

新興的中東呼吸症候群冠狀病毒

“Those who cannot remember the past are condemned to repeat it.”

—George Santayana.

忘記過去的人，注定要重蹈覆轍。

～喬治·桑塔亞那

■ 郭品樺、王貞仁

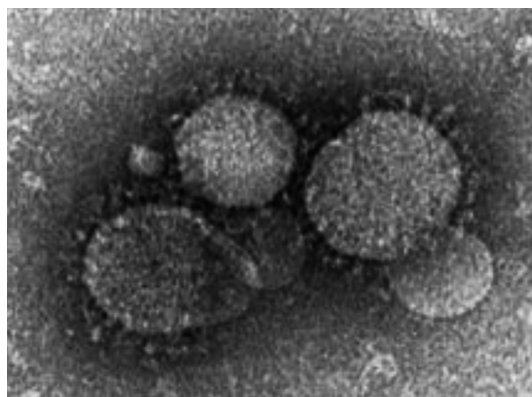
2012 年 4 月間，約旦衛生部著手調查首都安曼附近札爾卡（Zarqa）市一起院內感染案例——13 位醫護人員同時染上肺炎，其中 2 人死亡。雖經多方檢測，但未能找到任何致病原。

直到 2012 年 9 月世界衛生組織（WHO）公布全球第一例沙烏地阿拉伯的中東呼吸症候群冠狀病毒感染症（Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, MERS）病例後，再回溯檢驗約旦安曼 11 人體內是否有 MERS 冠狀病毒抗體，結果發現其中 9 人呈陽性；另 2 名死亡案例的檢體以傳統反轉錄聚合酶連鎖反應檢驗 MERS 冠狀病毒的病毒基因，結果也是陽性。這是新興的 MERS 冠狀病毒的最早報導病例。

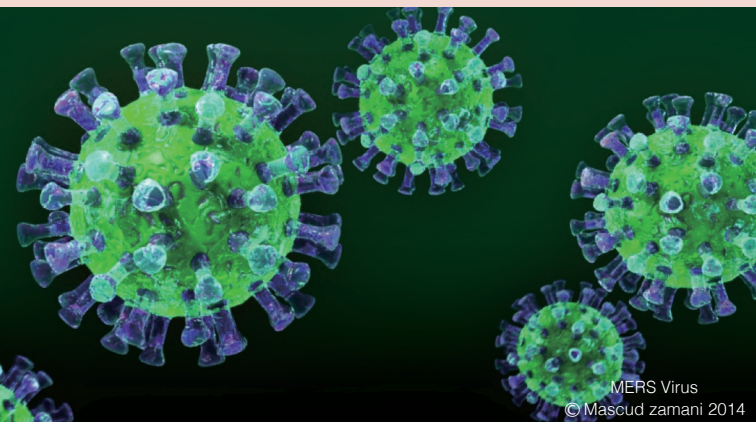
一個新興的病毒

2012 年 9 月，埃及病毒學家 Dr. Ali Mohamed Zaki 從一個沙烏地阿拉伯病人的肺臟組織分離出一新型的冠狀病毒，具有細胞變圓及融合的細胞病變現象。這病毒異於同屬的人類乙型冠狀病毒屬的 HCoV-OC43、HCoV-HKU1 及 SARS 冠狀病毒，卻與蝙蝠冠狀病毒 btCoVs HKU4 及 btCoVs HKU5 接近，起初命名為「類 SARS 病毒」或「新型冠狀病毒 2012」。

至 2013 年 5 月，因所有案例都直接或間接和阿拉伯半島相關，世界衛生組織就把



（圖片來源：http://en.wikipedia.org/wiki/MERS-CoV#mediaviewer/File:MERS-CoV_electron_micrograph1.jpg）



(圖片來源：<http://en.wikipedia.org/wiki/MERS-CoV#mediaviewer/File:Mers-virus-3D-image.jpg>)

它正名為「中東呼吸症候群冠狀病毒」(Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, MERS-CoV)。我國在 2012 年 9 月 27 日公告它是第五類法定傳染病，名稱是「新型冠狀病毒呼吸道重症」，並在 2014 年 3 月 14 日公告修正第五類傳染病，名稱是「新型冠狀病毒感染症」。另為配合 WHO 更名，更進一步在 2014 年 6 月 7 日把疾病名稱修訂公告為「中東呼吸症候群冠狀病毒感染症」。

第二件通報案例發生於 2012 年 9 月的沙烏地阿拉伯——一位 49 歲男性出現類似流感的症狀，而感染的病毒序列與第一例近似。至 2012 年 12 月，在卡達 (Qatar) 及沙烏地阿拉伯陸續通報類似案例，並伴隨有死亡案例出現。至此，研究及調查工作正式展開。

2013 年間，其他國家如英國、法國、突尼西亞、義大利等也陸續通報與阿拉伯半島旅遊相關的 MERS 冠狀病毒病例，但通報案例不多。2014 年 3 月中旬起，通報 MERS 冠狀病毒病例卻逐漸增加，主要來自沙烏地阿拉伯、阿拉伯聯合大公國等地區。

耗費巨大的社會成本

2014 年 4 月起，其他國家如馬來西亞、希臘、埃及、美國等也陸續通報發生與阿

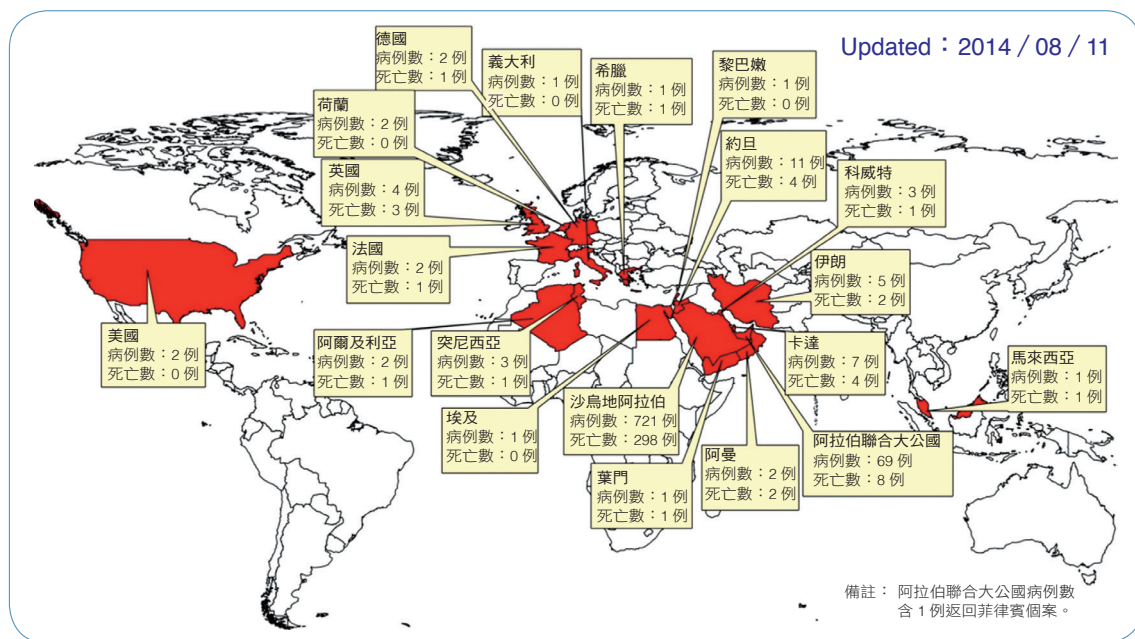
拉伯半島旅遊相關的 MERS 冠狀病毒病例。其中美國境內第一例是在 2014 年 5 月 1 日由印第安納州通報，5 月 2 日美國疾病控制與預防中心 (CDC) 就確認它是 MERS 冠狀病毒陽性。

一位六十多歲男性，長期居住在沙烏地阿拉伯從事醫療照護工作，且其工作的醫院曾收治 MERS 病患。患者從 4 月 18 日起開始感到不適，有輕微發燒及肌肉疼痛，但未出現呼吸道症狀。

4 月 24 日他搭機從沙烏地阿拉伯回到美國芝加哥，再轉搭巴士至印第安納州。27 日起病情轉成呼吸急促、乾咳、更嚴重的發燒及流鼻水。28 日住院治療，胸部 X 光顯示肺部右下葉浸潤，電腦斷層則看見雙側肺部浸潤。經緊急治療後，5 月 9 日這位病患症狀消失，且經兩次不同採檢日的痰液、鼻咽及血清檢驗 MERS 冠狀病毒 rRT-PCR 都呈陰性，才評估為完全康復准予出院。

在這病例確診且防疫感染控制措施尚未實施之前，已有 53 名醫護人員與其接觸過。由於 MERS 冠狀病毒傳播途徑尚未釐清，而冠狀病毒主要是透過呼吸道飛沫顆粒，以及直接或間接接觸到感染者分泌物等方式傳播，為避免進一步的傳染，要求這 53 名醫護人員連同其他居家及商務接觸者都做 14 天的自我健康監控——每日兩次體溫測量，出外或與家人接觸都需配戴口罩。

因目前認為 MERS 冠狀病毒潛伏期可達 14 天，所以 14 天後若無症狀且經檢測陰性才可返回工作。所幸所有接觸者都呈陰性反應並未受到感染，但已耗費巨大的社會成本。更有甚者，從沙烏地阿拉伯到美國芝加哥歷經兩段航班，以及芝加哥到印第安納州的巴士旅程，所有乘客機組組員乃至巴士司機共約 100 人，美國疾病控制與預防中心全都得納入調查！



國際間 MERS-CoV 病例地理分布圖（圖片來源：衛生福利部疾病管制署）

高死亡率

截至 2014 年 5 月 20 日，已在中東地區（沙烏地阿拉伯、約旦、阿曼、卡達、科威特、阿拉伯聯合大公國、葉門、黎巴嫩）、非洲（突尼西亞、埃及）、歐洲（希臘、義大利、英國、德國、法國、荷蘭）、亞洲（菲律賓、馬來西亞）、美洲美國等國發現多起 MERS 冠狀病毒確診病例，絕大多數病人都有中東旅遊史、居住史或工作史。

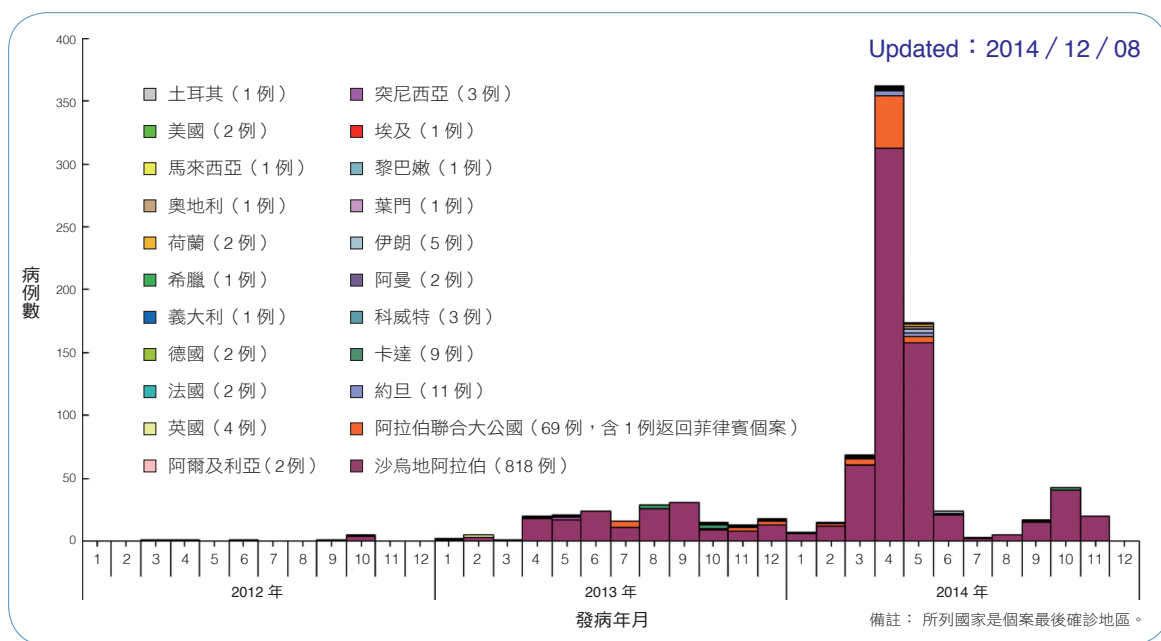
2014 年 12 月 2 日，世界衛生組織公布全球 927 例實驗室證實的 MERS 冠狀病毒案例，其中 338 死亡。法新社 2014 年 6 月 5 日報導一疫情在沙烏地阿拉伯最嚴重，在 688 個病例中造成 282 死亡。這些案例年齡從 2 至 94 歲不等，所有案例都與中東地區相關。

由於高達三分之一以上的感染者死亡，可知 MERS 冠狀病毒的毒性非常強。尤其在一些患有慢性疾病如糖尿病、腎功能不良、慢性肺部疾病及免疫功能低下的患者身上，這病毒的毒性更強。多數患者感染後會出現下呼吸道感染的症狀，如發燒、咳嗽、呼吸急促等，通常伴隨有肺炎或腹瀉等腸胃症狀。部分病人甚至出現腎衰竭、心包膜炎、血管內瀰漫性凝血或死亡。然而，完整的疾病進展模式仍尚未完全了解。

駱駝可能是中間宿主

多篇研究文獻都指出，MERS 冠狀病毒不同於造成一般感冒的人類甲型冠狀病毒屬如 NL63、229E，或其他同屬人類乙型冠狀病毒屬的 HCoV-OC43、HCoV-HKU1 及 SARS

現今研究認為人類 MERS 冠狀病毒與蝙蝠冠狀病毒演化相關，而駱駝可能是中間宿主。



MERS-CoV 確診病例流行趨勢（圖片來源：衛生福利部疾病管制署）

冠狀病毒，卻與蝙蝠冠狀病毒 *hCoV HKU4* 及 *hCoV HKU5* 接近而同屬於 2c 基因譜系。基因全長 30,119 個核苷酸，包含 10 段產生蛋白質的基因讀碼區。這是首次報導人類乙型冠狀病毒屬 2c 基因譜系的病毒會感染人類。

證明 MERS 冠狀病毒源自蝙蝠的證據，還包括受體的研究。科學家已發現 MERS 冠狀病毒的受體是 dipeptidyl peptidase 4 (DPP4，也稱為 CD26)，表現在人類下呼吸道細胞，MERS 冠狀病毒也可藉由伏翼蝙蝠 (*Pipistrellus bats*) 的 DPP4 蛋白質感染細胞。

冠狀病毒頻繁的基因重組與突變使其容易適應新的宿主。與 SARS 冠狀病毒源自馬蹄蝙蝠 (horseshoe bats) 而以果子狸為中間宿主類似，MERS 冠狀病毒也在沙烏地阿拉伯的伏翼蝙蝠，還有好幾個國家包括卡達、埃及、沙烏地阿拉伯的駱駝身上發現。現今研究認為人類 MERS 冠狀病毒與蝙蝠冠狀病毒演化相關，而駱駝可能是中間宿主。



Esam I. Azhar 發表於《新英格蘭醫學期刊》：發現從患者與駱駝身上分離的 MERS 冠狀病毒基因序列一致，證實這患者的病毒傳自駱駝。（圖片來源：BBC Health News, 2014 年 6 月 4 日，<http://www.bbc.com/news/health-27695140>）

科學家的血清學研究顯示，MERS 冠狀病毒存在於所有阿曼當地的單峰駱駝中。也有研究發現自中東當地單峰駱駝可分離出 MERS-CoV，其基因序列與確診個案檢體分離出的病毒基因序列高度相似，甚至一致。另有其他研究指出 MERS 冠狀病毒可在低溫（攝氏 4 度）的駱駝生乳中存活 72 小時，部分確診病例也曾飲用駱駝乳。

SARS 的經驗告訴我們，對野生環境中的病毒， 以及這些病原在物種之間傳播的生物演化現象的了解極其重要！

旅遊警戒、通報標準與檢測

美國疾病控制與預防中心最近發布鄰近阿拉伯半島地區的旅遊警戒，但並未限制進入該地區的旅遊，或建議旅客因 MERS 而更改計畫。惟強烈建議旅客勿接觸駱駝、飲用駱駝生奶及食用駱駝肉。因為大部分人傳人的案例都只發生在健康照護人員上，或其他觀察接觸者如家庭的成員及照護者身上，尚未出現有效人傳人現象。大部分確定案例都患有慢性疾病，在健康人群中，MERS 冠狀病毒傳播效率相當低。

美國疾病控制與預防中心建議：任一旅遊或居住於阿拉伯半島附近國家的旅客，或與已確診 MERS 冠狀病毒或極可能病例的親密接觸者，若在 14 天內出現發燒（高於攝氏 38 度），且有肺炎或急性下呼吸道症狀的，應儘速通報治療。

檢測 MERS 冠狀病毒時，應盡可能從不同部位採集多重檢體。最適當的檢體是下呼吸道檢體（痰液或下呼吸道抽取液），也可採取咽喉擦拭液、血液等，因為病毒也可以在糞便或尿液中偵測到，所以這些也是適當的檢體。

由於對 MERS 冠狀病毒了解不多，因此在實驗室內處理具潛在風險的檢體時，必須保持警戒。操作 MERS 冠狀病毒檢體進行診斷性檢驗及 PCR 分析時，務必遵循疾管署製定的實驗室指引「處理中東呼吸症候群冠狀病毒（MERS- Coronavirus）檢體及病原體的實驗室生物安全準則」（2013/6/3 修訂）對於安全操作及防護規範的規定。必須在生物安全第二等級（BSL-2）實驗室內以標準的生物安全第二等級操作程序來

處理檢體，且必須在第二等級的生物安全櫃內操作。

病毒的分離鑑定或培養增殖則必須在生物安全第三等級（BSL-3）實驗室內以生物安全第三等級標準程序操作，包括配戴 N95 等級以上的口罩、手套、隔離衣及眼罩。

又一次嚴峻的挑戰

近年來新興病毒或再浮現的病毒性傳染病一波一波接踵而來：從 1998 年在台灣的腸病毒 71 型大流行、2003 年 SARS 冠狀病毒肆虐全球、十多年來不斷變異的新型流感及禽流感，至 2012 年開始的 MERS-CoV，甚至是今年在西非地區大流行，至 2014 年 12 月 10 日已造成確診或疑似病例 17,942 例中 6,388 人喪生，致命率高達百分之三十五至九十以上的伊波拉病毒（Ebola virus），都是對人類一次又一次嚴峻的挑戰！所幸從過去沉痛的經歷中，我們也習得了許多寶貴的教訓。

在這個地球村的世代，任何地方出現傳染病原都可能在極短時間內傳遍全世界。SARS 的經驗告訴我們，對野生環境中的病毒，以及這些病原在物種之間傳播的生物演化現象的了解極其重要！

SARS 出現之後於 2005 年所建立的國際衛生規範（International Health Regulations, IHR），要求各國須通報不尋常或無法解釋的疫情，且需具備偵測調查這些疫病的能力。同時，整合人類、動物、食物及生態環境相關的國際組織，共同為全球生物環境而努力，也已達成共識且組成了工作網（聯合國糧食組織—世界動物組織—世界衛生組織，FAO-OIE-WHO Collaboration）。

快速診斷的試劑開發以及嚴謹的感染控制措施，對於預防疫情的擴散非常重要。

雖然 MERS 冠狀病毒第二代感染個案，百分之七十是接觸患者才感染，因此大多數是醫護人員院內感染，且多是輕症或無症狀。但面對傳播途徑未釐清的中東呼吸症候群冠狀病毒，因商業貿易、旅遊、朝覲等國際交流，預計仍有病例輸入他國的風險，所以應提高警覺。

且頻繁的基因重組與突變使冠狀病毒更容易適應新的宿主，一旦病毒突變導致有效地在人類之間傳播，科學家擔心一場類似 SARS 的全球大流行可能再度發生。因此快速診斷的試劑開發以及嚴謹的感染控制措施，對於預防疫情的擴散非常重要。

世界衛生組織在 2013 年已建議，針對 MERS 冠狀病毒套膜基因上游以及蛋白質的基因讀碼區 1A 區域建立傳統反轉錄聚合酶連鎖反應檢測方法。現今更有即時反轉錄聚合酶連鎖反應診斷試劑研發出來，都能對 MERS 疑似病患做快速的診斷。

此外，在爆發 MERS 疫情之後，科學家在 2013 年 9 月完成了 MERS-CoV 基因圖譜分析，並發現 MERS 冠狀病毒感染細胞的受體是 DPP4，且立即朝向發展 DPP4 或受體結合區的抑制物做為 MERS 的治療方向而努力。在這樣迅速而精進的研究發展下，MERS 的疫苗與抗病毒藥物指日可待。

但在疫苗與抗病毒藥物的研發尚未成功之前，醫療工作者在照顧疑似或確診病例時仍應保持高度警戒，如遇「不明原因嚴重肺炎個案」、「不明原因肺炎群聚事件」、「醫護人員發生不明原因肺炎」及「臨床出現急性呼吸道症狀且發病前 14 日內具中東地區旅遊史個案」時，應儘速通報並採取符合指引的控制措施。另旅客或民眾具任一流行病學條件，且出現急性呼吸道疾病臨床症狀時，也應配戴外科口罩，自備交通工具（避免搭乘大眾運輸工具）至隔離醫院就醫，並主動告知詳細旅遊史及居住史。

如此群策群力，謹守專業精神，才能避免重蹈覆轍，把這新興的新型中東呼吸症候群冠狀病毒所帶來的傷害降到最低。

郭品樺

成功大學附設醫院病理部

王貞仁

成功大學附設醫院病理部 /
成功大學醫學院醫學檢驗生物技術學系

