

出國報告（出國類別：研究）

赴新加坡研習屈公病防治政策

服務機關：行政院衛生署疾病管制局

姓名職稱：王任鑫技士、陳鈺欣護理師

派赴國家：新加坡

出國期間：民國 98 年 03 月 19 日至 03 月 22 日

報告日期：民國 98 年 04 月 10 日

摘要

近年來由於氣候變遷、全球暖化等因素，造成病媒生態的改變，使得病媒傳染病的分布與流行也受到影響。屈公病自 1952 年從坦尚尼亞發現以後，在非洲地區造成大規模的疫情，然後一度消聲覓跡，2001 以來，屈公病又在印尼、印度洋西部、印度、斯里蘭卡及馬爾地夫等地造成另一波大規模感染，2008 年，屈公病傳播至馬來西亞，新加坡也因屈公病毒入侵，發生屈公病本土疫情。而我國自 95 年開始，至 97 年底為止，共發現有 13 例境外移入病例，其中 97 年更達 9 例境外移入病例。為因應未來可能面臨屈公病之威脅及強化屈公病之防治工作策略，並增加與他國防治經驗之交流，使屈公病等病媒傳染病之防治政策與國際接軌，故藉由參加由新加坡 REDI 中心（Regional Emerging Diseases Intervention Centre）所辦理之「挑戰與了解再浮現之屈公病」，藉由屈公病相關研習及討論，了解各國對屈公病的研究成果及因應屈公病疫情經驗的分享，以作為我國未來對於屈公病防治策略之參考，並與各國相關防疫單位建立專業的交流及聯繫管道。

本次論壇主題為「挑戰與了解再浮現之屈公病（Challenges and insights towards understanding the reemergence of Chikungunya）」，自 2009 年 03 月 20 日起至 03 月 21 日止，為期 2 天。這個論壇召集了地區及國際專家回顧目前的屈公病經驗，討論主題包括：過去 5 年來，屈公病毒再浮現並散播開來的決定性因子為何？對於病毒的進化、病媒在傳播上的適應性、病毒毒性及未來流行的潛在性有何影響？對於確認病例及臨床治療、照顧有何策略？什麼是預防和控制現階段疫情所要面臨的最大挑戰等等四項主要議題。曾經爆發屈公病疫情之國家或地區，包括印度、印尼、泰國、新加坡、法國、留尼旺島等，就其屈公病防治策略及其防治現況、病毒突變及昆蟲學研究、臨床及檢驗方法等等，都作了詳細的說明。最後，所有專家、與會人員並分組討論各分項議題，並提出分組結論。本次論壇藉由各國專家的研究成果、防治經驗分享及所有與會人員的討論過程，各國參與

者均可針對討論主題，提出問題或分享經驗及看法，參與過程獲益良多。

本次論壇主辦單位是新加坡 REDI 中心，REDI 中心係為新加坡衛生部與美國衛生部所成立之機構，主要目標為強化區域新興及再浮現傳染病的防治能力與能量。新加坡 REDI 中心不定期辦理區域性傳染病會議、生物安全及疫情防治之相關訓練，建議未來可加強聯繫及交流，並視其辦理訓練主題及本局人才培訓需求，持續派員前往學習，以增加相關新興疾病之實務經驗，並強化我國之防疫能量。

目 次

摘 要

壹、目的.....	1
貳、過程.....	1
參、心得與建議.....	20
肆、附圖.....	21

壹、目的

近年來，由於發氣候變遷、全球暖化等因素，造成病媒生態的改變，使得病媒傳染病的分布與流行也受到影響。屈公病自 1952 年從坦尚尼亞發現以後，在非洲地區造成大規模的疫情，然後一度消聲覓跡，2001 以來，屈公病又在印尼、印度洋西部、印度、斯里蘭卡及馬爾地夫等地造成另一波大規模感染，2008 年，屈公病傳播至馬來西亞，新加坡也因屈公病毒入侵，發生屈公病本土疫情。而我國自 95 年開始，至 97 年底為止，共發現有 13 例境外移入病例，其中 97 年更達 9 例境外移入病例。為因應未來可能面臨屈公病之威脅及強化屈公病之防治工作策略，並增加與他國防治經驗之交流，使屈公病等病媒傳染病之防治政策與國際接軌，故藉由參加由新加坡 REDI 中心（Regional Emerging Diseases Intervention Centre）所辦理之「挑戰與了解再浮現之屈公病（Challenges and insights towards understanding the reemergence of Chikungunya）」論壇，藉由屈公病相關研習及討論，了解各國對屈公病的研究成果及因應屈公病疫情經驗的分享、討論，以訂定我國未來對於屈公病防治策略，並與各國相關防疫單位建立專業的交流及聯繫管道。

貳、過程

一、行程

日期	地點	行程內容
2009. 03. 19	台北→新加坡	啓程與抵達
2009. 03. 20 ~ 03. 21	新加坡（York Hotel）	參加論壇、討論及意見交流
2009. 03. 22	新加坡→台北	返程與抵達

二、 內容簡介

本次論壇討論主題為「挑戰與了解再浮現之屈公病(Challenges and insights towards understanding the reemergence of Chikungunya)」，自 2009 年 03 月 20 日起至 03 月 21 日止，為期 2 天。這個論壇召集地區及國際專家回顧目前的屈公病經驗，討論主題包括 (1) 過去 5 年來，屈公病毒再浮現並散播開來的決定性因子為何 (2) 對於病毒的進化、病媒在傳播上的適應性、病毒毒性及未來流行的潛在性有何影響 (3) 對於確認病例及臨床治療、照顧有何策略 (4) 什麼是預防和控制現階段疫情所要面臨的最大挑戰等。曾經爆發屈公病疫情之國家或地區，包括印度、印尼、泰國、馬來西亞、新加坡、留尼旺島等，就其屈公病防治策略及其防治現況、病毒突變及昆蟲學研究、臨床及檢驗方法等等，都作了詳細的說明。最後，所有專家、與會人員並分組討論各分項議題，各與會人員可提出本身經驗及看法，分組主持人統合意見後，針對該項議題提出分組討論之建議與結論。

論壇開幕典禮於 3 月 20 日上午 9 時在新加坡 York Hotel 二樓舉行，由新加坡 REDI 中心及衛生部共同主持。新加坡 REDI 中心主任 Dr Rod Hoff 在致詞中表示，印度洋西岸、印度及東南亞地區最近數年都爆發了嚴重的屈公病疫情，各國亦有不同的因應方式，希望藉由各國專家分享疾病研究成果的分享，討論出目前屈公病面臨之問題，並經由各國專家討論，提出未來可能之相關因應策略。

(一) 論壇主題

- 1、在臨床上疾病的症狀和如何鑑別診斷（特別是和其他節肢病毒，如登革熱的區別），並比較各地區和各國在：a) 病例定義；b) 疾病的臨床表現；c) 合併症；d) 治療及處置方式的差異性。
- 2、審視目前對屈公病所了解的免疫學及病理生理學，也包含對於防治介入策略的研究。

- 3、了解並比較現行對疑似病例使用的病毒偵測診斷技術，評估是否有可以改善使診斷和處理更快速的方向。
- 4、審視在亞太太平洋地區屈公病的流行病學和昆蟲學特性，尤其是下列兩大方向：
 - (1) 影響病毒傳播、病媒競爭性和病毒毒性的因子，並增加可能流行屈公病的地區。
 - (2) 經由了解病毒-病媒-和宿主間彼此的作用，而有助於預測並妥為準備未來的疫情、處理並減緩疫情的衝擊、預防及治療臨床病例。
- 5、比較區域性的監測資料，另確認理想的監測策略和血清監測的主要議題。
- 6、比較防治方法和公共衛生上採取的因應措施，討論有什麼是還需要再學習和改善的挑戰。
- 7、審視從過去到目前的疫情所學習到的課題，並建議對於如何強化預防措施、防治等還能再努力研究或進行的部分。

(二) 預期成果

希望藉由這次的論壇，可以提供屈公病在公共衛生及醫療上較重要且更新的相關知識。

(三) 議程

98年3月20日(星期五)

9:00~9:30 議程介紹	REDI centre 新加坡衛生部
9:30~10:00 屈公病的全球性回顧	Ann Powers
Session1 屈公病感染在臨床及免疫病理學上的觀點 主持人：Leo Yee Sin	
10:30~11:00 屈公病感染：在鑑別診斷和處置上的重要考量	Leo Yee Sin
11:00~12:30 臨床討論	主持人：Leo Yee Sin 討論成員： 印度：R Sajith Kumar 馬來西亞：Shaharom Nor Azian 印尼：Sardikin Giriputro 留尼旺：Patrick Gerardin
1:30~2:00 屈公病的免疫學和其代表意義	Lisa Ng
2:00~2:30 獼猴的實驗性感染和屈公病的病理生理學	Pierre Roques
2:30~3:30 免疫病理學及治療策略的討論	主持人：Ann Powers 討論成員： 法國：Marc Lecuit 新加坡：Subhash Vasudevan 澳洲：Suresh Mahalingam
Session2 實驗偵測和診斷 主持人：Ng Lee Ching	
4:00~4:30 診斷蟲媒病毒感染的血清學和病毒學	Ng Lee Ching
4:30~5:30 實驗及診斷討論	主持人：Ng Lee Ching 討論成員： 新加坡：Raymond Lin 印度：Vidya Arankalle 泰國：Surapee Anantapreecha

98 年 3 月 21 日 (星期六)

<p>Session3 流行病學及昆蟲學 主持人：Steve Higgs、Vidya Arankalle</p>	
<p>8:30~9:00 蚊子與屈公病間的相互作用 病媒感染和 A226V 突變的影響</p>	<p>Steve Higgs</p>
<p>9:00~9:30 病毒的演變與流行的風險</p>	<p>Vidya Arankalle</p>
<p>9:30~11:30 病毒/流行病學/昆蟲學的討論</p>	<p>主持人：Steve Higgs、Vidya Arankalle 討論成員： 新加坡：Wilson Tan 印尼：Rita Kusriastuti 斯里蘭卡：Wimal Abeyewickreme 法國：Paul Reiter 泰國：Richard G. Jarman</p>
<p>Session4 監測、疾病控制和公共衛生措施 主持人：Steve Ooi、Daouda Sissoko、Patrick Gerardin</p>	
<p>11:30~12:00 屈公病的因應</p>	<p>Steve Ooi</p>
<p>12:00~12:30 血清監測研究的角色 屈公病的血清監測研究</p>	<p>法國：Daouda Sissoko、Patrick Gerardin</p>
<p>1:30~2:30 監測、疾病控制和公共衛生因應的討論</p>	<p>主持人：Steve Ooi、Daouda Sissoko、Patrick Gerardin 討論成員： 歐洲 CDC：Herve Zeller 印度：Kalpana Baruah 斯里蘭卡：Paba Palihawadana 泰國：Rome Buathong</p>
<p>Session5 小組討論：確認各地區的需求、要進行的研究和焦點問題、建議因應行爲</p>	
<p>2:30~4:30 小組 1：病毒毒性的機轉和病理機制對於發展疫苗和藥劑是很重要的，有什麼是未來研究的主要方向和決定這些項目的重要順序</p>	<p>主持人：Ann Powers</p>
<p>小組 2：什麼是診斷和處理屈公病感染</p>	<p>主持人：Leo Yee Sin</p>

的重要議題？如何改善疾病治療預期的成果？	
小組 3：對於未來處理疫情要更為有效及適當，什麼是在研究領域及實驗診斷部份要再加強的？	主持人：Lee Ching Ng
小組 4：什麼是了解病媒潛能、病毒演化、病毒適應性的證據和對本土族群潛在的危險因素仍需要著重研究的重點。如何用新的方法及工具來強化傳播、疾病和流行潛在危險的研究。	主持人：Steve Higgs、Vidya Arankalle
小組 5：了解對健康系統的衝擊，和公共衛生因應能力包括評估在經濟上的影響)，有什麼研究和行為是仍需要進行的？	主持人：Steve Ooi、Daouda Sissoko、Patrick Gerardin
4:30~5:30 小組報告	各小組
5:30~6:00 尾聲 賦歸	

三、論壇內容

(一) 屈公病的全球性回顧

- 1、節肢動物為傳播媒介的病毒是造成全球性傳染病的重要病毒之一，在這些病毒中，引起屈公病感染的屈公病毒(CHIKV)是屬於 Togaviridae 科、Alphavirus 屬，感染後出現的症狀與登革熱感染十分相似，最大的差異在於其影響末梢周邊關節，所產生的關節疼痛可持續數週至數月之久，這不僅對受感染病例也對整個社區帶來身心理及經濟上很大的衝擊。在 2005-2007 年間於印度洋群島及印度亦有腦炎、新生兒感染及死亡（然迄今尚未有明確的證據顯示其死因與屈公病感染為直接相關）的報告。
- 2、屈公病毒所屬的 Alphavirus 屬包含 29 種不同的病毒，其中如澳洲盛行的 RRV (Ross River virus)、ONNV (O'nyong nyong virus) 引起伴隨關節痛的發熱性疾病，和引起東方/西方馬腦炎的病毒。
- 3、屈公病毒是 1953 年在坦尚尼亞一位病人身上首次被分離出來，最初在當地爆發的疫情與登革熱感染的症狀很相似，而分離出的病毒是一種與 Semliki Forest virus 很相近的 Alphavirus 屬病毒，並非登革熱病毒。在 1960 年代至 1990 年代之間，中非與南非多數國家如烏干達、剛果共和國、馬拉威、辛巴威、肯亞等均有屈公病感染發生。另外在東南亞，從 1960 年代至 2003 年亦有數次屈公病感染爆發疫情，例如印度、馬來西亞、印尼、越南、泰國、巴基斯坦、柬埔寨等。在 2005 至 2007 年於印度洋群島、印度大規模的爆發屈公病感染，然而感染的病例數因為沒有血清學調查、實驗室診斷及完善的官方通報機制，因此病例數僅是粗略的估計，這波印度洋群島及印度的疫情起因於 2004 年一位於肯亞 Lamu 受到感染的旅行者帶入印度洋群島，隨後席捲整個群島，包括柯摩羅、馬達加斯加、馬約特、賽席爾、模里西斯、留尼旺島，

接著病毒擴散到亞洲國家（東南亞），在此同時，於非熱帶地區的歐洲國家也發現數名境外案例，其中義大利在 2007 年夏天也因此爆發本土的疫情，追查其感染源係來自印度的 Kerala。陸續在香港、加拿大、台灣、美國等地也都有發現境外感染的屈公病案例。病媒的改變與疾病的擴散有很大的關係。

- 4、感染屈公病的典型症狀有發燒、末梢關節痛及腫脹（指關節、腕關節、踝關節、膝關節等）、紅疹（比例較小）、頭痛、噁心、嘔吐、肌肉酸痛等與登革熱相似之症狀，特別的是其引起的關節痛可持續數月至數年之久，也有少數報告發生慢性關節問題及風濕性關節炎之情形，由於屈公病感染與登革熱的臨床表現相似，且二疾病流行的區域大致相同，因此有許多屈公病感染的病例常被誤診為登革熱，也就是屈公病的發生率應該比報告的數字還來的高。另外也有一些非典型的症狀，例如在 2005-2007 年的大流行中，留尼旺島就有病例出現神經學症狀，而在 1960 年代東南亞也有報告指出有出血性症狀，包括吐血及解血便，另外在幼童也曾有出現熱痙攣的報告。至目前為止，有少數文獻報告屈公病相關之死亡病例，然而並沒有明確的證據顯示其死亡與屈公病有直接相關。
- 5、屈公病的傳播循環有二，一為森林循環（Sylvatic cycle），另一為都市循環（Urban cycle），森林循環主要是發生在中非及西非，靈長類與森林中棲息的病媒蚊之間的傳播關係；而都市型循環主要是人類-蚊-人類這樣一個傳播鏈的關係，可以發生在都市或鄉村地區，這種傳播循環是屬於偶發的，但因人與人之間的密切活動而使得疫情具有爆發性。
- 6、實驗室依據病毒培養、PCR、ELISA 確認診斷，其中病毒培養要在 BSL-3 等級的實驗室才能進行。
- 7、在屈公病毒的 E1 基因上胺基酸的改變造成病毒基因突變(我國及新加

（二）屈公病感染：在鑑別診斷和處置上的重要考量

- 1、在鑑別診斷上登革熱的症狀與屈公病十分相似，不同在於屈公病會引起嚴重的關節痛，且比較屈公病及登革熱病例在臨床血液學檢驗上也有不同，屈公病例血液中血小板值不像登革熱患者下降幅度大，AST/ALT 也不像登革熱病例的高，而在發病的第一至第二天有明顯的淋巴球減少。
- 2、屈公病在症狀出現之前就具有傳染力，而在症狀出現的第一天至第二天體內的病毒濃度是最高的，之後病毒量逐漸降低。
- 3、屈公病有一些非典型的臨床表現，有些感染者並沒有發燒及關節痛的症狀，有些是出現視網膜病變、結膜炎、中樞神經感染、冷凝球蛋白血症、皮膚水泡及風濕性臨床表現，不過這些情形並不常見。也有一些死亡的報告，然而死亡病例主要與病例是否有一些慢性病史及其年紀有相關。

（三）屈公病感染討論

- 1、在印度儘管雨季在 9 月才開始，屈公病流行高峰卻出現在 6、7 月。雨季前的陣雨可能與屈公病例提早出現有關，其中鄉村地區有 83%的病例。
- 2、感染屈公病後，體內的 IgM 會持續數月，最長達 15 個月在體內才偵測不到 IgM，因此如要診斷是否為近期感染絕不能僅依 IgM 陽性與否來判斷。
- 3、由於感染屈公病會產生嚴重的關節痛，甚至會影響長達數月，因此對於病患心理與情緒上都是需要關注的。

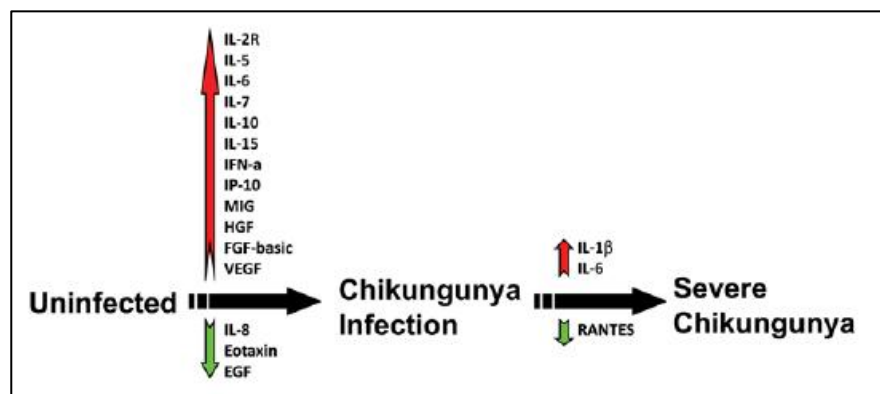
- 4、同時感染屈公病及登革熱的現象，在二種疾病均有流行的地區曾被發現。
- 5、留尼旺島的研究發現該島有 48.7%的垂直傳染率，其中的 90%出現腦病變，這種經由母親至新生兒的感染造成嚴重的新生兒屈公病，然而對於經由胎盤傳染或經生產傳染的機轉仍有爭論，因為屈公病毒並不會直接進入胎盤，因此關於垂直感染的機轉、如何阻斷垂直感染及了解嚴重的新生兒腦病變因素都是需要再進一步研究的。
- 6、可以腰椎穿刺的脊髓液進行 PCR 確認是否為感染屈公病毒引起的神經學症狀。
- 7、在新加坡，屈公病病例會進行長期的 IgM 及 IgG 監測，了解其變化情形。

(四) 屈公病的免疫學和其代表意義

- 1、關於感染屈公病的長期後遺症和引起關節病變的發病機轉目前研究仍較少，不過一般認為之所以引起嚴重的關節痛與抗發炎的免疫反應有關，所以研究了解屈公病毒感染的免疫及病理機轉對於未來的疾病治療與有效控制是很重要的。
- 2、感染屈公病毒後體內產生一連串細胞性免疫反應，刺激細胞激素 (cytokines) 的分泌，如 IFN- α 、IL-5、IL-6、IL-7、IL-10、IL-15，而屬於 Th2 的細胞激素主要可活化 B 細胞產生抗體，也就是 IgG 的上升。其他如 IL-15 被認為與激化殺手細胞、T 細胞有關。另外之所以產生關節痛的免疫病理因素也與 IL-15 及 IL-7 有關，IL-7 對於風濕性關節炎是很重要的一個因子，而 IL-15 則與產生關節發炎反應相關。
- 3、一般風濕性關節炎或關節炎的病人其血液中細胞激素之 TNF- α 會升高，然而感染屈公病毒的病人身上此細胞激素並不會被偵測到，針對關節液或關節組織部分的免疫化學反應仍需要進一步分析探討，以瞭

解 TNF- α 和其他介質所扮演的角色。

- 4、在任何病毒感染中，化學激素（chemokines）也是一個很重要的傳遞酶，以感染屈公病毒而言，血液中的化學激素之 IP-10、MIG 均會升高。
- 5、當病毒感染會造成細胞組織的破壞，這時生長因子（growth factors）如 HGF、FGF 會有升高的情形，這也反映出生理上對細胞破壞的修復，不過比較特別的是 EGF 反而是下降的趨勢，這是因為 EGF 伴隨著血液中血小板下降。
- 6、愈嚴重的感染血液中 IL-1 β 、IL-6 會較高，而 RANTES 會降低，其中 IL-1 β 、IL-6 釋放熱源，與個案產生高燒有關；而屬於化學激素的 RANTES 在嚴重的屈公病中會明顯的被抑制，這是因為血小板是 RANTES 主要的儲存處，所以當嚴重的屈公病，血小板減少的幅度大，也就使得 RANTES 的分泌降低。不過特別的是與屈公病有相同症狀的登革熱，其血中 RANTES 反而會被向上調節，所以 RANTES 可以作為鑑別診斷登革熱及屈公病的一個重要生物標記。（如圖一）

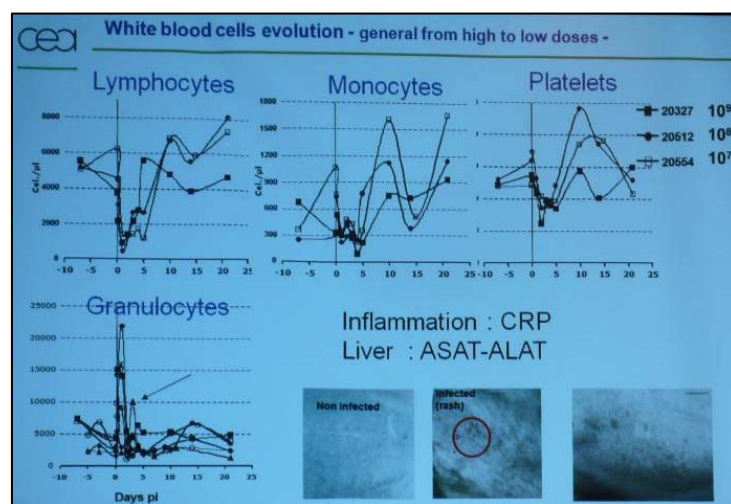


圖一

- 7、所謂嚴重的屈公病，以新加坡的定義為：1) 體溫 $> 38^{\circ}\text{C}$ 、2) 心跳 > 90 次/分、3) 血小板低下 $< 100 \times 10^9/\text{L}$ 。

(五) 獼猴的實驗性感染和屈公病的病理生理學

- 1、以留尼旺島的屈公病毒株進行靈長類動物實驗，以了解感染屈公病毒的免疫反應、發炎症狀、體液及細胞反應機轉，藉由這樣的動物模式研究進而發展治療方針與疫苗研發，另外也進一步了解引起關節痛的機轉。
- 2、以接種方式將 RNA 注入獼猴體內，觀察自接種日起之生理變化，在臨床表現上會出現轉移性紅疹、肢體不協調、虛弱，在接種高劑量病毒的獼猴會有腦病變（在腦脊髓液中也可偵測到病毒），而是否出現低體溫與腦病變是有相關的。其它血球上的變化如圖二：

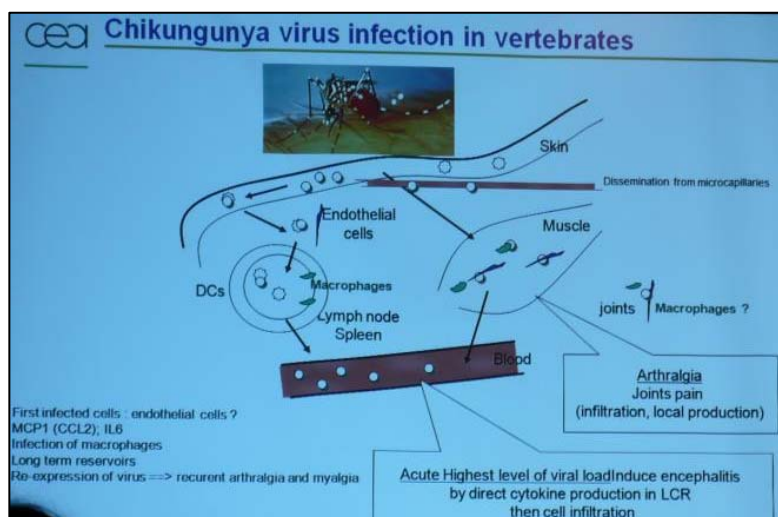


圖二

- 3、高劑量的病毒會造成急性感染並使 3/4 實驗動物的死亡，從這個角度可以思考幼童/新生兒感染病毒的嚴重程度。
- 4、感染病毒產生的白血球低下是短期的反應，而在感染初期會有細胞激素的反應，在實驗動物上接種的劑量不同會影響細胞激素 IL-6、MCP-1 及單核球的反應程度。
- 5、感染病毒後體內長期的抗體存在與後續產生關節痛是否有相關仍待進一步研究。
- 6、疾病的治療上，Chloroquine 並非理想的藥物，根據實驗顯示給予感染屈公病毒的獼猴服用 Chloroquine，其感染期反而延長，其原因是否與

Chloroquine 會抑制淋巴球的增生、抑制細胞激素 IL-1 的產生有關仍待研究。

7、分別以小白鼠、獼猴進行短期、中期之動物性研究，其中在獼猴實驗中，接種屈公病毒後主要的免疫反應細胞為巨噬細胞 (macrophages)，釋放細胞激素，其感染嚴重程度與接種的病毒量、IFN-1 值有關；在人類的感染部份，大部分都是屬於良性感染，少部分如嬰幼兒（會造成腦炎）及年長者有較嚴重感染，在感染後，巨噬細胞同樣是在免疫反應中扮演重要的角色。(如圖三)



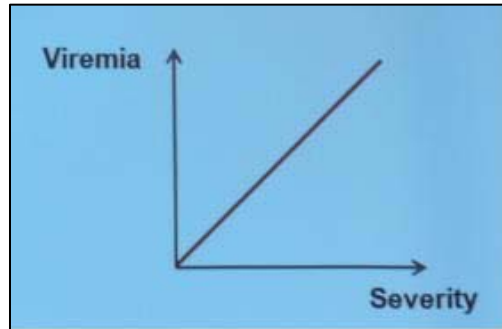
圖三

(六) 免疫病理學及治療策略的討論

- 1、從小白鼠實驗及人體組織的組織病理學了解感染屈公病的病理學：1) 感染的組織為有臨床表現的部位、2) 主要感染的標的細胞 (target cell) 為纖維組織母細胞、3) 病毒會隨著 CSF、腦膜感染整個中樞神經系統、4) 中樞神經的感染是由脈絡叢進入而非腦微血管、5) 垂直感染並非病毒直接感染胎盤，而是經由胎盤間隙感染胎兒。
- 2、發展屈公病抗病毒劑或疫苗的策略有：1) 從康復個體上取得血漿；2) 由取得的血漿中純化 IgG 抗體；3) 進行抗病毒或預防的測試；4) 了解屈公病的基本病毒學；5) 視 E1E2 基因為抗原進行疫苗研發；6)

進行動物試驗。

- 3、抗病毒藥劑使用的考量：1) 高病毒血症與疾病的嚴重度呈正相關，所以使用抗病毒藥劑降低體內病毒血量，可使症狀跟著減輕；2) 抗發炎藥物的使用也許可減輕急性感染後期的症狀。(如圖四)

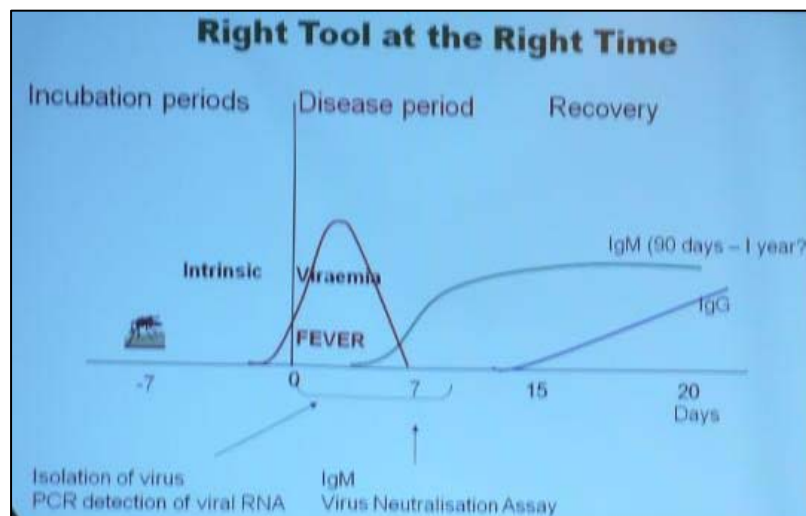


圖四

- 4、在留尼旺島的一項試驗，27 位病人給予 Chloroquine 服用，另外 27 位病人給予安慰劑服用，兩組在治療後第 1 至第 3 天不管是降低血中病毒血量或是關節痛持續的時間上都沒有差異，然而在第 200 天，服用 Chloroquine 組比起服用安慰劑組還更頻繁的抱怨關節痛，因此目前並沒有證據顯示急性期的屈公病感染以 Chloroquine 治療是有效的。

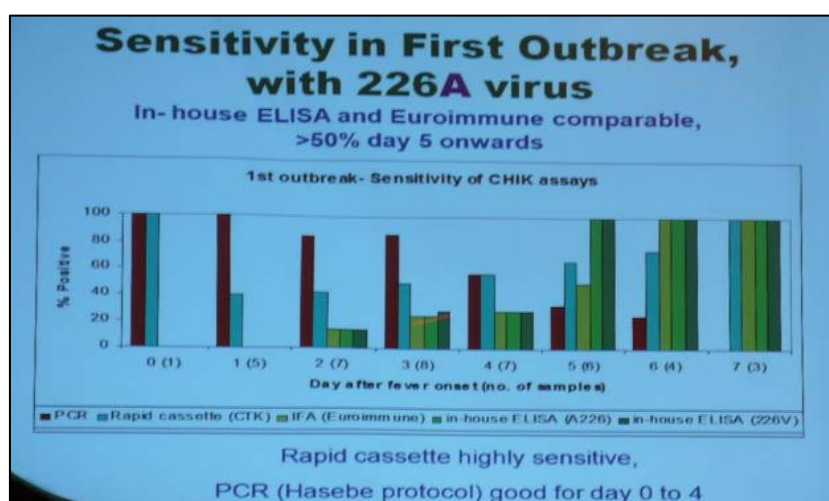
(七) 實驗室偵測、診斷及討論

- 1、在對的時機用對的檢驗方法 (如圖五)



圖五

- 2、兩種 commercial kit：CTK onsite IgM cassette、Euroimmun IIFT（抗屈公病毒）其敏感性分別為 93%、98.3%，特異性分別為 95%、96.9%。
- 3、檢體 IgM 陽性不絕對代表急性 CHIK 感染，除非 IgG 陰性或依據其他流病的資料，一項研究在感染疾病後 2-6 個月、7-12 個月、13-18 個月後，其血液中 IgM 仍可偵測到之百分比分別為 76.2% (n=84)、69.8% (n=189)、55.5% (n=45)。
- 4、實驗上偽陰性的可能原因：在不對的時間用不對的檢驗方法；偽陽性的可能原因：1) IgM 需要成對的檢體；2) 與風濕性因子、關節炎的 IgM 交互反應；3) 誤診為登革熱(以 RT-PCR 鑑別診斷登革熱/屈公病)
- 5、實驗室檢驗建議：1) 感染疾病第一週以血清 PCR 檢驗；2) 第二週起檢驗血清學抗體；3) 確認陽性的檢體送至 NPHL 進行病毒分離。
- 6、第一波的屈公病疫情如檢測 IgM，有很好的敏感性，但在第二波的疫情其敏感性會下降，也就是說在次波疫情中，檢測 IgM 並不是一個理想的檢驗方法。
- 7、發病 4 天內以 PCR 檢驗可以有很高的檢出率。(如圖六)



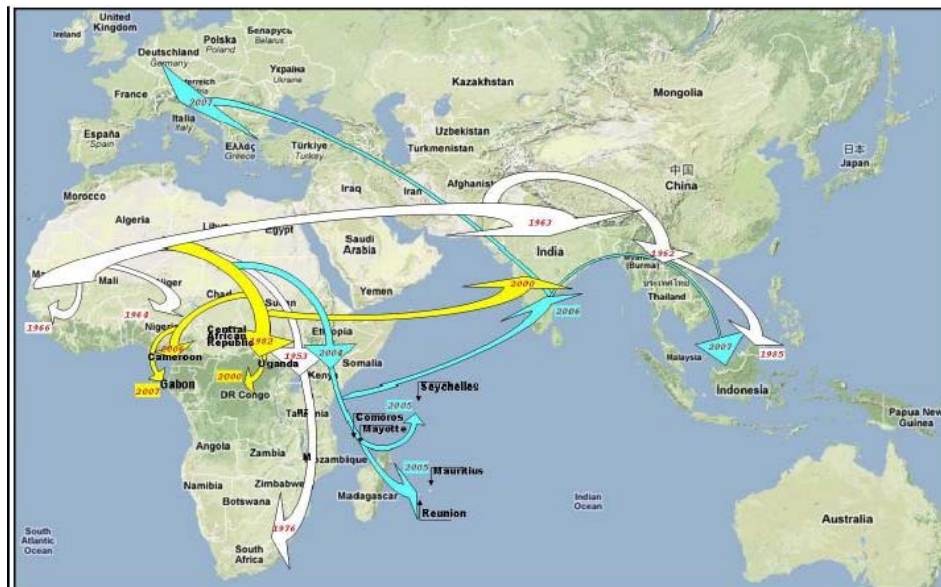
圖六

(八) 屈公病的流行病學及昆蟲學

- 1、新加坡研究發現當地病毒與印尼及馬來西亞過去數十年病毒不同，但

與 2006 年印度洋群島疫情病毒株相似。連同世界其他相似之分析，顯示這個病毒群，是由非洲擴散至印度洋群島(2005)，往東移至印度與斯里蘭卡(2006)，往北移至義大利(2007)，現已移至新加坡(2008)。

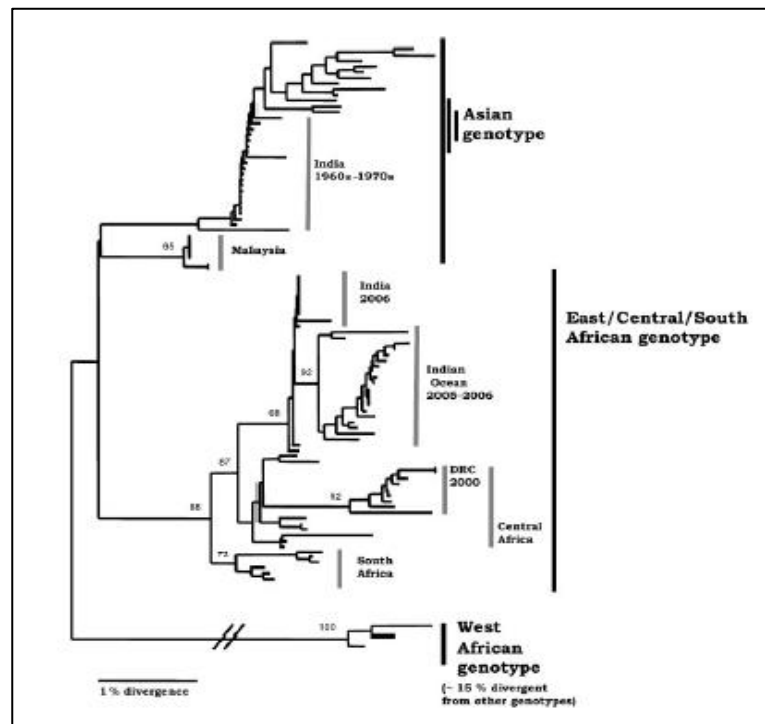
- 2、屈公病毒的傳播媒介在過去主要都是埃及斑蚊，然而近幾年其傳播媒介多增加了白線斑蚊，而且在近年幾個大流行的地區主要都是經由白線斑蚊傳播而造成的疫情。
- 3、2004 年肯亞的疫情及隨後在柯摩羅、賽席爾發生的疫情主要都是由埃及斑蚊傳播造成的，不過在後來的留尼旺島與模里西斯其生態環境是完全不同的，也就是該地區的埃及斑蚊相當稀少，研究了解這些地區主要的傳播媒介是白線斑蚊，並且發現突變種病毒其 E1 基因第 226 位置的胺基酸為 Valine (226V)，而非原本的 Alanine (226A)，這樣的病毒演化使得病毒適應為容易由白線斑蚊傳播，另外在馬達加斯加、馬約特等印度洋群島及義大利的疫情也主要都是由白線斑蚊傳播的突變病毒種 (226V)。各地區流行的情形如圖七：



圖七

- 4、目前在各個發生地區流行性屈公病的國家中，依其地域性將病毒演化發展區分為三個獨特的分支：西非分支、中/東非分支及亞洲分支，如

圖八：



圖八

(九) 病毒的演變與流行的風險

- 1、在留尼旺島所發生的屈公病疫情是首次完整記載其主要傳播媒介為白線斑蚊的疫區，同時也是首次有死亡病例報告（通報 266,000 例，死亡 238 例）的地區。
- 2、屈公病毒在 E1-A226V 的突變增加了白線斑蚊為傳播媒介的適應性，也增加了中腸的感染（midgut infectivity）及散播病毒至唾液腺，進而提高對脊椎動物的傳播力。
- 3、比起 E1-226A 病毒，E1-226V 病毒有更高及有效的散播力，這是因為這株病毒可以縮短蚊子感染到傳播的時間，也就是體外潛伏期（extrinsic incubation period, EIP），這樣的現象再加上留尼旺島上轉變可適性的病媒，感染了 E1-226V 的病媒便很快速的將疫情傳播開來；相反地，較長的 EIP 反而會降低傳播的有效性。
- 4、對於 E1-226V 病毒很快進入到唾液腺是否起因於病毒在中腸的高感染

(十) 監測、疾病控制和公共衛生措施

- 1、在新加坡，屈公病疫情主要發生在鄉村及郊區，雖然在新加坡白線及埃及斑蚊均存在，當地的屈公病傳播主要仍為白線斑蚊，推測原因可能是新加坡為了防治登革熱，相當著重都市地區的清除孳生源工作，也因此降低埃及斑蚊傳播的可能性，另外在新加坡也利用 BG sentinel trap 進行幼蟲產卵筒監測。
- 2、鑑於印度洋群島、印度及斯里蘭卡爆發大規模屈公病疫情，新加坡於 2006 年底開始建立屈公病監測系統，鼓勵醫生於通報登革熱時，亦可同時實施屈公病之檢驗，並將通報登革熱檢驗結果為陰性之檢體，再自進行屈公病之檢驗。從監測系統運作後總共檢驗超過 1800 個檢體，EHI 於 2005 年 12 月至 2006 年 12 月間，共偵測到 10 例陽性病例，均為境外移入病例，無本土病例。2008 年 1 月，新加坡爆發第一起屈公病群聚事件，指標病例是一個居住於小印度區的外國人（已數個月未離開新加坡），後來透過擴大採血共採集到 2626 人之血液樣本，送驗後發現其他 12 名本土陽性病例，分析後發現 13 例病例都位於小印度區附近 0.3 平方公里的範圍內。防治部門於疫情發生後，隨即同時進行清除病媒蚊孳生源工作，95 名工作人員檢查超過 4800 間房宅，同時實施室內殺蟲劑噴灑，戶外則採超低容量熱霧噴灑。
- 3、在斯里蘭卡發現橡樹（盛裝天然橡膠的器皿）也是一個很大的孳生源，另外在防治措施上加強門診的發燒監測。
- 4、在留尼旺島的一項研究發現感染屈公病毒後，容易產生長期的類風濕性臨床表現有三個危險因子：1) 年齡大於等於 45 歲、2) 感染初期就有嚴重的關節痛症狀、3) 有關節炎疾病史者。當地採取積極與被動措施，在積極措施部份：加強社區監視、主動發現個案、加強病媒控制

(10 戶家戶入內訪查)；在被動措施部分為進行血清流行監視 (seroprevalence)。

5、歐洲及日本均建立 EQA (external quality assurance)。

參、心得與建議

- (一) 本次論壇主辦單位包括新加坡 REDI 中心、新加坡衛生部、EHI (Environment Health Institute)、杜克-新加坡大學醫學研究院 (Duke-NUS)，其中主要負責單位是新加坡 REDI 中心，REDI 中心係為新加坡衛生部與美國衛生部所成立之機構，主要目標為強化區域新興及再浮現傳染病的防治能力與能量。新加坡 REDI 中心不定期辦理區域性傳染病會議、生物安全及疫情防治之相關訓練，建議未來可加強聯繫及交流，並視其辦理訓練主題及本局人才培訓需求，持續派員前往學習，以增加相關新興疾病之實務經驗，並強化我國之防疫能量。
- (二) 由於登革熱與屈公病在臨床症狀很難區分，僅能透過實驗室之檢驗結果始能有效鑑別，因此臨床醫師的診斷能力，為是否能早期發現疫情得關鍵，建議可優先對加強登革熱流行高風險區之醫師，實施屈公病臨床症狀診斷之教育訓練，並以病例旅遊史等流行病學為輔助，以提高對醫師屈公病臨床診斷能力。
- (三) 國內自 2006 年發現自新加坡入境首例境外移入屈公病以來，截至 2008 年底止，總共發現 13 例境外移入病例，尚無本土疫情，加上臨床上症狀很難與登革熱區別，如有相關症狀，國內醫師多以登革熱為通報疾病，而不會懷疑是屈公病，而目前如通報「屈公熱」則實驗室會一併檢驗「登革熱」，但若通報「登革熱」則只會檢驗「登革熱」，另外本局實驗室對於機場發燒篩檢疑似登革熱病例，其檢驗結果如為陰性者，亦會再次進行屈公病之檢驗。為監測屈公病疫情，建議國內未來可參考新加坡作法，於登革熱流行風險較高之地區，局部實施將登革熱通報病例，其檢驗結果為陰性之病例檢體，再次進行屈公病之檢驗，以早期監測可能之屈公病疫情。

肆、附圖



York Hotel 會場情形



panel discussion，各演講者及與會者提問討論



大會分配之小組討論，本組主題為臨床診斷與治療



法國 Paul Reiter 回答問題



Duane J. Gubler 簡報



主辦單位 REDI centre



會場 York Hotel 外



會場 York Hotel 外