



衛生計生委弁公庁 黄熱診療方案 (2016年版) 發布を通知

衛生計生委役政医管局

www.nhfpc.gov.cn 2016-04-05

来源：

中華人民共和国国家衛生計生委員会

国衛弁(2016)323号

各省、自治区、直轄市衛生計生委、新疆生産建設兵団衛生局

黄熱は中南米とアフリカという熱帯地区が主な流行地である。我が国では**2016年03月12日**に初の輸入性黄熱患者が確診され、**03月24日**までに合計**6名**の輸入性患者が見つかるがいずれもアンゴラから輸入されたものである。黄熱の医療関連活動をしっかりと行うため、当委員会の専門家がWHOの関連ガイドラインと国内における関連患者の治療経験を基礎に、黄熱の診療方案を改定し、『黄熱診療方案(2016年版)』(国家衛生計生委のホームページからダウンロード可能)を策定した。ここに印刷したものを発行するので、参考にして執行されたい。

各地衛生計生行政部門は、特に、患者が発生した地域との往来がある入国地点の衛生計生部門は、しっかりとした関連の予防管理と治療のための準備を継続し、入国地点の衛生検疫や交通などの部門とのコミュニケーションと連携を保ち、各項予防管理措置が求められているところまで実施せねばならない。患者の管理を強化し、早期発見・早期診断・早期治療を行い、診療方案の関連要求に基づき患者に対して規範的な診療サービスを提供し、しっかりと蚊対策を実施するように要求するものである。医療人員のトレーニングを強化し、黄熱の早期識別と診療能力の向上をするように。病気を伝播する媒介蚊が分布している省では、環境衛生の整備を強化し、蚊のモニタリング状況をもとに速やかで有効な蚊の撲滅作業をし、蚊の媒介する感染症リスクを低減させるものとする。

連携者：医政医管局資源処 夢慶華、李亜、胡瑞榮

電話：**010-6879-1875, 6879-1885, 6879-1887**Fax：**010-6979-2963**メール：bmavlzyc@163.com

国家衛生計生委弁公庁

2016年03月30日

黄熱診療方案 (2016年版)

黄熱(**Yellow Fever**)は、黄熱ウィルスが引き起こすもので、蚊に刺されることにより感染する急性感染症のひとつだ。臨床症状は発熱、黄疸、出血等。主に中南米とアフリカとって熱帯地区で流行する。WHOの試算によれば、**2013年**アフリカで黄熱による重症患者は**8.4万~17万人**、うち死亡者数は**2.9万~6万人**とされている。アンゴラでは**2015年12月05日**に初の患者が確診され、**2016年03月20日**までに疑い患者**1132人**、確診患者**375人**、死亡者**168人**が報告されている。我が国では、**2016年03月12日**に初の輸入性黄熱患者が確診され、**2016年03月24日**までに合計**6名**の輸入性患者が確診されているが、全員がアンゴラから輸入されたものである。

一、病原学

黄熱ウィルス(**Yellow Fever Virus**)は、フラビウィルス科(**Flaviviridae**)のフラビウィルス(**Flavivirus**)属の**1本鎖RNA**ウィルスである。ウィルス粒子は、直径**40~60nm**の球状粒子で、脂質エンベロープで覆われており、表面には棘突起があり、ゲノムは約**11kb**である。

黄熱ウィルスの血清型は**1**つしかなく、**prM、E**領域、**3'UTR**ではヌクレオチドの違いで多くの

ジェノタイプに分けられる。

黄熱ウイルスは抵抗力が弱く、酸や熱に弱い。60℃30分で死滅し、70%のエタノール、0.5%の次亜塩素酸ナトリウム、油性溶媒、過酢酸などの消毒剤及び紫外線の照射により死滅する。

黄熱ウイルスは、デングウイルスやウェストナイルウイルス、ジカウイルス等その他のフラビウイルス科のウイルスと血清学的交差性を産み出す。

二、発症機序と病理学的変化

(一) 発症機序

黄熱の発症メカニズムは今なお不明確である。ウイルスは、刺された部位で複製され、リンパや血液を通じてその他の器官や組織に拡散されるが、その過程で絶えず繁殖し、その後血液中に放出され、ウイルス血症（症）を引き起こし、主に肝臓や脾臓、心臓、骨髄や横紋筋等に侵入する。標的臓器障害は、ウイルスが直接作用することによるものようだ。

肝臓は主要な表疫臓器であるが、患者は、肝臓に損傷を受け、血清トランスアミナーゼやビリルビン値の上昇とプロトロンビン時間の増長等が現れると同時に、腎臓や心臓なども影響を受ける。肝臓と脾臓のマクロファージが産出するTNF等のサイトカインや酸素遊離基の堆積、内皮細胞の損傷、微小血栓形成や播種性血管内凝固症候群（DIC）は、多臓器損傷とショックを起こす原因である可能性となるようだ。出血は、血小板の減少やビタミンK依存的凝固因子が肝臓で合成・減少することや播種性血管内凝固症候群（DIC）等により引き起こされるものである。

(二) 病理学的変化

この感染症は、広範な組織の病変を引き起こすが、中でも肝臓の病理学的変化には、診断の特異性が見られる。

肝臓が大きく腫れることもあり、肝小葉中央細胞の壊死、肝細胞の混濁・肥大化、細胞核の肥大化で多発性微小性空泡性の脂肪変化や凝固壊死及び好酸性のヒアリン変性が生じ、重篤な場合には、全てお肝小葉が壊死するが、明確な炎症反応や繊維組織の増殖はなく、メッシュ構造の崩壊は稀である。

腎臓の腫大や、急性尿細管壊死（多くは近位尿細管）、尿細管上皮の脂肪の変質、脱落或は壊死、管腔内には顆粒状屑の充満ができる。

糸球体の破壊もあり、特殊染色で基底膜のSchiff染色陽性が見つかるが、糸球体嚢胞と近位尿細管内に蛋白様物質が堆積する。

心筋は、脂肪変性を呈し、雲状の腫脹や退行性変異が見られる。

脾臓が充血し、脾臓及びリンパ節中のリンパ細胞が明らかに減少し、大単核細胞と組織細胞がこれにとって代わる。

脳組織に小さな出血及び浮腫が現れることがあり、明確な炎症細胞浸潤は見られない
これ以外に、皮膚や胃腸の粘膜出血、胸水や腹水に少量の進出が見られることがある。

三、疫学

(一) 感染源

感染方式により、黄熱は主に都市型とジャングル型に分けられる。都市型の主な感染源は、患者と潜伏感染者、特に発症から5日以内の患者であり、『ヒト～ネッタイシマカ～ヒト』の形で循環する。ジャングル型の主な感染源はサル及びその他の人間以外の霊長類動物であり、『サル～アフリカシマカ或は吸血性の蚊等～ヒト』の方式で循環し、ヒトがジャングルに入って蚊に刺されることで感染する。

蚊がウイルスに感染したヒト或いは人間以外の霊長類動物を刺してから8～12日後には伝染性が備わる。感染を受けた蚊は終生ウイルスを携帯し、産卵することにより次世代に伝わる。

(二) 感染経路

主な感染経路は、蚊に刺されることで伝播する。都市型黄熱の伝播を媒介する主な蚊はネッタイシマカ。ジャングル型の媒介蚊の種類は複雑で、アフリカシマカや、シンプソンシマカ（Simpson Aedes）、ヘマゴグス（Haemagogus）属、Sabeths属等が含まれる。

(三) 集団感受性

人間は、黄熱ウイルスの影響を受けやすい。感染すること或はワクチンの接種により持久的免疫力を獲得できる。

(四) 流行の特徴

1. 地域分布：主にアフリカと中南米の熱帯地域で流行している。

2. 季節分布：流行地においては、年間を通じて発症するが、蚊の活動する季節に多く発生。

四、臨床症状

潜伏期は通常 3 日～6 日だが、長いものでは 10 日というものもある。

人が黄熱ウイルスに感染後、多くの人は無症状或いは軽症の感染を呈する。典型的な臨床の過程は以下の 4 期に分けられる。

(一) 感染期

この時期は、ウイルス血症期とされており、3～5 日続く。

急激に発症し、悪寒や発熱 (39℃～41℃に達することも)、全身倦怠感、頭痛、羞明 (光恐怖症)、腰仙部と下肢の疼痛 (特に膝関節)、筋肉痛、拒食症 (宮本注：「厭食」には「食欲不振」の意味もあります)、悪心、嘔吐、過敏性、不穏、眩暈等があるが、症状に特異性はない。

健康診断では、比較的徐脈があり、皮膚や結膜、歯茎の充血が見られるが、特徴としては舌苔が変化 (舌の先端に白い苔で覆われた赤化) し、肝腫大と上腹部の圧痛がある。

(二) 緩解期

発症 3～5 日後に、患者は、体温が下がり、症状が軽減する緩解期に入る。大多数の患者は快復にむかうが、約 15%の患者は 48 時間の内に再び重症化して第三期 (中毒期) に入る。

(三) 中毒期 (肝腎損傷期)

この時期の特徴は、症状が再び悪化することで、多くの臓器機能損傷が現れ、肝臓や腎臓、血液システムなどが巻き込まれる。臨床症状は、体温の再上昇、黄疸が徐々に増悪し、頻繁に嘔吐し、上腹部痛、皮膚の点状出血、斑状出血、鼻血、粘膜出血など、多くの部位での出血が見られ、酷い場合、消化管出血やショックが生じる。腎機能異常は、蛋白尿や血尿、尿量が減少し、排尿停止となることすらある。神経系統で見られる症状は、興奮、譫妄、こん睡で、脳髄液検査では圧力が明らかに増大する、蛋白も上昇するが、白血球数の上昇は明確ではない。中毒期に入った患者の約 50%は死亡する。

(四) 快復期

快復期は、2～4 週間続く。体温は下降し正常になり、症状も徐々に消失、臓器の機能も徐々に正常に回復する。但し、脱力感は数週間持続する。黄疸とトランスアミナーゼの上昇は数か月持続する。患者は快復期に死亡するが、その多くは不整脈で死亡しているという報道もある。

五、実験室での検査

(一) 一般的な検査

血液：白血球の減少、好中球比率の低下、血小板の減少

尿：蛋白尿には顆粒円柱及び赤血球が見られる

糞便：糞便潜血検査で陽性となることもある

生化学：血清トランスアミナーゼがビリルビンより速く上昇し、アスパラギン酸アミノ酸転移酵素 (AST) の上昇は、アラニンアミノ基転移酵素 (ALT) レベルを上回り、20000 U/L 以上に達することもある。血清ビリルビンもまた明らかな上昇を示し、255～340 μmol/L に達することもある。また、血中アンモニアの上昇や血糖値の低下などが見られることもある。

凝固：プロトロンビン時間延長やプロトロンビン活性の下降、凝固因子 (II、V、VII、IX と X) の下降がある。一部の患者に、播種性血管内凝固症候群 (DIC) が現れることがある。

腎機能：血清クレアチニンレベルの上昇。

心筋傷害マーカー：心筋損傷時に、血液トロポニンが明確な上昇を示す。

その他の生化学検査：ミオグロビン、血清アミラーゼ、リパーゼ、尿アミラーゼもまた明確な上昇を示すことがある。

(二) 血清学検査

1. 特異的血清 IgM 抗体：ELISA や免疫蛍光等で検査するが、IgM 抗体検査の信頼度は比較的に高い。一般に、発症後 5～7 日で IgM 抗体が検出され、数年持続する。

2. 特異的血清 IgG 抗体：ELISA や免疫蛍光抗体測定 (IFA)、免疫クロマトグラフィー等で検査する。黄熱ウイルスの抗体は、その他のフラビウイルス属のデングウイルスやジカウイルス、ウエストナイルウイルス抗体と比較的強い交差反応があり、偽陽性と出やすいので、診断時においてはその鑑別には注意が必要だ。

(三) 病原学検査

1. 核酸検出：RT-PCR 法等核酸の核酸増幅技術を用いて血液や尿及びその他の体液サンプルから

- 黄熱ウイルスの **RNA** を検出するもので、疾病の早期診断に使うことができる。
2. ウィルス分離：発症後 **5** 日以内の患者の血液或いは死亡患者の組織サンプルからウイルスを分離することができる。乳のみマウスの脳内接種或いは **Vero** 細胞と **C6/36** 細胞等の敏感細胞を使い、**BSL-3** 実験室で培養することでウイルスを分離することができる。
 3. 抗原検出：免疫組織化学法により組織サンプル中のウイルス抗原を検査する； **ELISA** 方式による血液検査等サンプル中のウイルス抗原を検査する。

六、診断及び鑑別診断

(一) 診断のよりどころ

疫学史、臨床症状と関連する実験室での検査結果を総合して判断する。

(二) 患者の定義

1. 疑似症例：疫学史が符合し、関連の臨床症状があるもの
 - (1) 疫学史：発症前 **14** 日以内に黄熱の流行地域に居住或いは渡航歴があること
 - (2) 臨床症状：発熱や黄疸、肝腎機能障害或は出血等についてその他の原因で解釈できないこと
2. 臨床診断症例：感染の疑いがあり、黄熱ウイルスの **IgM** 抗体検査で陽性となった疑似症例
3. 確診症例：実験室での検査結果が以下に符合する疑似症例或いは臨床診断症例：
 - (1) 黄熱ウイルスの核酸検査で陽性となった場合
 - (2) 黄熱ウイルスが分離された場合
 - (3) 快復期血清黄熱ウイルスの抗体力価が急性期に比して **4** 倍以上に上昇し、同時に、フラビウイルス感染で常見されるその他のデング熱やジカウイルス感染症等が排除された場合

(三) 鑑別診断

早期或いは軽い症例の場合、インフルエンザや腸チフス、発疹チフス、ラッサ熱等との鑑別をする；黄疸を伴う発熱があるものの場合、肝臓損傷やレプトスピラ症等との鑑別を行う；出血を伴う発熱の場合、腎症候群及びその他のウィルス性の出血熱やデング熱、ダニ媒介性回帰熱、悪性マラリア等との鑑別を行う。

黄熱は、マラリアやデング熱と同時に発症することもある。

七、治療

黄熱は、特別効果のある抗ウイルス薬物治療はなく、対症サポート治療が主となる。

(一) 一般治療

急性期の患者は、安静にしなければならず、有効な防蚊対策をして隔離措置をすること。症状の変化を観察し、バイタルサインのモニタリングを行うこと。頻繁に嘔吐がある場合、消化管の出血時には食事厳禁、補水液の静脈点滴、水と電解質、**PH** 値のバランスを維持すること。

(二) 対症治療・サポート治療

高熱時は、物理的に温度を下げ、必要な場合には、アセトアミノフェンのような鎮痛解熱剤を少量与える。成人には **250~500mg/回** を一日 **3~4** 回、子供には **10~15mg/kg/回** を **4~6** 時間ごとに与えるが **24** 時間以内に **4** 回を超えてはならない。アスピリンは使用してはならない。

肝機能損傷時には、肝臓の保護やエンザイムを下げること、黄疸の治療を行い、ビタミン **K** を補充して凝固因子の合成を促すが、重篤な出血時には凝固因子や血小板、新鮮な血漿などを補充投与し、必要に応じ赤血球輸血を行う。

急性腎障害の場合、必要であれば腎代替治療を行う。

上部消化管出血時には、プロトンポンプ阻害薬やトロンビン等で治療する。

脳浮腫が出現した場合、浸透圧（性）利尿剤（**3%**の高張食塩水、或いは**20%**のマンニトール）を用いて脱水治療を行う。

(三) 漢方治療

1. 弁証治療による煎じ薬の選択：

(1) 湿熱郁阻証（多くは感染期に見られる）（「証」は漢方で言うところの「症」）

臨床症状：発熱や悪寒、頭・身体の痛み、羞明、拒食や嘔吐・悪、頻躁（イライラ）や易怒（短期）、尿黄等。舌辺尖紅、苔白や厚膩、脈濡緩或いは浮数。

治療方法：清熱化湿（寒涼性の生薬を用い、湿や熱邪、発熱・嘔吐・下痢・尿不利・腹脹を治すこと）、透表解肌。

参考処方：甘露消毒丹と柴葛解肌湯を加減する。茵陳蒿や葛根黄連黄芩湯（原文では「黄芩葛根」）、金銀花、レンギョウ、柴胡（サイコ：ミシマサイコなどセリ科ミシマサイコ属植物：根を解熱・鎮

静・強肝に頻用)、蘇梗(しその茎)、藿香(かっこう:解熱・健胃剤に用いられる)、滑石(タルク。天然含水珪酸マグネシウムとも:漢方薬では消炎・利尿剤に用いられる。タルカムパウダーもこのタルクから生産される)、甘草等。

(2) 毒擾気営証(多くは中毒初期に見られる)

臨床症状:二度目の高熱、汗熱が引かない、昏睡、譫言。眼黄、尿黄・尿が少ない。皮膚斑や湿疹、煩渴、嘔吐や上腹部痛。舌紅や苔白或いは黄、脈濡或いは数。

治療方法:清気涼営(『涼営』とは営分熱を清すこと。『清営涼血剤』は、夜間の発熱・うわごと・煩躁・不眠などの症状を呈する『営分証』や、出血がみられる『血分証』を治療するもの。)、瀉火解毒(『瀉火』とはのぼせをさげ熱を除き毒を去り体液を保つこと)。

参考処方:清瘟敗毒飲(せいうんはいどくいん)の加減。生石膏、黄芩、生地、レンギョウ、紫草、梔子(クチナシ)、青蒿、丹皮、水牛角、土茯苓(サンキライ(山帰来):中国産ユリ科シオデ属植物。またその根茎。薬用する)、甘草等。

(3) 瘀毒入血証(多くは中毒期に見られる)

臨床症状:引かない高熱、上腹部痛、黄疸の悪化、躁擾不安或いは覚めぬ昏睡が見られることもあり、肌肤瘀斑(「肌肤」は筋肉と皮膚、「瘀斑」はまだらな鬱血かと推量)、吐血や鼻血、血便或いはその他の出血証が見られることがある、乏尿、舌暗紅、苔薄或いは膩、少律、脈細数(高心拍数)。

治療方法:涼血止血、解毒化瘀。

参考処方:犀角地黄湯(サイの角と地黄(じおう)で作られる)の加減。水牛角、山梔子(クチナシ)、生地黄、赤芍(せきしゃく:キンポウゲ科のシャクヤクの根。産後の瘀血(おけつ)などの痛みに用いる)、丹皮(〔中薬〕牡丹皮(ぼたんぴ)。ボタンの根の皮。血のめぐりをよくするのに用いられる)、大小薊(アザミ)白茅根(チガヤの根)、紫珠草(ムラサキシキブ)、側柏炭(コノテガシワ:乾燥させた葉は“側柏葉 *cèbǎiyè*”(側柏葉/そくはくよう)と呼ばれ、漢方薬として鎮痛や止血に用いられる。)、地榆(ちゆう:ワレモコウの根と根茎で、止血剤に用いられる)、槐花(エンジュの花)、仙鶴草(せんかくそう:キンミズヒキの全草を乾燥したもの。止血剤に用いられる)等。

(4) 陽気暴脱証(多くはショック期に見られる)

臨床症状:身熱驟降、顔面蒼白、気短息微、大汗不止(大汗が止まらない)、四肢湿冷、煩躁不安(気持ちがいらだって落ち着かない)或いは神昏譫語(昏睡し譫言(うわごと)を言う)、肌肤瘀斑(「肌肤」は筋肉と皮膚、「瘀斑」はまだらな鬱血かと推量)或いは各種の出血。舌質淡紅、脈微欲絶。

治療方法:回陽救逆〔カイヨウキュウギャク〕、益気固脱(エッキコダツ)。

参考処方:生脈散と四逆湯を加減。紅参(他のものと煎じる)、麦冬(麦門冬:ばくもんとう。ジャノヒゲの塊根。去痰・鎮咳・利尿剤に用いられる)、五味子(ごみし:チョウセンゴミシの果実。咳・喘息・渴き・盗汗・遺精・下痢などに用いられる)、熟附子(「附子」はトリカブトの側根)、干姜(乾燥させた生姜)、肉桂(につけい:ニッケイの幹皮と枝皮。冷え・脈の衰弱などに用いられる。樹皮をとくに“桂皮 *guìpí*”という)等。

(5) 余邪未浄証(多くは快復期に見られる)

臨床症状:倦怠無力、納可、思飲(水を欲する)、黄尿が徐々に軽くなる。舌淡、苔厚少律或いは少苔、脈細や数。

治療方法:清利余熱、益気養陰

参考処方:茵陳五苓散(インチンゴレイサン:吐き気やじん麻疹などに用いる漢方薬)の加減。茵陳(カワラヨモギまたその近縁種:水辺の砂地などに野生し、茎葉を陰干しにして薬用、黄疸の特効薬となる)や茯苓(ぶくりょう:サルノコシカケの菌核で、利尿剤に用いられる)、沢瀉(たくしゃ:サジオモダカの塊茎。利尿剤に用いられる)、白朮(びやくじゅつ:オオバナオケラの根茎で健胃剤となる)、石斛(セッコク。茎は漢方薬として解熱・健胃・強壯剤に用いられる)、麦冬(麦門冬:ばくもんとう。ジャノヒゲの塊根。去痰・鎮咳・利尿剤に用いられる)等。

2. 症状により中成医薬或いは静脈注射で中薬を入れるかを選択する。

清熱解毒や涼血化瘀、益気固脱、醒腦開竅(せいのうかいきょう)類の製剤を選択できる。

八、退院基準

入院患者の回復状況を総合的に評価して退院時期を決定する。退院時期は以下の条件に合致させることを提案する。

1. 体温が正常であること、臨床症状が緩解していること。
2. 血液核酸の検査で、2回連続で陰性となること（感覚は24時間以上開けること）；核酸の検査をできる条件が整っていない場合には、病気が10日以上経過していること。

九、予防

(一) 感染源の制御

疑似患者や臨床診断及び確診された患者に対しては有効な防蚊対策をして隔離措置とする。黄熱流行地域から着た人に対し衛生検疫検査を実施する。

(二) 感染経路の切断

防蚊、蚊の撲滅が本感染症の重要な予防管理措置となる

(三) 感染しやすい人々の保護

黄熱流行地域に出かける人は、少なくとも出国10日前までに黄熱ワクチンを接種し、個人の防蚊対策を採ること。

<http://www.nhfpc.gov.cn/yzygj/s3593g/201604/9940aa0e0bee4e5eaac03a21d18e7e9.shtml>

..... 以下は中国語原文

国家卫生计生委办公厅关于印发黄热病诊疗方案（2016年版）的通知

卫生计生委医政医管局 www.nhfpc.gov.cn 2016-04-05 来源：

中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会

国卫办医函〔2016〕323号

各省、自治区、直辖市卫生计生委，新疆生产建设兵团卫生局：

黄热病主要在中南美洲和非洲的热带地区流行。我国于2016年3月12日确诊首例输入性黄热病病例，截至3月24日共发现6例输入性病例，均来自安哥拉。为做好黄热病医疗救治相关工作，我委组织专家在借鉴世界卫生组织有关指南和总结国内有关病例救治经验的基础上，对黄热病诊疗方案进行修订完善，形成《黄热病诊疗方案（2016年版）》（可从国家卫生计生委网站下载）。现印发给你们，请参照执行。

各地卫生计生行政部门特别是与疫情发生地有人员往来的口岸地区卫生计生部门，要继续做好相关防控和医疗救治准备工作，保持与口岸卫生检疫、交通等部门的沟通与联动，保证各项防控措施落实到位。要加强病例管理，做到早发现、早诊断、早治疗，按照诊疗方案有关要求为患者提供规范的诊疗服务，做好病例防蚊隔离工作。加强医务人员培训，提高黄热病早期识别和诊疗能力。有疾病传播蚊媒分布的省份要加强环境卫生整治，根据蚊媒监测情况及时、有效开展灭蚊工作，降低蚊媒疾病传播风险。

联系人：医政医管局资源处 罗庆华、李亚、胡瑞荣

联系电话：010-68791875、68791885、68791887

传真：010-69792963

电子邮箱：bmaylzy@163.com

国家卫生计生委办公厅

2016年3月30日

黄热病诊疗方案 (2016年版)

黄热病 (Yellow fever) 是一种由黄热病毒引起,经蚊叮咬传播的急性传染病。临床表现主要为发热、黄疸、出血等。主要在中南美洲和非洲的热带地区流行。世界卫生组织估计,2013年非洲因黄热病造成的严重病例为8.4万-17万例,其中死亡2.9万-6万例。安哥拉于2015年12月5日确诊首例病例,至2016年3月20日共报告疑似病例1132例,确诊375例,死亡168例。我国于2016年3月12日确诊首例输入性黄热病病例,截至2016年3月24日共发现6例输入性病例,均来自于安哥拉。

一、病原学

黄热病毒 (Yellow fever virus) 为单股正链 RNA 病毒,属于黄病毒科 (Flaviviridae) 黄病毒属 (Flavivirus)。

病毒颗粒呈球形,直径40-60 nm,外有脂质包膜,表面有棘突,基因组长度约为11kb。

黄热病毒只有一个血清型,根据 prM、E 和 3'-UTR 核苷酸序列的差异分为多个基因型。

黄热病毒抵抗力弱，不耐酸、不耐热。60℃30 分钟可灭活，70%乙醇、0.5%次氯酸钠、脂溶剂、过氧乙酸等消毒剂及紫外线照射均可灭活。

黄热病毒可与黄病毒科其他成员如登革病毒、西尼罗病毒、圣路易脑炎病毒、寨卡病毒等产生交叉血清学反应。

二、发病机制与病理改变。

(一) 发病机制。

黄热病的发病机制尚不明确。病毒可在叮咬部位复制，通过淋巴和血液扩散至其他器官和组织，并在其中不断繁殖，然后释放入血，引起病毒血症，主要侵入肝脏、脾脏、心脏、骨髓和横纹肌等。

靶器官损害可能为病毒直接作用所致。肝脏是主要靶器官，患者由于肝脏受损而出现血清转氨酶、胆红素升高和凝血酶原时间延长等，同时可见肾脏、心脏等受累。肝脏和脾脏的巨噬细胞产生的 TNF 等细胞因子、氧自由基堆积、内皮细胞损伤、微血栓形成和弥漫性血管内凝血 (DIC)，是多脏器损害和休克的可能原因。出血可能是由于血小板减少、维生素 K-依赖的凝血因子在肝脏合成减少和弥漫性血管内凝血 (DIC) 等原因引发。

(二) 病理改变。

本病可引起广泛组织病变，其中肝脏病理变化具有诊断特异性。

肝脏可肿大，肝小叶中央实质细胞坏死，肝细胞浑浊肿胀，胞核变大，呈多发性微小性空泡性脂肪改变，凝固性坏死及嗜酸透明变性，严重时可发生整个肝小叶坏死，但无明显的炎症反应和纤维组织增生，网状结构塌陷少见。

肾脏肿大，肾小管急性坏死（多见于近曲小管），肾小管上皮脂肪变性，脱落或坏死，管腔内充满颗粒样碎屑。

肾小球也有破坏，特殊染色发现基底膜 Schiff 染色阳性，在肾小球囊腔和近曲小管腔内有蛋白样物质沉积。

心肌呈脂肪变性，浊样肿胀和退行性变。

脾充血，脾脏及淋巴结中淋巴细胞明显减少，代之以大单核细胞和组织细胞。

脑组织可有小的出血灶及水肿，而无明显的炎症细胞浸润。

此外，尚可见皮肤、胃肠黏膜出血，胸腹腔少量积液。

三、流行病学。

(一) 传染源。

按照传播方式，黄热病主要分为城市型和丛林型。城市型的主要传染源为患者和隐性感染者，特别是发病 5 日以内的患者，以“人-埃及伊蚊-人”的方式循环。丛林型的主要传染源为猴及其他非人灵长类动物，以“猴-非洲伊蚊或趋血蚊属等-猴”的方式循环，人因进入丛林被蚊叮咬而感染。

蚊叮咬感染病毒的人或非人灵长动物后，经 8-12 天可具传染性。受感染的蚊可终生携带病毒，并可经卵传代。

(二) 传播途径。

主要经蚊叮咬传播。城市型黄热病传播媒介主要是埃及伊蚊。丛林型的媒介蚊种比较复杂，包括非洲伊蚊、辛普森伊蚊，趋血蚊属、煞蚊属等。

(三) 人群易感性。

人对黄热病毒普遍易感。感染或接种疫苗可获得持久免疫力。

(四) 流行特征。

1. 地区分布：主要流行于非洲和中南美洲的热带地区。

2. 季节分布：在流行地区全年均可发病，蚊媒活跃季节高发。

四、临床表现

潜伏期通常为 3-6 天，也可长达 10 天。

人感染黄热病毒后大多数无症状或轻症感染。典型病例临床过程可分为以下 4 期。

(一) 感染期。

此期为病毒血症期，持续 3-5 天。

急性起病，寒战、发热（可达 39℃-41℃），全身不适，头痛、畏光、腰骶部和下肢疼痛（特别是膝关节）、肌痛、厌食、恶心、呕吐、烦躁、易怒、头晕等，但症状无特异性。

体格检查可有相对缓脉，皮肤、结膜和牙龈充血，特征性舌苔改变（舌边尖红伴白苔），肝大和上腹压痛。

(二) 缓解期。

发病 3-5 天后，患者进入缓解期，体温下降，症状减轻。大多数患者开始恢复，但约 15% 的患者在 48 小时之内病情再次加重，进入第三期（中毒期）。

(三) 中毒期（肝肾损害期）。

此期特点是病情再次加重，出现多器官功能损伤表现，常累及肝脏、肾脏和血液系统等。临床表现为体温再次升高，黄疸逐渐加重，频繁呕吐，上腹痛，可出现多部位出血，如皮肤瘀点、瘀斑、鼻衄、黏膜出血，甚至腔道大出血、休克。肾功能异常，蛋白尿、血尿，尿量减少，甚至无尿。心电图可见 ST-T 异常，少数可出现急性心脏增大。神经系统表现为躁动、谵妄、昏迷，脑脊液检查压力明显增高，蛋白升高但白细胞升高不明显。进入中毒期的患者约有 50% 死亡。

（四）恢复期。

恢复期可持续 2-4 周。体温下降至正常，症状逐步消失，器官功能逐步恢复正常。但疲乏症状可持续数周。黄疸和转氨酶升高可持续数月。有报道患者可在恢复期死亡，多死于心律失常。

五、实验室检查

（一）一般检查。

血常规：外周血白细胞减少，中性粒细胞比例降低，血小板下降。

尿常规：蛋白尿，并有颗粒管型及红细胞。

粪便检查：大便隐血试验可阳性。

生化检查：血清转氨酶升高早于胆红素，门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高程度高于丙氨酸转移酶（ALT），可达 20000 U/L 以上。血清胆红素也可明显升高，可达 255-340 $\mu\text{mol/L}$ 。还可见血氨升高、血糖降低等。

凝血功能检查：凝血酶原时间延长、凝血酶原活动度下降、凝血因子（II、V、VII、IX 和 X）下降。部分病例出现弥漫性血管内凝血（DIC）相应凝血功能异常。

肾功能检查：血肌酐水平升高。

心肌损伤标志物检查：心肌损害时血肌钙蛋白明显升高。

其他生化检查：肌红蛋白、血淀粉酶、脂肪酶、尿淀粉酶也可明显升高。

（二）血清学检查。

1. 血清特异性 IgM 抗体：采用 ELISA、免疫荧光等方法检测，捕获法检测 IgM 抗体的结果较为可靠。一般发病后第 5-7 天可检出 IgM 抗体，可持续数年。

2. 血清特异性 IgG 抗体：采用 ELISA、免疫荧光抗体测定（IFA）、免疫层析等方法检测。

黄热病毒抗体与其他黄病毒属的登革病毒、寨卡病毒和西尼罗病毒抗体等有较强的交叉反应，易于产生假阳性，在诊断时应注意鉴别。

（三）病原学检查。

1. 核酸检测：应用 RT-PCR 等核酸扩增技术检测血液、尿液及其他体液标本黄热病毒 RNA，可用于疾病早期诊断。

2. 病毒分离：发病后 5 天内患者血液或死亡病例的组织标本可用于病毒分离。可用新生乳鼠脑内接种或 Vero 细胞和 C6/36 细胞等敏感细胞，在 BSL-3 实验室培养分离病毒。

3. 抗原检测：使用免疫组化方法检测组织标本中的病毒抗原；采用 ELISA 方法检测血液等标本中的病毒抗原。

六、诊断及鉴别诊断

（一）诊断依据。

根据流行病学史、临床表现和相关实验室检查综合判断。

（二）病例定义。

1. 疑似病例：符合流行病学史且有相应临床表现。

（1）流行病学史：发病前 14 天内有在黄热病流行地区居住或旅行史。

（2）临床表现：难以用其他原因解释的发热、黄疸、肝肾功能损害或出血等。

2. 临床诊断病例：疑似病例且黄热病毒 IgM 抗体检测阳性。

3. 确诊病例：疑似病例或临床诊断病例经实验室检测符合下列情形之一者：

（1）黄热病毒核酸检测阳性。

（2）分离出黄热病毒。

（3）恢复期血清黄热病毒抗体滴度较急性期呈 4 倍及以上升高，同时排除登革热、寨卡病毒等其它常见黄病毒感染。

（三）鉴别诊断。

早期或轻型病例应与流行性感冒、伤寒、斑疹伤寒和拉沙热等鉴别；发热伴有黄疸者应与各种原因引起的肝损害、钩端螺旋体病等鉴别；发热伴出血和肾综合征出血热及其他病毒性出血热、登革热、蜱传回归热、恶性疟疾等鉴别。

本病可与疟疾、登革热同时发生。

七、治疗

本病无特效抗病毒药物治疗，主要为对症支持治疗。

（一）一般治疗。

急性期病人应卧床休息，采取有效防蚊隔离措施。密切观察病情变化，监测生命体征。有频繁呕吐、消化道出血时应禁食、静脉补液，维持水、电解质及酸碱平衡。

（二）对症和支持治疗。

高热时予物理降温，必要时予小剂量解热止痛剂，如对乙酰氨基酚，成人用法为 250-500mg/次、每日 3-4 次，儿童用法为 10-15mg/kg/次，可间隔 4-6 小时 1 次，24 小时内不超过 4 次。禁用阿司匹林。

肝功能损害时，予保肝、降酶、退黄治疗，补充维生素 K 促进凝血因子合成，严重出血时补充凝血因子、血小板、新鲜血浆等，必要时输注红细胞。

急性肾损伤时，必要时可予肾脏替代治疗。

上消化道出血时可予质子泵抑制剂、凝血酶等治疗。

出现脑水肿时，予渗透性利尿剂（3%高渗盐水或者 20%甘露醇）脱水治疗。

（三）中医治疗。

1. 辨证选择口服中药汤剂。

（1）湿热郁阻证（多见于感染期）

临床表现：发热、恶寒，头、身痛，骨节疼痛，羞明，厌食、呕、恶，烦躁、易怒，尿黄等。舌边尖红，苔白、厚腻，脉濡缓或浮数。

治法：清热化湿，透表解肌。

参考方药：甘露消毒丹合柴葛解肌汤加减。茵陈、黄芩、葛根、金银花、连翘、柴胡、苏梗、藿香、滑石、甘草等。

（2）毒扰气营证（多见于中毒早期）

临床表现：再次壮热，汗出热不解，神昏、谵语。眼黄，尿黄、短赤。皮肤斑、疹，烦渴，呕吐、上腹痛。舌红、苔白或黄，脉濡或数。

治法：清气凉营，泻火解毒。

参考方药：清瘟败毒饮加减。生石膏、黄芩、生地、连翘、紫草、栀子、青蒿、丹皮、水牛角、土茯苓、甘草等。

（3）瘀毒入血证（多见于中毒期）

临床表现：壮热不解，上腹痛，黄疸加深，可见躁扰不安或神昏不醒，肌肤瘀斑，吐血、衄血、便血或并见其他出血证，少尿，舌暗红，苔薄或腻，少津，脉细数。

治法：凉血止血，解毒化瘀。

参考药物：犀角地黄汤加减。水牛角、山栀子、生地黄、赤芍、丹皮、大小蓟、白茅根、紫珠草、侧柏炭、地榆、槐花、仙鹤草等。

（4）阳气暴脱证（多见于休克）

临床表现：身热骤降，面色苍白，气短息微，大汗不止，四肢湿冷，烦躁不安或神昏谵语，肌肤斑疹或见各种出血。舌质淡红，脉微欲绝。

治法：回阳救逆，益气固脱。

参考方药：生脉散合四逆汤加减。红参（另煎兑入）、麦冬、五味子、熟附子、干姜、肉桂等。

（5）余邪未净证（恢复期）

临床表现：倦怠无力，纳可，思饮，尿黄渐轻。舌淡、苔厚少津或少苔，脉细、数。

治法：清利余热，益气养阴。

参考方药：茵陈五苓散加减。茵陈、茯苓、泽泻、白术、石斛、麦冬等。

2. 辨证选择中成药或静脉滴注中药注射液。

可选择清热解毒、凉血化瘀、益气固脱、醒脑开窍类制剂。

八、出院标准

综合评价住院患者病情转归情况以决定出院时间。建议出院时应符合以下条件：

1. 体温正常，临床症状缓解。
2. 血液核酸连续检测 2 次阴性（间隔 24 小时以上）；不具备核酸检测条件者，病程不少于 10 天。

九、预防

（一）控制传染源。

对疑似、临床诊断和确诊病例应采取有效防蚊隔离措施。对来自黄热病疫区人员实施卫生检疫。

（二）切断传播途径。

防蚊灭蚊是本病的重要防控措施。

（三）保护易感人群。

前往黄热病流行区人员应在出发前至少 10 天接种黄热病疫苗，同时采取个人防蚊措施。