. rutilus* (3/13)、*Apodemus peninsulae* (4/15)、*Micromys minutus* (1/1)、*Tamias sibiricus* (1/1) 及 *Microtus fortis* (1/1)。經過S段基因序列樹譜分析，由 *C. rutilus* 所攜帶的病毒屬於PUU，且與日本由 *C. rutilus* 攜帶的PUU屬同群，但與歐洲由 *C. glareolus* 攜帶的PUU屬不同群。經由M段基因顯示 *C. rutilus* 攜帶的PUU與由 *C. glareolus* 攜帶的PUU屬不同群。所以此結果顯示漢他病毒的多樣性是因宿主種類的地理區隔及貯主演化。
- 6 Patrik Johansson 主講「微陣技術 (Microarray technology) 應用在漢他病毒的鑑定及分類」。因cDNA 微陣技術的專一性及高容量，所以可以區分極相似的漢他病毒分離株 isolates (>84% 序列相似性)。初步實驗結果顯示各種漢他病毒型別或分離株均產生特別的花樣 patterns，所以可研發成為病毒鑑定分類的方法。
- 7 Pasi Kaukinen 主講「漢他病毒 nucleocapsid 蛋白分子間的附著」。依據研究結果提出漢他病毒 nucleocapsid 合成的模式為 N 蛋白首先圍繞病毒RNA分子形成倍數，然後在 Ca^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ba^{2+} 等二價陽離子催化下，會摺疊形成更長的多倍體 (trimers)。
- 8 William E Severson 主講「N蛋白包圍漢他病毒S段基因RNA的 Cis-acting 訊號」。他們的研究指出在N蛋白及5' end of vRNA 序列有特別的作用發生來啟動vRNA的包圍作用。

壁報論文共九篇

- 1 Yao Zhihui 發表「研究中國大陸漢他病毒的分子流行特性」。研究自大陸18省所捕獲的13種宿主動物身上所分離出的53隻漢他病毒病毒株 (strains) 之分子流行特性。結果顯示在大陸地區僅有HTN及SEO，但這些病毒的Genome變異性很大 (14.3%-23.6%)。
- 2 Yao Zhihui 等人發表「Z10 病毒型的完整genome序列分析」。分

析結果Z10病毒型的L段具有6553核苷酸，M段有3615，而S段有1701長。經過完全比對Z10病毒型屬於HTN，其相似性僅達83.6-87.4%。這是第一次證實Z10病毒型是HTN的亞型。

- 3 ZW Huo等人發表「中國大陸漢他病毒的基因型分布及新的基因型」。利用IFAT，RT-PCR及nested RT-PCR，及M及S段基因序列分析，發現在大陸多數流行地區HTN及SEO常共同出現。HTN有8個明顯不同的基因亞型，而SEO有6個亞型，另外發現兩種新基因型，NC167（分離自*Niviventer confucianus*）及Q32。
- 4 Ming-Der Kuo 等人發表「分離自台中港所捕獲之挪威鼠的漢他病毒完整序列分析」。分析結果顯示此分離之病毒屬於SEO型，其核苷酸相似性達95%。
- 5 DongHoon Chung 及Pyung Woo Lee 發表「製造T7 RNA polymerase的Vero E-6細胞株之建立及其應用」。此細胞株可用於調查漢他病毒內負責病毒基因庫包裝或病毒RNA合成要素。
- 6 Dong Guanmu 發表「漢他病毒 NP基因在*E coli*的cloning及表現」。他發現NP蛋白在*E coli*的表現程度相當高，而expressed NP蛋白可被用為臨床診斷的抗原。
- 7 Xiao-Dong Li 等人發表「nucleocapsid protein與調節 apoptosis 蛋白 Daxx 的交互作用」。他們研究病毒主要結構性蛋白與細胞蛋白的相關性，以了解漢他病毒的致病機制。
- 8 Beate I Marczinke 等人介紹「企圖發展Sin Nombre 病毒的逆轉基因」。SNB病毒因它的negative-sense segmented RNA genome，進行分子研究時遇到困難，所以作者嘗試發展一個SNB功能性逆轉基因系統(a functional reverse genetics system)，目前仍進行中。
- 9 Alexander Dekonenko 等人發表「芬蘭與西伯利亞西部的Puumala 病毒基因及與他們宿主的粒線體DNA之相似性」建議共同演化祖先。他們提出這些老鼠宿主及病毒可能是在水河時期自regugia南部往北擴散的野鼠 (bank voles) 的後代。

第二主題為生態及病毒-宿主的交互作用，大半是各地區老鼠的漢他病毒流行概況，少數著眼於老鼠間傳播的機制及防鼠策略，包括專題演講二篇，口頭論文七篇，壁報論文二十四篇

專題演講共二篇

- 1 James N Mills為大會特邀講座，其講題為「小哺乳動物社區生物多樣性影響漢他病毒在老鼠間傳播的因素」。作者利用美國西南部10個地區7年的數據來測試「減少小型哺乳動物社區的生物多樣性會增加老鼠宿主間的漢他病毒傳播」假說。分析結果顯示針對SNB的宿主*Peromyscus maniculatus*及Limestone Canyon的宿主*P. boylii*，老鼠宿主間抗體陽性率與社區種類多樣性成負相關。然而這個關係僅呈現於多年平均值及空間上。所以這些結果建議多樣性及病毒傳播的關係是與地區相關的隨機自然函數，可預測平均值但無法預測何時發生。同時，亦發現美國西南部社區小型哺乳動物種類多樣性與HPS的病例數有負相關。然而此兩種關係在全球應是更複雜。
- 2 Heikki Henttonen講題為「歐洲老鼠的地理分布以及HFRS」。在歐洲引起HFRS的老鼠宿主包括居住於森林的*A. flavicollis* (攜帶DOB)及*Clethrionomys glareolus* (攜帶Topografov)及農業區的里帶鼠(攜帶SOE)。老鼠宿主的密度與HFRS病例有相關，例如比利時在夏季流行HFRS，而老鼠宿主的密度亦於下6-8月達到最高點。

口頭論文共七篇

- 1 Luis A Ruedas等人發表「巴拿馬發生HPS流行後小型哺乳動物群落(community)生態」。在11個確定或疑似病例住家、1個負對照組(住所結構相似但沒有病例)及1個自然對照組(具有沒有遭破壞的本地植物相)，佈籠捕鼠。共捕獲164隻動物，其中97隻屬於sigmodontines。病患住家、負對照組及自然對照組所捕捉到的*Zygodontomys brevicauda*及*Ologoryzomys fulvescens*分別佔57%、14%及8%。數據顯示造成落葉的活動，例如增加養牛的牧場及農業倉庫，導致兩項生態改變 ①老鼠數量增加②優勢種為*O. f. costaricensis*及*Z. b. cherriei*，再加上於流行前豐富的降雨量，導致當地居民感染HPS的危險增加。
- 2 Franck Sauvage主講「漢他病毒在週期性野鼠的模擬 間接傳播在病毒維持所扮演的角色」，漢他病毒常需面臨的難題是它的宿主*Clethrionomys glareolus*有週期性的密度變化，可能兩年高密度兩年低密度。野外流行病學調查資料顯示有自污環境感染的可能性，所以作者利用數學模式來研究這個間接傳播改變病毒在老鼠族群的維持機率。此模式完整的模擬疾病發生的週期

性以及間接傳播顯著增加病毒在低密度族群的維持機會。

- 3 Pedro F C Vasconcelos 主講「巴西3個HPF病例及其附近老鼠宿主的生態研究」。在2000年3-5月，巴西Maranhao州有三位病人罹患HPS，其中1人經血清學證實，而另二人僅靠臨床症狀。在9月11-21日在患者的地區佈籠捕鼠，共捕獲104隻老鼠，其中 *Bolomys lasiurus* (是巴西南部及東南部的引起HPS漢他病毒宿主) 佔38.4% (抗體陽性率2.5%)，*Holochilus* sp 佔51% (抗體陽性率28.3%)，*Oligoryzomys microtis* 佔20.2% (抗體陽性率23.8%)。

抗體陽性率最高的老鼠種類 *Holochilus* sp 是半水生，遠離人群，居住於香蕉園及草原沼澤。*Oligoryzomys microtis* 常居住於住家周圍，其中五隻陽性老鼠緊鄰住家。在調查期間，患者住家內無老鼠或老鼠蹤跡。所以他們認為 *O. microtis* 是此地漢他病毒最可能的老鼠宿主，但是仍有待來自HPS病人及老鼠病毒基因的研究來證實。

- 4 N Apekina 主講「蘇俄歐洲區 Dobrova 漢他病毒的流行特徵」。在1991-1992年冬天，在蘇俄Tula及Ryazan區有DOB的HFRS的流行(94例發生於森林外緣無樹區，36例發生於森林內農業區)。在此期間，里帶鼠密度每晚捕獲30隻(每晚100個捕鼠籠)。這些里帶鼠跑至車庫、養牛場及工廠。除里帶鼠外，其他抗體陽性的老鼠種類包括 *A. flavicollis*、*A. sylvaticus*、*M. minutus*、*M. musculus*、*R. norvegicus* 及 *R. rattus*。

在1992-2000年，共發生27個及602個DOB感染及PUU感染HFRS病例。臨床症狀多為中度但不會致死，亦有溫和及嚴重的狀況。DOB感染的特徵為①當感染漢他病毒的里帶鼠多時，則人發生散發性病例②秋冬流行③發生地點在郊區④在感染區，養牛的飼主是高危險群。在372個飼主中，有34%抗體陽性(校價為1 40-1 4096)，11%弱陽性(1 10-1 20)。所以有許多不顯性感染者。

- 5 Charles Calisher 主講「1994-2000年科羅拉多州漢他病毒的長期研究 舊知新解」。1993年春天，美國在東南部四角區發生HPS的流行，他的致病因子為SNB，老鼠宿主為鹿鼠 *Peromyscus maniculatus*。在1994年6月開始在美國科羅拉多州東南部、西南部及中西部進行長期佈籠捕鼠以研究SNB的生態及動物流行病學。在科羅拉多州東南部共捕獲13屬21種的老鼠，其中33%是鹿

鼠。老鼠抗體陽性率分別為 *Reithrodontomys megalotis* 9.7% (72/739)，鹿鼠 2.8% (37/1327)，*Peromyscus truei* 1.1% (8/743)。在科羅拉多州西南部共捕獲 6 屬 8 種的老鼠，其中 90% 是鹿鼠。老鼠抗體陽性率為鹿鼠 18.1% (201/1106)，其他種類陰性。在科羅拉多州中西部共捕獲 5 屬 9 種的老鼠，其中 68% 是鹿鼠。老鼠抗體陽性率為鹿鼠 10.7% (79/736) 及少數 *Peromyscus*。他們發現抗體陽性率隨調查期間有很大的差異，而這些差異與棲息地、降雨量等因素的關係，可能做為預測 HPS 發生的基礎。

- 6 Jason Botten 主講「以實驗室感染的鹿鼠進行 SNB 病毒排放及傳播實驗」。他們的實驗數據多為陰性，僅有一個唾液檢體陽性及一隻老鼠被感染(1/46)。他們認為 SNV 跟其他漢他病毒不一樣，該病毒經排泄效率及在籠內傳播較差，所以空氣傳播非 SNV 病毒保持的主要方式，可能為病媒或其他季節性/溫度效應影響病毒在老鼠體內增殖。(此實驗倍受挑戰，認為應在實驗結束(120天)時，以 RT-PCR 檢查感染老鼠組織是否有真正感染。)
- 7 Sabra L Klein 主講「性激素是否影響挪威鼠感染 SEO 漢他病毒性別差異?」。文獻記載雄性老鼠感染漢他病毒機會高於雌性，且作者實驗室數據顯示注射 SOE 病毒後，雄老鼠產生較高的抗體反應、抗感染 Th1 反應及排病毒期較長，所以作者進行研究性激素的影響研究。他們發現性激素影響兩性特徵但不影響病毒增殖，所以無法單純以性激素來說明雌雄感染漢他病毒差異。

壁報論文共二十四篇

- 1 Everett J Bassett 發表「HPS 的古流行病學 王木的儲存及操作」。結果顯示在文明前，種植王木的農夫經常性的暴露在 HPS 的危險當中，婦女及小孩感染高於男性，與現代感染不同，受到耕種的影響較多。現代 HPS 的暴露是稀少且隨機，受到自然及氣候的影響較多。此推論仍有待更進一步探討。
- 2 Richard Yanagihara 等人發表「日本漢他病毒感染的動物流行病學」。自日本不同地區所採集到的老鼠檢體中，11.7% *Apodemus speciosus* 檢體偵測到低 IgG 抗體陽性，25% *Clethrionomys rufocanus* 檢體 RT-PCR 陽性。經序列分析比對與自 Tobetsu 及 Kamiso 分離的 PUU 相似性達 99.4% 及 92.1%。可能因 *Eothenomys regulus*, *E. smithi*, *E. andersoni* 及 *Clethrionomys rufocanus* 具有親密的親緣關係，而攜帶相似的漢他病毒，然而

血清學及分子調查均無法證實此推論，可能是因動物檢體太少之故，所以目前正進行擴大範圍的研究。

- 3 Gan Song 發表「中國大陸的HFRS 流行病學的進展」。HFRS 是大陸一個嚴重的公共衛生問題，目前每年的發生率維持在4-5萬/10⁵人，且發生地區包括全國31省中的28省。大陸自從1981年成功分離出病毒後，漢他病毒流行病學的成就包括①利用特有的病例季節性分布及血清型將流行地區分為*Apodemus*型, *Rattus*型, 及混合型等三種類型② *Apodemus*型及*Rattus*型具有不同的流行病學特徵③雖然有67種脊椎動物具有抗原或抗體，但主要的宿主僅有里帶鼠及挪威鼠④除接觸老鼠或其排泄物的感染方式外，經 gamasid 蟎類及毛蟎的傳播亦經實驗及野外調查證實，為HTN及SEO的宿主，亦可垂直傳播⑤ *Rattus*型流行地區不顯性感染比例相當高，約為8-20%，而這可能是造成該流行地區病例數目亦減少的主因⑥研發出三種不活化疫苗，並經大規模試驗及長期觀察為安全有效⑦大陸HFRS的預防及防治策略在防治主要宿主及針對高流行地區及在其他流行地區高危險群的疫苗政策。
- 4 J M Reynes 等人發表「高棉的漢他病毒 野鼠及家鼠身上所攜帶的病毒—公共衛生的重要性」。在1998年，漢他病毒抗體總盛行率為8.2% (共有660老鼠測試)，其中都市捕獲的屋頂鼠佔64%，挪威鼠20.9% (大多數在市場捕獲)，*R. exulans* 及 *Bandicota* sp 均陰性。人的抗體陽性率都市較高，為34%，鄉村較低(15%)。經S段基因核甘酸序列分析比對發現兩型 ①自挪威鼠分離的SEO，接近Sapporo型，②分離自屋頂鼠介於SEO及HTN。所以漢他病毒感染在農業區及郊區並不嚴重。
- 5 S Pattamadilok 等人發表「泰國1999年漢他病毒動物宿主血清學調查」。調查結果顯示老鼠漢他病毒抗體總陽性率為29.0% (n=862)。依地區漢他病毒盛行率分別為東北部24.5%、北部37.5%、中部24.5%及南部30.3%。依老鼠種類之抗體陽性率 *Rattus exulans* 0% (0/104)，*Rattus rattus* 27.0% (11/407)，*Rattus norvegicus* 24.4% (1/41)，*Bandicota indica* 54.5% (11/202)及 *Bandicota savilei* 18.5% (2/108)。
- 6 Ima-Nurisa Ibrahim 等人發表「印尼漢他病毒老鼠宿主的血清學鑑定」。調查結果顯示七個地區的老鼠漢他病毒抗體陽性率在0-28.6% (n=1052)，而依老鼠種類，抗體陽性率分別為 *Rattus*

exulans 3.7%, *R. norvegicus* 38.6%, *R. rattus diardui* 6.5%, *R. tiomanicus* 0.0%及*R. whiteheadi* 0.0%。這些數據顯示印尼漢他病毒的主要自然宿主為*R. norvegicus*。

- 7 L Ivanov 等人發表「蘇俄遠東區漢他病毒及HFRS的流行病學」。他們自蘇俄遠東區自1986-2000年間採集到16種28000隻小型哺乳動物的檢體及8000個HFRS及健康人的檢體進行流行病學的研究。他們發現在野外草原區，里帶鼠所攜帶的HTN (FE基因型)及*Microtus fortis*所攜帶的khabarovsk病毒流行，在森林區，韓國野鼠*A. peninsulae*所攜帶的HTN(Amur基因型)及*Clethrionomys rufocanus*所攜帶的似PUU病毒流行。

健康人的漢他病毒抗體陽性率為 $2.35 \pm 0.17\%$ 。死亡率因地區而有差異，每100000人中2-28.9人死亡。疾病發生有兩個循環週期，3-4年及12年。HFRS的盛行率及抗體陽性率的比例，鄉下均較都市高分別為8倍及1.8倍。HFRS的病人中，女性與男性的比例為1.25，12%病例發生於5-6月，63%病例發生於10-12月。高危險因子包括在草原區內養牛、農業及居住。在森林居住或拜訪。引起HFRS的致病基因型為HTN (Amur及FE)。

- 8 Valerie V Yakimenko 等人發表「西伯利亞西部的漢他病毒自然宿主」。西伯利亞西部的漢他病毒自然宿主包括西伯利亞 lemmings (1994年抗體陽性率為44.4%，分離出的病毒與 Topografov M段相似性高達88%)、ruddy voles (偶發性檢出陽性)、bank voles (抗體陽性率為36.4%，PUU，與芬蘭Sotkamo病毒株S段相似性達94-96%)、grey-sided voles(抗體陽性率33.3%，其他同bank voles)、里帶鼠(在肺檢體中偵測到抗原)、narrow-skulled vole (抗體陽性率春天3-7%，秋天20%，Tula hantavirus) 及steppe lemmings (4-40%抗體陽性率)。

- 9 Valerie V Yakimenko 等人發表「實驗室狀況下*Microtus gregalis* 鼠間自然傳播漢他病毒(Tula基因型)的不可能性」。此實驗將野外捕捉的老鼠放在實驗室以籠飼養60-80天後發現沒有新的老鼠感染。(再一次，必須假設病毒仍存活在已感染老鼠的體內)

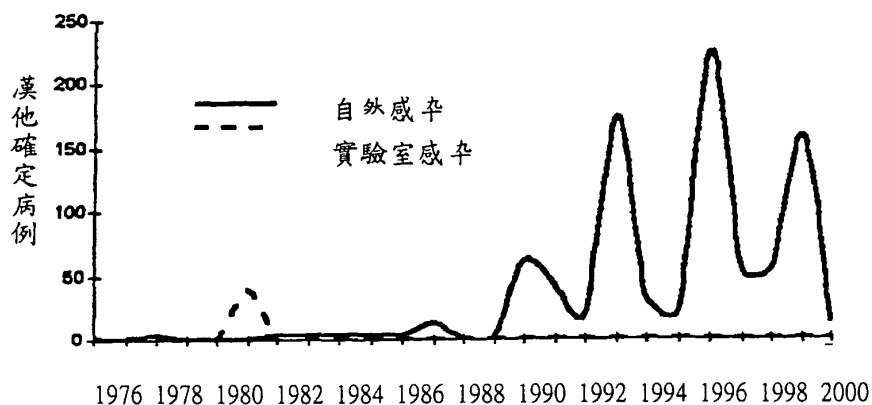
- 10 Evgeniy Tkachenko、Alexander Dekonenko 等人發表「蘇俄由 *Apodemus sylvaticus* 所攜帶的Dobrava 病毒引起的第一個急性HFRS重症個案」。一般經由DOB感染的病例其臨床症狀，與PUU感染沒有差別，皆為溫和型。在蘇俄歐洲區，有98%病例感

染PUU，15%感染DOB。在2000年4月，一位58歲婦人緊急住院，臨床症狀為高燒，虛弱，anorexia, lumbal及腹痛，hypotension, acute renal failure with oliguria and proteinuria, hemorrhages, 腸胃出血，pulmonary and cerebral edema and coma。實驗室數據顯示leucocytosis, thrombocytopenia, 高濃度serum creatinine(430 μ mol/l)。

病患在發病後12天，其血液偵測到抗-HTN及SEO IgG及IgM抗體，發病前2星期所在的krasnodar市20公里處的鄉下捕捉到五隻*Apodemus sylvaticus*，其中1隻為血清抗體陽性。後將分離自病患血液及老鼠的病毒的S段基因核苷酸序列比對，完全相同，屬於DOB病毒。這是首次在蘇俄發現由DOB感染的重症個案，及首次發現DOB感染*Apodemus sylvaticus*。

- 11 A Lundkvist 等人發表「感染歐洲漢他病毒的老鼠種類」。除自然宿主*Clethrionomys glareolus*外，PUU在實驗室可感染飼養的*Microtus agrestis*及*Lemmus sibiricus*，而無法感染Balb/c mice或牧利亞倉鼠。Tula病毒無法感染*C glareolus*及*M agrestis*。野外捕捉到的DOB及Saaremaa的自然宿主*Apodemus flavicollis*及*A agrarius*均可感染SAAV。野外捕捉的老鼠中，*C glareolus*, *A sylvaticus*及*M arvalis*長期感染PUU，沒有任何*C glareolus*及*A sylvaticus*感染同時存在的Tula病毒。
- 12 P Heyman 等人發表「比利時的Tula漢他病毒」。由*Microtus arvalis*所攜帶的Tula病毒雖然曾在捷克的血液捐贈者中發現，但仍被認為非致病性漢他病毒，分布於歐洲東部及中部。在1999年，比利時漢他病毒流行年，捕捉各地區老鼠以瞭解漢他病毒的血清流行、基因變異及分布。共捕獲65隻*M arvalis*老鼠，其中5隻感染Tula。此結果證實比利時為Tula病毒歐洲最西的分布，亦表示可能全歐洲均有分布。
- 13 P Heyman 等人「比利時漢他病毒分布」。比利時全面佈籠捕鼠，老鼠種類捕獲率依高低為*Clethrionomys glareolus*、*Microtus arvalis*、*Apodemus sylvaticus*、*M agrestis*、*Suncus sp*及*A flavicollis*。老鼠種類依抗體陽性率順序為*Clethrionomys glareolus*、*Apodemus sylvaticus*、*Microtus arvalis*。其他老鼠種類均為陰性。抗體陽性的老鼠發現在10區(共13區)，抗體陽性率在7-32%，此顯示漢他病毒應是全面流行，而非地方性流行。

- 14 P Heyman 等人發表「比利時漢他感朊的盛行率」。在比利時，人感朊漢他病毒野生株首例發生於1978年，病例發生的主要高峰期在6-9月的夏季，次高峰發生於1-3月的冬季，而與老鼠的密度高峰相吻合。由1977-2000年的數據，他們發現3年為一週期循環，流行年為1987、1990、1993、1996及1999，流行年病例數的增加是因醫療診所對該疾病的認知提高以及實驗室診斷能力提昇所致。在非流行年其發生率為0.2-0.5/100000人（平均36例），流行年發生率為2.0/100000人（平均157例）。



- 15 Frank Sauvage 等人發表「法國漢他病毒在老鼠 *Clethrionomys glareolus* 間的傳播機制研究」。因為法國漢他病毒流行區侷限於在法國東北部，病毒型別為PUU，宿主為 *Clethrionomys glareolus*。老鼠宿主的密度變動很大，有時相當低，故病毒如何長久維持在動態宿主的機制為本研究的目的。實驗結果建議病毒在老鼠宿主間的傳播可能經由污朊的環境。
- 16 C Penalba 等人發表「法國 Ardennes 縣 HFRS 1994-1995 年 2667 個 Mutuelle sociale Agricole 會員的流行病學研究」。研究結果顯示 MSA 會員，特別是住在森林的人，是漢他病毒感朊高危險群，病例主要發生於該縣北部。血清抗體總陽性率為 14%，其它同地區的研究比較 捐血者 0.45% (2000 人) 及住在森林的人 12.5%。
- 17 M Artois 等人發表「法國 Ardennes 地區人感朊 PUU 漢他病毒及其老鼠宿主 未來研究的假說」。此研究在測試富宿主老鼠密度增加會放大野鼠病毒盛行率，進而增加人類感朊機會。

- 18 Andrew S Hopkins 等人發表「美國西南部郊區建築物防鼠效率的評估」。研究期間，老鼠的密度十分低，在附近的長期調查點，鹿鼠的密度較1998年下降50-80%。他們的數據顯示花小錢防鼠(每戶<500美元)會降低老鼠入侵的次數及強度，因而降低鄉村居民感雜漢他病毒的危險。
- 19 Jim Mills 等人發表「美國西南部利用當地風土民情防鼠的鄉民居所以降低疾病感雜風險」。他們結合公衛執行者、專家學者及社區影響者來訓練當地居民防鼠技巧，而可有效降低老鼠的入侵民宅。另外，教育疾病感雜的途徑，進而更降低疾病感雜風險。
- 20 James Mills 等人發表「在美國Montana森林的鹿鼠較住宅周圍的鹿鼠有較低的SNV感雜的盛行率」。美國大多數的HPF病例均發生於住家周圍，而老鼠的研究均集中在森林族群。所以此研究的目的是研究住宅周圍老鼠。他們的研究發現SNV抗體總陽性率及月盛行率在住家周圍老鼠(24.5%,22.3%)較森林老鼠高(16.5%,9.7%)。此差異可能來自兩地老鼠行為的不同/排出的病毒在建築物內有較高的存活率。
- 21 James N Mills 等人發表「長期研究顯示感雜SNV的鹿鼠有低存活率」。此篇研究首次報導SNV病毒感染對鹿鼠有負面作用。他們發現抗體陽性的成鼠與陰性的老鼠存活率相似(47.1% vs 47%)，而幼鼠則差異很大(抗體陽性老鼠存活率18% vs 抗體陰性幼鼠存活率41.1%)。
- 22 Diane E Goade 等人發表「在美國愛達荷州、猶他州及新墨西哥州現場檢測SNV感雜的IgG抗體盛行率」。共捕獲506隻老鼠，其中351隻利用含 strip immunoblot SNB N-recombinant assay 進行現場檢測。現場檢出率與在實驗室內進行的檢測結果相似，老鼠抗體陽性率分別為 *Reithrodontomys megalotus* 32.14% (n=28)、*Peromyscus maniculatus* 18.31% (n=355) 及 *P. leucopus* 2.13% (n=47)。此種快速(含捕捉時間共36小時)，且準確的方法，可以即時提供疫情狀況，減少感雜危險。
- 23 Silvana Levis 等人發表「阿根廷中部漢他病毒在老鼠族群的長期活動」。在阿根廷中部發現有HPS病例後，開始進行老鼠密度長期監測及感雜盛行率調查。調查期間為1998年6月-

2000年12月。共捕獲屬Muridae 6個種類1045隻老鼠。老鼠抗體陽性率分別為*Akodon azarae* 7.8% (27/355)、*Oligoryzomys flavescens* 1.3% (3/227)及*Calomys musculus* 0.5% (1/197)。觀察到的老鼠最長存活時間為8個月。病毒在2個月觀察期間發現在鼠體內有增殖現象。共發現兩種基因型 在*Akodon azarae* 發現的非致病 Pergamino型及在*O flavescens* 發現的偶致病 Lechiguanas型。而在陽性 *C musculus*，無法分離出Junin病毒，此為當地流行病毒型。*Akodon azarae* 陽性鼠主要性別為雄性(95%)，且大部分是年紀大的老鼠(86%)。這些發現建議老鼠間主要的傳播途徑應為下行傳播。

- 24 Pereira L E 等人發表「巴西與老鼠宿主地理分布的HPS病例發生的趨勢」。數據顯示發生於Cerrado area HPS病例可能與*Bolomys lasiurus*有關，發生於Atlantic forest regions的病例與*Akodon cursor* 及*Oligoryzomys nigripes*有關。發生於 Amazonian forest的漢他病毒感染病例是另一種漢他病毒，宿主應是生存於此環境的典型種類。

第三主題為流行病學，主要內容為報告各國的流行病學或分子流行病學，亦有疫情調查報告，包括專題演講二篇，口頭論文四篇及壁報論文九篇

專題演講共二篇

- 1 Alexander Dekonenko 為大會特邀講座，其講題為「蘇俄漢他病毒的分子流行病學」。他們得到2項結論①僅分析G2基因可能導致錯誤的親緣關係推論②PUU病毒及其老鼠宿主可能來自共同演化祖先，可能係在冰河期由 refugia南部往北遷移的野鼠群後代。
- 2 Brian Hjelle為大會特邀講座，主講「Sin Nombre病毒在鹿鼠的併存感染模式 局部組織分布及病毒活化」。依感染老鼠組織病毒RNA及N抗原長期檢測發現由急性期到併存期發生在d 35 p1。急性期的特徵為大部分組織均可發現RNA及N抗原，而併存期則主要發現於心臟、肺及褐色脂肪組織(Brown adipose tissue (BAT))。在心臟及BAT組織，S段RNA量的變化改變如後 ①高濃度的d 7-35 p1②低濃度的d 60及90 p1③高濃度的d 120及180 p1④低濃度的d 217 p1。抗原的變化改變亦同，僅延後30 d。在BAT內的抗原遇冷則突然增加，係因引起老鼠BAT心臟休克蛋白反

應所致。

在鹿鼠動物模式中，SN病毒仍能建立保存感染，而心臟、肺及BAT是病毒保存的場所。病毒RNA及抗原可隨時間而有不同表示病毒在保存期仍有反應，而此機制未明。BAT遇冷的反應則提出細胞抗壓反應可能為原因之一。

口頭論文共四篇

- 1 Ana Gligic 主講「南斯拉夫在戰爭期間HFRS的特性」。南斯拉夫自1952年首例HFRS病例報告後，即有散發性或流行發生，病例數超過6000人，死亡率1%-16%，常有兩種以上病毒型別在流行。在戰爭期間，1995年有413個病例，其中後半年有30個人住院，1996年1-6月有60個人住院。致病因子為Belgrade及PUU漢他病毒。
- 2 Rita Flores-Leon 主講「墨西哥的漢他病毒」。自1993年發現HPS病例後，加拿大、中美洲、南美洲等陸續傳出HPS病例，而截至目前為止墨西哥並沒有傳出人的病例。此研究將症狀符合HPS、勾端螺旋病、登革熱及感冒的病人血清共326人，檢測漢他病毒感染情形。另外亦檢測15隻老鼠血清。

在326人中，有4人(1.22%) IgG抗體陽性，而IgM抗體均陰性。在15隻老鼠中，1隻老鼠(6.7%) AND IgG抗體陽性。所以墨西哥應有AND漢他病毒存在，而沒有漢他病例報告可能係因誤診所致。從其他研究中，發現抗體陽性老鼠種類包括*Peromyscus megalotis*, *P. hylocetes*, *P. maniculatus* 及 *Reithrodontomys sumichrasti*。作者建議因HPS可能發生於墨西哥，所以應針對症狀符合HPS的病人進行漢他血清學檢驗。
- 3 Alexander Plyusnin 主講「舊世界的新漢他病毒」。由於最近資料逐漸累積，而建立歐洲已知漢他病毒型PUU及DOB分布，所以新病毒可陸續被發現。在Baltics、Russian Karelia及丹馬克，發現這些病毒的新變異株。另外，在里帶鼠身上亦發現新的漢他病毒種類Saaremaa virus (SAAV)。此病陸續在歐洲國家被發現，可引起較DOB更輕微的HFRS症狀。親緣關係分析顯示
①SAAV可能因厚DOB病毒由*A. flavicollis*轉移至*A. agrarius*所致
②其中一個SAAV有基因重組。
- 4 L T M Souza 主講「巴西HPS 1995-2001/2月漢他病毒感染的

實驗證據」。自1993年11月，巴西建立漢他病毒急性感染的臨床診斷及實驗室檢驗。截至目前為止，共發現三型漢他病毒在Sao Paulo 州發現Juquitiba (JUQ)及Araraquara(ARA)，在Mato Grosso州發現 Castelo dos sonhos (CAS)。血清學診斷方法是利用SNB病毒的抗原來捕獲IgM及IgG的偵測(ELISA)。此研究報告1995-2001/2月漢他病毒感染血清實驗室檢驗數據，包括漢他感染疑似病例、漢他病毒感染確定病例的接觸者、勾端螺旋菌陰性的病人及漢他病毒感染確定病例住家附近所捕獲的 sigmodontine 老鼠。在1495件人類血清中，抗體總陽性率為66.9% (100人)，其中接觸者佔53.6%，勾端螺旋菌陰性的病人佔0.95%。在4166件老鼠血清中，抗體陽性率為54.7%。巴西漢他病毒感染是職業病—鄉村的工人，與種植甘蔗、牧草 *Brachiaria decubens* 及 *Pinus* 有關。

壁報論文共九篇

- 1 Levis Silvana 等人發表「阿根廷中部漢他病毒感染可能暴露的方式」。雖然大多數的HPS病例是鄉村暴露，仍有相當高的比例是發生在郊區（例如單一暴露感染中，64.9%鄉村，32.4%郊區）。主要是因職業，其次為住宅周圍及休閒娛樂。
- 2 Mauro Rosa Elkhoury 等人發表「巴西1993-2000年HPS的流行病學特徵」。分析自1993年-2000年的81個HPS病例，其中91.2%是發現在1998-2000年。44%居住在鄉村、41%居住在都市、無法查證15%。60%從事鄉下農事。平均年齡為34歲(13-65歲)，主要發生於20-59歲。80%的病例是男性。91.2%的病人是有症狀的，包括發燒(100%)、dyspnea(81%)、muscle pain (78%)、nausea & vomiting (67%)、頭痛(65%)、咳嗽(57%)及腹痛(50%)。72%的病人hematocrit超過50%及78%的病人有 thrombocytopenia (<150000 platelets/mm³)。81%的病人經過x-ray檢查，顯示肺部有 interstitial infiltration。致死率為52%。所有病人均住院，住院時間為4.5天(0-20天)。發病至痊癒或死亡中間值為10.3天(0-34天)。HPS及漢他病毒是巴西一個新興的疾病，目前病例數是低估的。大多數的病例是發生在最具開發的東南及南部。建立符合HPS定義的病人、非心臟的急性窘迫症及不明原因死亡的人者的檢驗及檢體收集。死亡率偏高可能是因住院延遲。建議涵蓋全國地區及 interstitial pneumonia、急性呼吸疾病及猝死症。
- 3 Eduardo Pacheco de Caldas 發表「HPS 在巴西Rio Grande do Sul

地區的診斷、流行病學及空間分布」。HPS病例散布在具有不同社會或經濟背景的区域。流病調查發現1998年有22個疑似病例，其中4個確定病例，1999年有68個疑似病例，其中4個確定病例，2000年有61個疑似病例，其中10個確定病例。在確定病例中，死亡率為38%(7/18)。感染主要發生於20-50歲，佔77%。男性佔94%，大多數是鄉村的農夫。

- 4 Elizabeth D dos Santos 等人發表「2000年巴西Parana地區HPS疫情流行病學調查」。2000年8-11月巴西Parana地區發生HPS疫情，5人感染，其中2人死亡。年齡在20-51歲，都是男性。暴露的危險因子包括在落葉區工作、吸入木堆內灰塵及臨時居所打掃的灰塵。184隻老鼠中，*Oligryzomys negripes* 陽性率為20%。防治方法包括所有工人居住的臨時住所執行多種防鼠方法(例如建築物離地面)，加強衛生教育遠離感染的方法。由衛生單位主動監測防治方法的成效及早期偵測疫情。
- 5 Denise O Garrett 等人發表「巴西南部一個家庭聚集感染漢他病毒的調查」。2000年11月巴西南部一戶人家父母親及3個小孩均感染漢他病毒，年齡在8個月-25歲。25歲父親在10月18日生病，22歲母親、3歲兒子、5歲兒子及8個月大女兒分別於11月5日、26日、30日及12月12日發病，無人死亡，嬰兒沒有餵母乳。經過個案-對照的研究發現主要是經老鼠感染，仍應加強衛生教育，減少接觸老鼠及其排泄物，以預防感染。
- 6 Fernando Gracia、B Armien 等人發表「巴拿馬Azucero半島漢他病毒血清盛行率」。在2000年2月首次發現漢他病毒感染個案，目前已發現27例，其中6人死亡，主要發生於巴拿馬Azucero半島及中部。血清盛行率依地區而有差異，範圍在2%-31%。經過序列比對與Choclo 病毒相似。
- 7 B Hjelle 等人發表「智利Valdivia 地區漢他病毒感染病例聚集支持 AND高感染地點及人傳人的可能途徑」。目前唯一傳出人傳人的漢他病例感染事件發生在阿根廷AND病毒型。智利也有許多家庭聚集感染，此研究發現感染途徑主要是與老鼠接觸，但其中1戶指標病例在度假別墅接觸過老鼠後發病，而家人於回來後48天及70天後發病，所以他們可能的傳播途徑不是因特別長的潛伏期就是人傳人。
- 8 Brian Hjelle 等人發表「加熱再度活化SNV病毒」。持續感染的

老鼠排出病毒的效率較差，常在數週後無法分離出病毒。冬天期間感雜病毒的老鼠保存病毒，到了春天病毒又快速增加。所以他們提出引起細胞壓力反應的環境因子可活化病毒，在冬眠後可加速病毒複製。他們提出熱休克蛋白70(HSP70)或其他相關壓力蛋白在病毒複製中是限量的。

- 9 Jom C Young 等人發表「美國1959-2001年HPS」。與原先的認知不同，HPS有較廣的分布及疾病嚴重的不同程度。截至2001年2月23日共有299個報告病例，死亡率為37%，其中11%是回流的病例。最早發生的年份為1959年。59%是男性，74%是白人。另外有5個經實驗室證明感雜但沒有肺症狀的人。美國西南部在1993-1994及1998-2000年病例數增加，而其他州則維持每年12個病例左右。研究顯示發現美國西南部有較高的死亡率(34% vs 其他州16%)，沒有性別差異(但其他州則有性別差異 男人68% vs 女人49%)。

第四主題臨床及診斷，主要內容包括臨床診斷面、病例描述、感雜後遺症等，共有專題演講四篇，口頭論文七篇及壁報論文二十七篇

專題演講共四篇

- 1 Jan Clement主講「Nephropathia epidemica (NE)的臨床面」。PUU是NE的致病因子，為歐洲最主要的漢他病毒型別。NE是一種較輕微的疾病，大部分的病例均沒有急性腎臟異常現象。
- 2 Jukka Mustonen主講「NE的臨床觀點」。每年芬蘭發生上千例由PUU感雜的漢他病例。臨床症狀包括發燒、頭痛、嘔吐、背痛及腹痛，偶有流血、低血壓症狀、肺水腫。典型的實驗數據包括proteinuria、血尿症及各種程度的急性腎臟異常。僅少數病人需要暫時利尿處理(transient dialysis treatment)。雖然NE可預防性投藥，但仍有死亡病例報告。NE臨床的嚴重度，依病人體質而異。最近報告得到NE 5年後，有些病人會出現輕微的腎臟潰瘍及血壓增高的情形。
- 3 Olli Vapalahti 主講「歐洲的漢他病毒 診斷」。依據可靠的檢驗分型方法(利用適當的漢他病血清型進行focus-reduction 中和試驗或RT-PCR/序列)，在歐洲引起人生病的漢他病毒型別包括PUU、DOB及SAAV。另外，Tula病毒會感雜人，但沒有病例報告。他們利用PUUV、DOB及HTN的nucleocapsid (N) 蛋白研發出敏感且具專一性IgM及IgG的檢驗方法。

4 Delia A Enria 主講「南美洲漢他病毒感染的臨床及流行病學特徵」。血清學方法是進行致病診斷的第一步，特別是ELISA，主要是利用SNV、Laguna Negra 及AND間交互反應。另外，RT-PCR及 immunohistochemistry 亦是可行的方法。南美洲漢他病毒的臨床及流行病學與典型的SNB不同。最令人驚訝的發現首推1996年發生於阿根廷 El Boson 地區的人傳人的AND感染病例。兩者的臨床症狀亦有不同，死亡率因地區國家時間而有20-50%的範圍，人抗體陽性率亦從1%到40%，南美洲小孩的罹病率亦較高(阿根廷及智利高達15%)，腎臟及出血比例亦較高。將漢他病毒診斷放在病毒出血熱症候群通報，不僅可診斷溫和型，亦可發現不典型症狀的病例，例如僅腎臟疾病而無呼吸問題或中樞神經系統方面的疾病。

口頭論文共七篇

1 Diane E Goade主講「感染HPS後長期倦怠症，proteinuria，及肺後遺症」。大多數HPF痊癒的病人常抱怨疲倦及運動耐力變差(89%)、呼吸短促(82%)、肌肉痛(82%)、arthralgias (48%)、短暫記憶力(55%)、體重增加2.5-30公斤(65%)。另外，亦有抱怨運動肌肉神經衰弱20%、性能力不佳者35%(其中陽萎者17%)。

有87%的人肺功能方面有輕微到中度的改變，最普通的是空氣通道的減少，increased residual volume (78%)，氧參透量降低(60%)。肺後遺症的嚴重程度有待研究，但是有超過30%的痊癒者改變其原來的生活習慣。

2 Maria E Lázaro主講「阿根廷南部漢他病毒感染的聚集病例」。AND 病毒在1995年被證實為阿根廷南部的致病因子，而在1996年的流行，此區經由流行病學及分子的證據發現人傳人的病例。此研究的目的是在找出1994-2000年經由AND感染的聚集病例及他們的特徵。

研究結果發現除1996年的流行外，其他聚集病例均有以下特徵一個死亡的指標病例，2-4週後出現1-數個相關病例。雖然無法完全排除經老鼠感染，但是這個特徵建議有可能是人傳人感染，可能是因病毒在某個病人體內異常增值，導致病人死亡，病毒排出，而引起第二個病例發生。其可能的傳播途徑包括直接接觸、性接觸及餵奶。

3 Herré Zeller主講「人感染漢他病毒 法國流行病學數據

(1999-2000)」。法國東南部的HFRS病例，其致病因子為PUU，老鼠宿主為*Clethrionomys glareolus*。每年Centre National de Reference 接到要求檢測HFR1400件人的檢體。

在1999年及2000年，分別有118個及68個確定病例。在1999年，病人平均年齡為37歲(15-84)，男女比例為4 1。2/3的病人住院。在住院的病人當中，臨床症狀包括視覺失常(40%)及 plumonary signs (18%)、thrombocytopaenia (57%)、creatinemia>100 μmol/L (62%)。感染的來源為操作木頭或在地窖/穀倉內的活動所產生的霧。法國流行週期為3年，1993年(157例)，1996年(211例)，1999年(118例)。

- 4 Fernando Gracia主講「巴拿馬感染 Choclo 病毒臨床及組織學的特徵」。在2001年2月，巴拿馬有27個經血清學證實的HPF病人，後經RT-PCR S段基因序列比對為 Choclo 病毒型。經分析臨床數據後發現經Choclo 病毒所引起的症狀較SNB輕，且大部份不會引起心臟休克，會造成特定神經併發症(這在SNB或AND感染中並不常見)。
- 5 Mauro R Elkhoury 主講「巴西南部一家五口感染漢他病毒的描述」。2000年10-12月，巴西南部一家五口感染漢他病毒。因為沒有出外旅遊，但有接觸老鼠，所以有可能都是經過老鼠感染。目前正進行人傳人的調查。三個病例是兒童，症狀溫和，不像大人，沒有肺或腎臟異常。可能是因小孩免疫反應較大人弱。其中一位小於一歲，是目前巴西發現年紀最小的病例。所以偵測小孩感染漢他應從發燒及呼吸痛苦等症狀開始。
- 6 Detlev H Kruger 主講「中歐漢他病毒感染 Dobrava Virus 感染的HPS病例，及里帶鼠攜帶此病毒的證據」。中歐以前僅有PUU感染的HFRS病例，目前在德國及Slovakia我們已發現至少20個由DOB感染的病例，同時亦從里帶鼠分離到DOB核甘酸序列。經由S段序列親緣分析得到由中歐里帶鼠分離到的病毒株及Estonia 及蘇俄病毒株同源，而與東南歐 *A flavicollis* 分離到的病毒株有別。中歐感染的DOB HFRS病例較溫和，而東南歐感染的DOB HFRS病例較嚴重。德國HFRS病例地理分布與里帶鼠地理分布吻合。
- 7 Helena Hujakka 主講「一種快速偵測PUU病毒IgM抗體的 immunochromatographic 檢驗新方法」。此方法適用於血清、血

漿及血液。不會受到非專一IgM抗體或rheumatoid factor的干擾。同時此法的敏感度較德國製的IgM ELISA 試劑高，專一性相同。此法不需要精密儀器，所以此法可用於偵測急性PUU 病毒感染。

壁報論文共二十七篇

- 1 R Komitova 等人發表論文「保加利亞家族感染漢他病毒」一家三口(父親及2個兒子)在打掃老鼠居住的建築物7天後發病。大兒子住院，連續發燒四天、食慾缺乏、頭痛、腹痛及背痛、噁心及嘔吐、最後2天發現oliguria。體檢及實驗檢驗發現高度發燒、面潮紅、起疹、hepatomegaly、thrombocytopenia、血清尿蛋白增加及creatinin增加。第三日有epistaxis，第七日有haemodialysis，經過20天後復原出院。小兒子症狀相似，但有乾咳。父親則為不顯性感染。此案例顯示感染漢他病毒可能有不同程度的嚴重性，而且除腎臟外，肺亦可能是另一個病毒攻擊的目標。
- 2 Luiz Figueiredo 等人共同發表「巴西東南部HPS 8個病例的報告」。所有病例均呈現發燒、呼吸困難、thrombocytopenia及血氧不足。約75-85%的病人有心跳過速、不舒服、低血壓、肺異常呼吸聲、濃血hemoconcentration及高濃度creatinine。病人治療包括增加systemic vascular resistance的intravenous liquid infusion & 藥品、mechanical ventilation。病人死亡率高達50%，可能是因疾病嚴重度及病人進入加護病房太遲。

通知社區有關HPS是很重要的，因為有許多沒有報告的病例。巴西應支持檢驗試劑及方法的研發工作，以建立快速的實驗室診斷。漢他病毒的防治必須結合多種專業，以決定漢他病毒及其老鼠宿主的歷史及生物學。

- 3 E Ramirez 等人發表「漢他病毒首次分離自HPS死亡個案」。在智利，截至2000年2月9日有135個HPS病例，死亡率達48.8%。主要病毒型別為AND，宿主為*Oligoryzomys longicaudatus*。漢他病毒分離自一個10歲小孩，在發病前2天的血清(祖母死於HPS後12天)，六天後小男孩死亡。

在智利，每一個確定病例的流行病學調查包括住家佈籠捕鼠及接觸者調查。血清學檢驗方法是ELISA (SNB及Laguna Negra virus)，而病毒分離則為Vero E6 單層細胞的傳統方法，而後進行nested RT-PCR 及S段序列。

- 4 L B Novikova 等人發表「神經失常與HFRS」。數據顯示HFRS病人在治療的第一天就應該由神經科醫生每日觀察及特殊治療。
- 5 V G Morozov 等人發表「HFRS的新貌 Samara地區病例分析臨床症狀」。經過分析1993-2000年436個病例發現①不顯性感雜增至24.7%②無痛(16.8%)及腹痛(5.1%)佔不顯性感雜多數③尿少症自發病開始延長至13-14天，且polyuria延長至35-40天④沒有腦膜炎症狀⑤併發症包括出血(6.9%)、毒素感雜休克(3.2%)、細菌感雜(3.2%)⑥合理的治療可以降低尿毒症及 haemodialysis 等併發症⑦兩例死亡個案死於疾病初期，分別因為腦內出血及心肌梗塞之故。因為HFRS臨床症狀的改變，所以在第一天病人因發燒住院時，醫生需要特殊診斷方法以診斷 HFRS。
- 6 S N Khunafin 等人發表「HFRS病人自發性腎臟損傷的診斷及治療」。日益嚴重的貧血及出血休克是自發性腎臟損傷診斷的決定性角色。腹部普通x光照相術及腹腔超聲波器官檢查是自發性腎臟損傷診斷的方法。數據證實自發性腎臟損傷是因腎臟被膜(capsule)損傷及呼吸時器官移動受到限制。其中有2個病例醫生進行錯誤的剖腹手術，5個病人進行lumbotomy手術，止住流血，排出 retroperitoneal fat。在3個病人，使用 Alloplant 以固定縫線。兩病人死亡 其中一個進行手術，另一個進行保守的處理。
- 7 J Dimitrijevic 等人發表「Belgrade 病毒感雜病人腎臟組織的病理發現」。研究31個感雜Belgrade的病人腎臟切片發現形態改變最顯著的是在微血管、細動脈及小動脈有纖維內皮細胞層增生及 intimal lesions 的情形(血栓症初期)，其他觀察到的病變包括腎臟絲球體充血及溫和的 hypercellularity, 血管肥大及壞疽, 血管間的 vasculitis, 動脈周圍白血球發炎, 小葉間動脈纖維內皮細胞層增生, 血管輕微充血。另外作者們亦發展一個新生老鼠的動物模式以比較動物感雜組織與人感雜組織的差異。
- 8 Seyev A N 等人發表「HFRS病人組織及血液內腎臟結構改變及 serotonin 濃度的相關性」。由急性期死亡的7位病人身上的血液及腎臟檢體進行組織切片檢查，結果發現腎臟病變包括整個絲球體、尿液空間、管內空間及stromal specific volumes的增大，proximal tubule cell volume及post-tubular capillary volume的減小，而這些病變與histamine 及 serotonin 的濃度增加有關。
- 9 A N Evseyev 等人發表「HFRS 病人大腸黏膜的形態改變」。在

疾病的初期，HTN即會傷害大腸黏膜的上皮細胞及引起發炎。20天後，可能會觀察到stroma的focal硬化及microvasculature的退化。

- 10 Fazlyeva R M 等人發表「HFRS致病中紅血球hemostasis的角色」。在HFRS致病中，病毒直接影響微血管，導致微血管阻塞。前人研究著重於thrombocytic chain of hemostasis及效率不彰的紅血球，而作者的研究指出紅血球聚集能力在Oligoanuric period有很大的改變。
- 11 A Avzaletdinova 等人發表「感染HFRS後痊癒病人的止血系統」。HFRS病人會有相當長時間他們的止血系統會產生改變，而這些改變與疾病嚴重度及發病期間的長短有關。中度感染HFRS的病人在感染後12個月內其主要改變在血管血栓止血鏈的值。重度感染3年後或中度感染15年後才開始恢復。此研究建議對止血系統需要修復的痊癒者進行持續性的治療。
- 12 L Zharsky 及 I M Zharskaya 發表「HFRS病人的心、大血管及肝臟血液流動」。研究數據顯示週期減短及暫時門脈高血壓症候群等功能失常。大多數的病人並不需要特殊治療即可痊癒，然而仍有8%的病人有動脈高血壓，需要傳統及抗高血壓的治療。
- 13 S L Zharsky 等人發表「利用腎臟超聲波的研究感染HFRS後遺症」。感染前3個月兩個腎臟均有parachymal及cortical增厚的現象，且約有28.1%的病例有cortical echogenity。感染第1年adrenals有systolic flow peak減低，且resistive index降低的現象。共有23.5%的病例有Pelvocalycal distention，其中1-5年佔14.7%。
- 14 Goade D E 等人發表「老鼠模式中SNV漢他病毒所造成的心肌hypokinesis」。因心肌hypokinesis及心肺衰竭而導置HPS死亡的原因，作者利用老鼠模式來研究病毒對心肌的作用。
- 15 Xue-Fan Bai 等人發表「利用RT-PCR及序列分析來偵測病人血清中的漢他病毒RNA」。利用S段基因來當引子進行RT-PCR的檢驗發現疾病發生後1週內的HFRS病人血清陽性率61.2%，1-2週34.4%，2-3週降至4%。利用M段基因當引子測試急性期血液發現40%陽性率。病人檢體核甘酸與漢他病毒76-118株的S基因相似性為87.2-96.0%，而氨基酸為89.0-96.0%。此研究的結論為S基因比M基因較有效率，利用DNA序列分型，漢灘型是陝西省Xian區主要流行的病毒型別。

- 16 M Bouloy 等人發表「經過alphavirus replicon表現的PUU核蛋白是HFRS診斷的可能抗原」。目前血清學診斷以及RT-PCR是診斷最常用的方法，然而RT-PCR僅適用於病毒血症期，且常常因病毒在細胞培養長得很慢，而無法分離出來。在感染早期，N核蛋白是誘導抗體反應的主要抗原。在不同實驗室，此核蛋白可經由大腸菌、昆蟲、哺乳動物細胞等不同媒介者變成重組抗原。他們經由哺乳動物細胞的 Semliki Forest replicon 重組 N核蛋白變成重組抗原，並將此抗原與原抗原比較抗原性質。結果顯示原抗原在IgG ELISA診斷方法中較敏感，而IgM ELISA及IFA則效率及敏感度相同。
- 17 Samara S Khasanova等人發表「可用於早期診斷HFRS的ELISA中 recombinant nucleocapsid protein」。他們的結果顯示利用純化的PUU N蛋白ELISA方法來偵測IgM，結果顯示此法的敏感度為92%，而專一性為97%。發病後2-3天及4-5天，IgM平均量分別為9.2及11.2。
- 18 J Clement 等人發表「無 IgM抗體陽性的急性漢他病毒感染病例」。①此為首例利用 PCR證明急性NE，而由標準方法IFA/EIA IgM檢測經四個月均為陰性。②首報報告HFRS感染triad③歐洲最遠的分布病例。
- 19 Diane E Goade 等人發表「HPS病人體液免疫反應」。研究結果顯示急性期初期的病人對G1抗原產生IgG1抗體(1 125-1 128000)，而對SNV-N抗原則無反應。相反的，不管疾病的嚴重程度，在恢復期的病人，對IgG1(1 125-1 512000)及IgG2(1 125-1 500)抗體的量均有顯著增加，而SNV-G1則降低反應，至1 125。不管在急性期或恢復期，IgG2及IgG4均無法偵測。HPS病人在急性期對N抗原均呈現強烈的IgM抗體(1 125-1 8000)，在恢復期則校價逐漸降低，至感染後3-6個月則無法偵測。與其他研究不同的是高IgG1抗體反應，持續至恢復期，可提供再感染風險及未來可能免疫治療處理的原則性。
- 20 H Galeno等人發表「智利 HPS 病人的中和抗體量」。美國最近研究指出當感染SNV HPS病人，在進入醫院時，其中和抗體低，則注定較難痊癒，而病人的中和抗體高，則極可能痊癒(J Infect Dis 182 43-48,2000)。此研究建議被動的免疫治療可減少疾病的嚴重度，可能因產生更有效率清除組織內的病毒。此研究的目的是在研究ANV是否有相同的情形。研究結果顯示與SNV相同，但因

樣本數太少，應擴大樣本數。

病人編號	性別	地區	結果	中和抗體的量
1	男	Araucabia	死亡	<1 200
2	男	Bio-Bio	死亡	1 800
3	男	Llanquihue	痊癒	1 1600
4	男	Bio-Bio	痊癒	1 3200
5	女	Santiago	無肺症候者	1 3200

- 21 Yan Fang Liu等人發表「可溶解的及不溶的免疫複合物(IC)所引起的HFRS的分布及致病性差異」。可溶解的免疫複合物注入48小時後，開始發病，身體縮小及肝臟腫大。而不溶的IC對實驗老鼠的外表沒有影響，僅在 mesangial matrix 發現膠原質纖維(collagen fibers)。
- 22 Satu Makela 等人發表「Increased plasma and urinary interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) levels in patients with acute nephropathia epidemica (NE)」。急性期 NE 病人在血漿及尿液中，IL-1Ra量會增加。在住院第一天即下降顯示最高量應在住院前。尿液中的量較血漿中高表示其來源除從血漿滲透外，可能是從腎臟產生出的細胞素所致。
- 23 Rainer Ulrich 等人發表「一種chemiluminescence偵測漢他病毒抗原的方法以進行中和試驗及抑制劑研究」。此方法較傳統的化學免疫染色的優點在於有較高的敏感度，減少感染細胞的培養時間及抗體的使用量。
- 24 Widjaja S 等人發表「利用特殊血清型的重組蛋白ELISA來檢定流行於印尼的漢他病毒」。數據顯示可能有四型漢他病毒 (HTN、SNV、PUU、SEO) 流行於印尼爪哇西部，抗體總陽性率為90%(n=686)。型別的流行則因地而有不同，尚需更多的研究需要進行。
- 25 T K Ten 發表「the study of thyroid-stimulation and thyroid hormones in convalescents from HFRS」。數據顯示①2位病人在感染中度HFRS2年後TSH下降，②在輕度感染2人、中度感染7人、重度感染3人的T3及T4下降③感染後2年T4增高。沒有人呈現 hypo- or hyperthyroism。
- 26 Richard Lanzi & Diane Goade 發表「感染HPS痊癒的病人生活品質下降」。初步結果顯示HPS病人痊癒後在生活品質上有持續下

降的趨勢，尤其在體力上。

27 F Gracia 等人發表「巴拿馬感染Choclo HPS痊癒後的後漢他病毒症候群」。巴拿馬感染Choclo 痊癒後的病人會有後漢他病毒症候群現象包括肺纖維化及小通道流動限制。

第五主題為致病性免疫反應，主要內容為致病機制的研究，包括專題演講二篇，口頭論文五篇，壁報論文二篇

專題演講篇共二篇

- 1 Alemka Markotic 主講「Cytokine, Chemokines及他們的接收器在HFRS及HPS的免疫致病性可能扮演的角色」。感染HFRS及HPS病毒後，產生不同的cytokine及chemokine pattern。HTNV在MRC-5細胞株(fetal lung fibroblasts cell line)產生GM-CSF，而在293HEK細胞株(human epithelial kidney line)產生RANTES (一種chemokines)。HPS病毒在THP-1細胞(a human monocyte line)產生TNF- α (一種cytokines)，在293HEK細胞產生MCP-1(一種chemokines)。同時HPS病毒可誘導293HEK分泌IL-10，而這可能可以解釋為什麼病人沒有腎臟發炎的情形。cytokines、chemokines及其接收器等複雜的組合可能在HPS及HFRS扮演者角色，然仍須進行vitro及臨床的研究來證實。
- 2 Erich R Mackow 主講為「致病性漢他病毒選擇性抑制 β 3 integrin指導真皮細胞遷移」。此研究顯示引起HPS/HFRS的漢他病毒抑制由 β 3 integrin指導真皮細胞遷移。因 β 3 integrin作用及真皮細胞的遷移是維持血管的完整的中心，所以此提供利用 β 3 integrin在致病機制上所扮演的角色。

口頭論文共六篇

- 1 Heather L Van Epps 主講「PUU感染誘導dominant and polyclonal cytotoxic T lymphocyte 反應對nucleocapsid 蛋白」。此研究數據建議在感染PUU病毒後，N蛋白是T細胞反應的主要目標。這些cytotoxic T lymphocyte epitopes的特徵提供PUU感染後人類CTL反應的第一手資料。
- 2 Satu Makela 主講「HLA8 DRB 10301 haplotype較tumor necrosis factor alpha allele 2 對nephropathia epidemica 的臨床結果貢獻更重要」。此研究顯示在PUU感染的病人，HLA8 DRB10301 haplotype與疾病的嚴重度較TNF2 allele有更密切的關係。

- 3 Svetlana F Khaiboullina 主講「漢他病毒感染細胞的cytokine mRNA的表徵」。他們的數據顯示因漢他病毒感染在細胞培養所產生的cytokine的效果因型別而有差異。在感染初期，漢他病毒感染活化cytokine messengers的表現。Cytokine mRNA 最大量的產生發生在HUVEC細胞，而此結果建議血管真皮細胞在漢他病毒的致病機制中扮演的角色。
- 4 Avsic-Zupanc T 主講「在兩個感染DOB但不同結果的病人中，血清cytokine的濃度變化」。此觀察顯示cytokine的濃度變化是重要的因子，而初期IL-12的反應再加上弱IL-10反應可能是疾病治療的方法。
- 5 Francis A Ennis主講「HPS的免疫病理學」。Francis A Ennis主講「HPS的免疫病理學」。他們提出假說「在HPS所引起的嚴重微血管滲透是宿主免疫系統過度反應SNV感染內皮細胞的結果。而這與病毒專一的cytotoxic t lymphocytes大量釋放cytokines，增加血管滲透率」

壁報論文共二篇

- 1 Irina N Gavrilovskaya 等人發表「老鼠內皮細胞的漢他病毒感染限制於 $\beta 3$ integrins的層級下」。病毒感受性來自進入病毒細胞或抑制細胞內病毒蛋白的合成或複製。經此研究發現漢他病毒無法感染非宿主的實驗老鼠是因為病毒無法進入細胞。人類細胞、牛的細胞及老鼠的細胞提供一個漢他病毒 $\beta 3$ integrins的作用及其加速病毒進入的元素，所以 $\beta 3$ integrins transgenic animals是研究漢他病毒感染及致病機制的動物模式。
- 2 A Lundkvist 等人發表「mapping of B-cell epitopes in the nucleocapsid protein of PUU」。漢他病毒的nucleocapsid protein (N)已由動物模式中證實會誘導高度保護免疫反應，仍機制仍未明朗。本研究利用圖譜發現數個部分重疊不連續的B-cell epitopes。

第六主題為疫苗與治療，主要內容敘述中國大陸及韓國疫苗的政策、研發及效果，共有專題演講三篇，口頭論文五篇，壁報論文十一篇

專題演講共三篇

- 1 Dexin Li 主講「中國大陸漢他病毒疫苗」。1980年初期，中國大陸有許多個工作群在進行以細胞培養的不活化漢他疫苗的

研發。包括已生產有執照的在黃金倉鼠肝臟細胞製的SEOV疫苗、在蒙古gerbil肝臟細胞製的HTN疫苗及在黃金倉鼠肝臟細胞與在蒙古gerbil肝臟細胞製的雙價疫苗。經過評估超過100000人，他們的平均預防率大於90%。在大陸目前有超過三千萬人使用，沒有嚴重的副作用(現場問答表示副作用有腫脹現象)，有些地區 HFRS的病例有下降的趨勢。

最近已有自Vero cell, GHKC 及 MGKC純化疫苗的研發，目前已核准進行臨床試驗。

- 2 Yong-Kyu Chu 主講「施打2劑 Hantavax 疫苗的免疫反應」。Hantavax 是韓國第一個新生物製劑，1991年，預防HFRS。以前的研究在施打間隔1個月2劑的疫苗後，seroconversion rate為83-94% (IFA)及67-76% (PRNT)。此研究的結果是免疫反應在施打疫苗3個月開始下降，6個月後下降至谷底，此研究的結論是除間隔1個月2劑外，6個月後需要再施打一劑，以提高抗體陽性率。
- 3 Jay W Hooper 主講「以M基因為基礎的DNA疫苗 倉鼠感蕩模式下的保護及在Rhesus猴體內高中和抗體反應」。作者曾經證明利用 M段 SEOV DNA疫苗，可引起中和抗體及保護倉鼠免於SEOV感蕩。此處他們研發一個新的 M段 DNA 疫苗 plasmid，將此plasmid注入倉鼠，可引起中和抗體產生及保護倉鼠免於SEOV，HTNV及 DOBV的感蕩。將SEOV M 或 HTNV M DNA 疫苗 打入rhesus macaques 可引起連續至少8個月高中和抗體反應。因中和抗體反應代表人免疫的保護力，所以我們的數據顯示這些疫苗可用來預防HFRS感蕩，同時報告研發預防HPS的疫苗進度。

口頭論文共五篇

- 1 Cristina de Carvalho Nicacio主講「施打他種漢他病毒的nucleocapsid蛋白質對Puumala virus的交互保護」。Nucleocapsid (N) 蛋白相當保守且免疫性高，更在動物模式下呈現保護免疫力。他們的結果顯示相似性達70%的ANDV有62%的保護率，而相似性較少達57%的DOBV有80%的保護率。因僅少數ANDV及DOBV抗體被偵測，這些保護並非來自抗體，而可能來自細胞免疫。
- 2 Stephen C St Jeor 主講「在 Cytomegalovirus vector expressing

hantavirus 下鹿鼠的免疫」。他們的實驗室嘗試建立一個可以偵測在人體免疫反應中扮演重要角色的 SNV glycoprotein/核蛋白的區塊系統。他們利用由鹿鼠分離出的 cytomegalovirus，將外來的基因植入，而製造重組病毒。他們發現不管原來有沒有感染野生型的 cytomegalovirus，對重組病毒均會產生抗體以對抗 EGFP 及 G1。數月後，仍會對重組病毒產生抗 G1 假想反應，血清對 G1 抗體呈陽性反應。最後有興趣的議題為以此方法施打疫苗的動物是否對漢他病毒野生株有保護力？

- 3 Rainer Ulrich 主講「似病毒顆粒，預防漢他病毒感染的候選疫苗」。攜帶漢他 N epitopes 似病毒顆粒可成為預防漢他病毒的候選疫苗。
- 4 Mary C Gutteri 主講「cassette vectors for insect cell expression of human and mouse/human chimeric antibodies to hantaan virus」。他們研究顯示抗體是功能性完整，建議 cassette vector system 可能當作產生治療性抗體的有用工具。
- 5 Joachim Koch 主講「得到漢他病毒重組中和性抗體的病人」。顯示最強中和活性的抗體是預防及治療 HFRS 病人的一種抗體雞尾酒療法的可能候選。

壁報論文共十一篇

- 1 Hang C S 等人發表「中國大陸漢他病毒的研究」。中國漢他病毒流行依病例季節分布及病毒血清型別/基因型別共分為三種形式 Apodemus 型、Rattus 型及混合型。他們研究顯示除 HTN (8 株) 及 SEO (6 株) 外，大陸可能有 PUU 或新漢他病毒型存在。然因者些病毒株，親緣關係相當接近，故不需要研發新亞型疫苗。

成功的研發出三種不活化疫苗 由黃金倉鼠肝臟細胞培養的 GHKC 疫苗、由蒙古小鼠肝臟細胞培養的 MGKC 疫苗及由純種的 suckling 老鼠腦細胞培養的 PSMB 疫苗。接種時，此三種疫苗會產生局部副作用，分別為 1.57%、0.03% 及 3.26%。此三種疫苗四年的平均保護力分別為 97.61%、94.30% 及 93.77%。同時發現這些不活化疫苗可引起細胞免疫，也許這是這些疫苗高保護力的原因，因為當疫苗接種後在四年期間抗體保護力會逐漸降低。所以在流行區大規模的疫苗接種再加上適當的老鼠防治，在不久的將來應該可以有效控制中國大陸的 HFRS。

- 2 Ho-Wang Lee 等人發表「在預防漢他病毒，施打2劑或3劑 Hantavax™ 疫苗的免疫反應」。自1991年韓國使用 suckling mouse 腦製造的漢難型疫苗來預防 HFRS，目前病例顯著下降。雖然此疫苗的效率在韓國及南斯拉夫的流行區證實，但是因在接種疫苗者間低的中和抗體反應，而對此疫苗的効率質疑。經研究後注射3劑所引起的N 抗體 seroconversion rate 及 persistence 均較 2劑為高及持久，所以建議在基本疫苗政策，應施打0,1及6個月3劑。
- 3 B Bozovic 等人發表「在南斯拉夫HFRS流行區施打 Hantavax 疫苗後的免疫反應後續觀察」。南斯拉夫每年發生超過4000 HFRS 病例，其中死亡率為1-16%，型別為HTN、PUU、SEO及 Belgrade 病毒。在1996及1997年開始施打3劑由韓國製的 Hantavax (0、1月及1年間隔)。在第一劑後HTN抗體陽性率為 52.9%，第二劑86.3%，施打第三劑1個月後96.0%。施打疫苗後的副作用為0.4%有短期倦怠、0.6%發癢及0.9%紅腫。所以 Hantavax 可用在漢他病毒流行地區及高危險群（農夫、軍人、獵人、露營者、發木工人及其他經常與老鼠接觸的人）來預防 HFRS 的發生。
- 4 Y X Xie 等人發表「施打蒙古小鼠腎臟疫苗及倉鼠腎臟細胞培養疫苗的免疫效果」。施打疫苗是預防及防治漢他病毒的主要方法。目前大陸所使用的疫苗僅有短期的預防效果及引起低的中和抗體反應，且有許多副作用。另外，因需要大量的動物來製造初期培養細胞，疫苗的品質以及環境的污染受到質疑。所以此研究的目的為利用 Vero cell lines 當作基礎材料 (basic substrates) 來研發純化的雙價疫苗。此雙價疫苗可取代現在的疫苗，目前正申請臨床試驗當中。
- 5 Olga chubukova 等人發表「抗病毒及疫苗研發 於實驗老鼠施打以 PUU nucleocapsid protein plasmid 後所產生的強且長期的抗體反應」。此結果建議DNA疫苗可用來發展預防HFRS的致病因子。
- 6 F P Filatov 等人發表「以氣霧微粒 (aerosol) 輸送DNA疫苗來預防漢他病毒的可行性」。每年蘇俄感 染漢他病毒的病例約有8-10000病例。因為漢他病毒主要的感 染途徑為感 染性的氣霧微粒經過上呼吸道進入肺臟，引起利用此途徑進入的疫苗可望與病毒作用於病毒進入的第一進入點。另外，若能誘導呼吸管黏膜

組織的免疫反應，可能產生較好的疫苗效率。目前的技術已經可以製造大部分是適於呼吸道的5-10 μ m的氣霧微粒，目前正進行免疫效率等研究中。

- 7 Dong Guanmu 等人發表「以雞胚胎組織培養的不活化 HFRS 疫苗的臨床效率試驗」。他們的實驗結果顯示有輕微的副作用及好的中和抗體反應。
- 8 P Johansson 等人發表「PCR，一種“聰明的“漢他病毒疫苗”線性排列」大部分的疫苗研發都著重在使用 plasmid DNA。他們利用 PCR 放大的線性 DNA 片段來當解碼 DNA 的抗原，基於以下理由 ①合成的 DNA 排除對抗生素抗性基因的需要②缺少污染菌簡化 DNA 純化過程③PCR 方法提供利用 nuclear localization signal 修改 amplicon 的可能性。他們正建立一個偵測酵素活性的敏感報告系統。
- 9 T Heiskanen 等人發表「PUU 病毒中和位置模擬附著結合最佳化」。他們的研究顯示第二代 phage libraries 可能是製造引起中和反應的 peptide 的有用工具。
- 10 G Mirsaeva 及 R Fazlyeva 發表「在 HFRS 病人復合性治療中抗氧化劑使用的臨床及病理的證據」。Lipid peroxide 氧化產物的過量堆積及抗氧化劑的保護活力的降低在 HFRS 的症狀及對重要器官(例如腎臟)的代謝、功能及形態的干擾扮演者很重要的角色。在復合性治療使用抗氧化劑中病人良好的反應說明在 HFRS 致病過程中血管間血液凝固及 lipid peroxide oxidation processes 的損傷所扮演的角色。
- 11 A M Shutov 等人發表「重組的 interleukin-2 減少因漢他病毒感染而造成的腎臟傷害」。Cytokines 因漢他病毒感染所造成腎臟傷害的致病過程中參與其中，此研究的目的是在決定 recombinant interleukin-2 在臨床及實驗室的影響。他們的研究顯示 IL-2 對 ARF 有正面的影響，然而因其樣本太少，若要以 IL-2 取代或與 methylprednisolone 合用，則須增加樣本數。

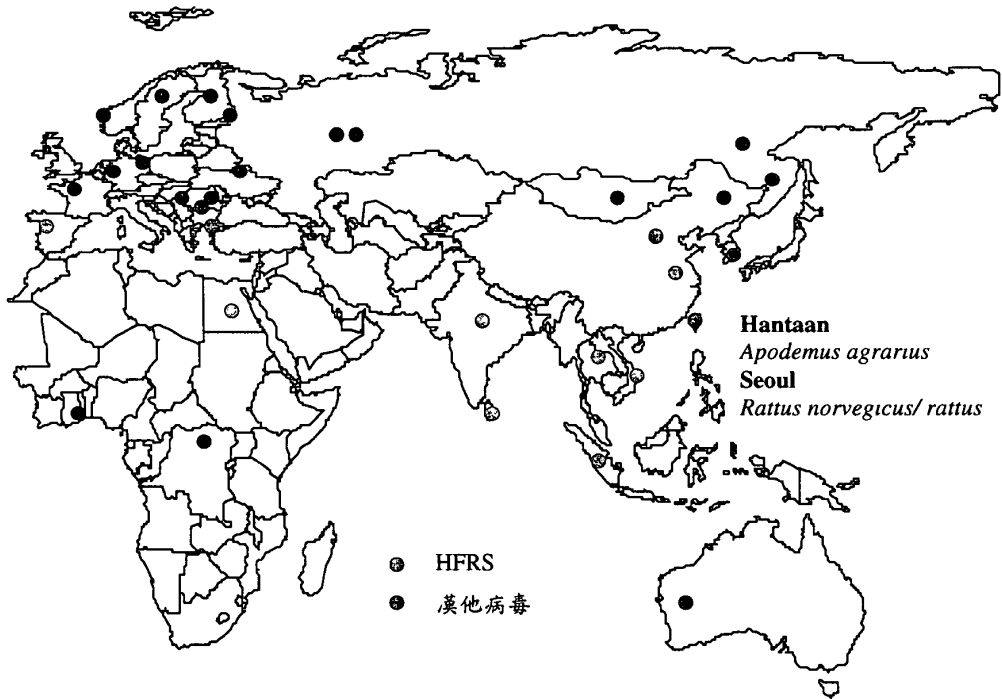
參、心得

- 1 漢他病毒肺症候群的流行多為散發型、血清型別很多，症狀變化多端，且漢他病毒與其當地老鼠宿主的專一性很高。漢他病毒肺症候群的高危險群，在許多國家為職業病，工作於或居住

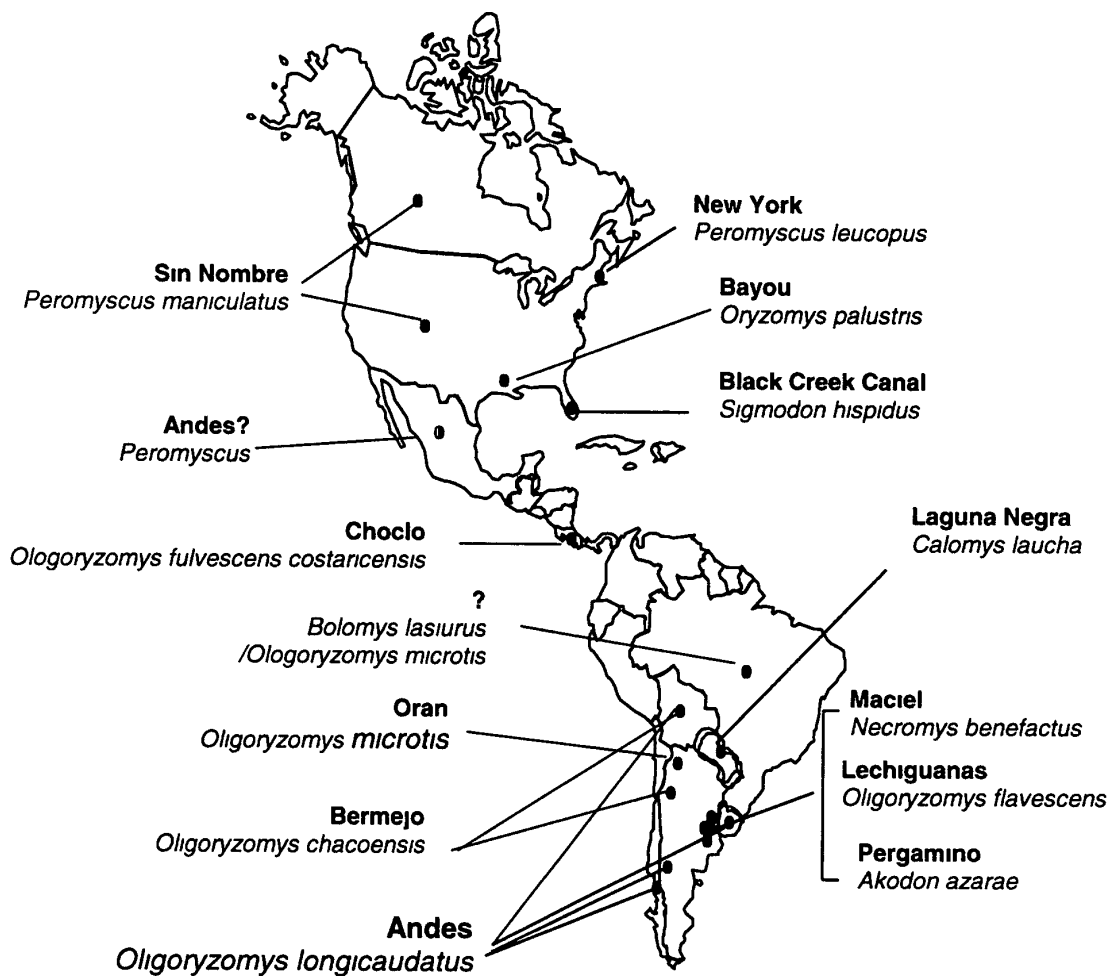
於鄉下或森林地區的人。

- 2 漢他病毒在新世界的分布比原來預計的範圍更廣，血清型別更多，目前全世界有更多的地方開始瞭解並正視此疾病，積極建立該疾病偵測系統，例如墨西哥、泰國、印尼等國家。在舊世界的漢他病毒的分類也許是可以的，但在新世界的漢他病毒臨床症狀的變化多端，特別是南美洲，更需要更多的研究加入。

Dobrava
Apodemus flavicollis /agrarius
Puumala
Clethrionomys glareolus



圖一、舊世界漢他病毒分布圖。



圖二、新世界的漢他病毒分布圖。

- 3 此次會議宣佈成立漢他病毒的學會，並選出主席為首次分離漢他病毒的 Dr Ho Way Lee，而秘書為 Dr Chales Calisher。
- 4 許多研究是跨國的研究，例如日本與蘇俄遠東區、韓國與遠東區、印尼及泰國與法國、美國與南美洲等。
- 5 目前使用疫苗防治漢他病毒的有中國大陸及韓國，核可的疫苗有韓國的 Hantavax 及大陸的五種疫苗。其接種的時程為第一個月兩劑，六個月後追加一劑，保護率可達 90% 以上，但仍有腫脹等副作用。
- 6 首度報導 HPS 的後遺症，包括美國及巴拿馬證明感染 HPS 痊癒後的病人會有後漢他病毒症候群現象 (Dr Wang 要將此結果報告 WHO)。

- 7 目前漢他病毒僅 AND 病毒型在阿根廷 1996 的流行中有人傳人的病例，而巴西、智利或阿根廷等國家利用聚集病例希望找出危險因子，而這些危險因子主要仍為接觸老鼠或排世物，但亦有無法排除人傳人或長潛伏期的可能性。
- 8 因漢他肺症候群缺乏疫苗及無有效抗病毒治療劑，而老鼠是攜帶病毒的宿主，所以在疾病的預防及防治中包括
 - (1) 如何減少人類接觸到老鼠的排世物，預防感染是預防及防治。
 - (2) 及早偵測病例，以達到早期治療，降低死亡率。
 - (3) 在老鼠的防治上，分為三大類
 - ① 實驗室感染 殺死所有感染動物，重新建立老鼠新族群。
 - ② 郊區 長期進行老鼠防治是不實際且昂貴的代價。
 - ③ 都市 鼓勵進行老鼠防治。在漢他腎症出血熱預防及防治中，大陸防治及預防策略為主要進行宿主防治，高流行區及其他流行區的高危險群施打疫苗。

肆、建議

- 1 漢他病毒的流行除大陸或少數情形外多為散發型、血清型別很多，症狀變化多端，且漢他病毒與其當地老鼠宿主的專一性很高，不管是漢他病毒腎症出血熱或漢他病毒肺症候群均有後遺症產生，所以應增加研究經費及團隊，甚至跨國界的合作計劃。
- 2 漢他病毒可以利用 RT-PCR 來放大，並以 S 段或 M 段病毒基因來分型，所以應先以此方法建立台灣地區漢他病毒血清型及老鼠宿主的分布，進而才能掌握台灣漢他病毒感染疫情及發現新的漢他病毒血清型。
- 3 台灣目前的研究顯示漢他病毒的血清型為 SOE 及 HTN 型，而 SOE 老鼠宿主分別為挪威鼠及屋頂鼠，而 HTN 為里帶鼠，屬於漢他病毒腎症出血熱，而此兩種血清型雖有疫苗，但都僅使用於流行區，對於散發型病例仍建議及早偵測病例及早治療，以減少重症死亡率及後遺症治療。另外，對於老鼠密度高的地區，仍應定期進行滅鼠工作，以減少接觸機會，預防疾病發生。
- 4 應定期派人參加每三年所舉辦的漢他病毒會議，以收集各地漢他病毒資訊以及建立聯絡網。