

猴疱疹病毒(Cercopithecine herpesvirus 1)感染症

猴疱疹病毒(Cercopithecine herpesvirus 1)感染症

王登鶴¹ 陳淑廷¹ 王震宇² 顏慕庸³

台北市立聯合醫院忠孝院區 ¹感染科 ²內科 ³仁愛院區感染科

前 言

今年初，行政院農委會家畜衛生試驗研究所針對南投縣府野生動物暫時收容所之台灣獼猴篩檢出有感染猴 B 病毒，由於人類若被感染猴 B 病毒猴咬傷、抓傷，則會引發猴 B 病毒感染產生麻痺及有腦神經症狀出現，人類感染此症若無及早診斷及治療，死亡率高達七成以上，然台灣目前尚未有此病例報告，國內鮮有醫師對此病有所了解，故在此對此病做一詳細介紹，以提醒民眾及醫師對此病有所認識。

致病源

猴疱疹病毒 Herpes B virus, herpesvirus simiae, herpes simiae, monkey B virus 由於其名稱繁多，於是由國際病毒名稱委員會(International Committee on Taxonomy of Viruses)定名為 Cercopithecine herpes-virus 1(CHV-1)，Cercopithecine 中文的意思是有尾的，pithecine 則是猴的意思。又名 B 病毒(B virus)。其隸屬於疱疹病毒科， α 疱疹病毒亞科，單純病毒屬，其所造成的疾病主要是獼猴的一種動物性疾病。但其若感染非其自然宿主的靈長類包括人類，則經常造成致命性的中樞神經系統感染。致病病毒帶有 envelope，大小約為 160-180nm，相近於人類 herpes simplex virus (HSV)，是種 double-stranded DNA，分子量約為 107 megadaltons (約為 162 kilobase pairs)[1]，病毒在 pH 7.2，4°C 的情形下可存活 8 週，然在 40°C 的情形下則不到 2 週即喪失活性。病毒 envelope 上的 glycoproteins B 和 D 與人類 herpes simplex virus type 1 和 2 有交叉反

應[2]，Bvirus 胺基酸序列 79%也和人類疱疹病毒雷同[3]，猴疱疹病毒對人類、其他靈長類、小的哺乳動物和許多鳥類的細胞都會產生溶解效應。此病首先由 Gay 和 Holden 描述一位 29 歲的實驗室工作者("W.B.") 在 1932 年，被一隻外表正常的恆河猴咬傷手之後產生的致死性的腦炎及 transverse myelitis 而命名為 W 病毒(取病人第一字縮寫)[4]。而 2 年後 Sabin 和 Wright 兩位學者對此病毒詳加研究並作了許多兔子、恆河猴、狗、鼠及天竺鼠的相關試驗，顯示出此病毒表現雖近似 HSV，但確是不同的病毒。並定名為 B 病毒(取病人第二字縮寫)[4]，此為 B 病毒名稱的來源，此後 B 病毒之稱便廣泛使用。

自然宿主

CHV-1 可感染許多哺乳動物和鳥類，包括新世界(如西方國家)猴子、舊世界(如亞東國家)猴子及人類。

大多數受感染的獼猴是沒症狀的。即使有症狀也很像人類 herpes 感染。其舌背、唇、口腔、皮膚上長水泡，水泡破了後會產生痂，偶而產生續發細菌感染，病灶大多在 2 週內癒合。嚴重病例也可在食道、胃、肝、脾、腎上腺產生潰瘍，或產生不同程度的結膜炎。

獼猴科超過 16 種猴(包括恆河猴 rhesus、長尾獼猴 cynomolgus、綺帽獼猴 bonnet、日本獼猴及台灣獼猴等)都是此病毒的自然宿主[1]，且幾乎都生長在亞洲。不管是野生或是被監禁的獼猴都有高病毒感染率，但大

多本身並不發病，病毒潛伏在三叉神經節或腰薦感覺神經節，在壓力下活化釋出病毒。野生或半自由的獼猴帶 CHV-1 抗體的比率約為 70%。而人工養殖的獼猴帶 CHV-1 抗體的比率甚至可高達 100%[1,5]。獼猴病毒感染率會隨年齡增加而增加。在南美洲的聖地牙哥一處小島所做的統計，一歲的獼猴帶 CHV-1 抗體的比率為 50%，到了成年帶 CHV-1 抗體的比率為 100%，另外 Engel GA 等人所做的統計也有類似的情形[6]，在幼猴帶 CHV-1 抗體的比率為 25%，到了成猴帶 CHV-1 抗體的比率也高達 100%。猿類彼此間可經由口腔、眼睛或傷口的皮膚或性行為傳播[1]。即便是無症狀的猿猴在壓力下也可釋出病毒。母猿餵乳時也可傳染給小猿。

流行病學

全世界已超過 45 例人類感染的病例，2/3 集中在美國，其他分佈在英國及加拿大[1]。事實上，可能仍有許多病例未被發現，因為帶 CHV-1 獼猴的生長地主要在亞洲，但甚少有亞洲的病例報告，可能是診斷設備不足而未診斷出來。歐美罹患者大部分是研究人員或飼養猴子的相關人員。感染途徑主要是被猴子咬傷或抓傷造成，少數是被接觸過猴子的針扎傷及被帶有病毒的培養瓶玻璃割傷。但也有一例人傳人的報告乃因為皮膚炎的手接觸病患帶水泡的皮膚被感染，還有一例是搬運猿籠時被帶有猿體液的籠子刮傷而發病，及一例是清洗猴子頭蓋骨時被傳染到。既然大多數獼猴都帶有 CHV-1，而猿猴又常和人類有接觸，另人驚訝的是為何沒有如此多的病例報告，這主要是只有約 0-2%的猿猴是無論何時都在排放病毒，大多數猿猴的病毒如同人體疱疹病毒一樣潛伏著，只在巨大壓力下或免疫力變差下才會活化，其次是許多地區檢驗設備不足，導致通報與確定的病例遠比實際為少，最後是被帶有 CHV-1 的體液接觸後，不是一定就會感染發病。人類在不小心接觸到猿猴體液時，被真的帶有 CHV-1 的體液接觸到的機率在二歲半以下的幼猴是 $[25\% \text{《幼猴抗體率》} \times 2\% \text{《猿猴排放病毒率》}]$ ，而若接觸到的是二歲半以上的成猴則機率是 $[100\% \text{《成猴抗體率》} \times 2\% \text{《猿猴排放病毒率》}]$ ，而被 CHV-1 的體液接觸後，有多少比例會罹病，目前雖未有這方面的報告，不過在一個研究報告中，有 321 名員工的靈長類研究中心，有 166 個人曾被猿猴抓或咬過，但沒有一個人罹病，且 ELISA 及 Western blot 也都顯示沒有人血清學陽性，顯示出即是被帶有 CHV-1 的體液接觸後，罹病機率應該不大。

疾病臨床過程

人體一旦受感染，很少是自限性的，幾乎都是致病性及致死性。死亡率高達 70%，類似未治療的人類 HSV 腦炎，不同的是 HSV 腦炎主要侵犯 temporal lobe，而此 CHV-1 則是整個大腦多處性發炎。也像人類 HSV 腦炎一樣，即使幸運存活，也會有神經學後遺症。一旦不小心暴露後，病人及傷口都需小心觀察。一般來說，潛伏期約為 2-30 天(常 2-10 天，也有超過十年的)[1,7]，一旦發病，症狀常在 10 天內快速進展。典型的臨床症狀是在暴露後約 2 天在傷口部位出現癢、痛、水泡，而後形成潰瘍，局部淋巴結腫脹。此後約 10-20 天出現高燒、頭痛、惡寒以及肌肉痛、昏眩、暴露處感覺異常、腹痛等。末期接著出現頭痛、意識改變、結膜炎、視網膜炎、腦膜炎症狀、腦幹症狀(如複視、構音困難、吞嚥困難)、小腦症狀(如步態不穩、腦神經麻痺)，及腦炎症狀(如痙攣、半身不遂、自下半身往上發生進行性麻痺、截癱)，而後死亡。僥倖存活者常會留下嚴重神經系統性疾病後遺症。

臨床診斷

一、病毒培養：

麻醉猿猴，再取其頰黏膜、結膜、泌尿生殖道處檢體接種在 Vero 或 Hela 細胞培養病毒，同時取病人咽喉拭子、腦脊髓液、咬傷部位或抓傷部位檢體也接種在 Vero 或 Hela 細胞，而後逐日觀察是否出現細胞病變及包涵體並用抗體確認。此項工作包括病毒培養必須在 P4 高安全性實驗室內進行。

二、檢測病毒基因：

用聚合酶鏈反應(polymerase chain reaction; PCR)法檢測檢體中是否有猴疱疹 CHV-1 基因，但必須做序列分析以區分其他近緣疱疹病毒，這是較快且較準的方法[8]。

三、檢測血中抗體：

可利用酶結合免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA)，西方墨點法檢測血中抗體，在病人暴露後迅速抽取血清，並在 3 週後再抽一次，去測有否抗體陽轉或有 4 倍以上上升。但 CHV-1 與 HSV 及綠猴疱疹病毒(simian agent 8)或狒狒疱疹病毒(Herpesvirus Papio2)具共同抗原性，因此必需加以區分。另外病人如有接受預防性投藥則因抗體出現會延遲，故於 3 個月後再做一次血清學檢查，也可抽取猿猴血清兩次比較，如有明顯上升表示猿猴處於高危險期，反之仍有 2-3%的危險。

自病患的血液或病變部位檢體檢測到病毒(包括病毒基因)或自脊髓液檢測到 CHV-1 之特異性抗體或有 4 倍以上上升，即可確定診斷。

預防及治療

由於目前本病病例多皆出現在研究人員或飼養猴子的相關人員，因此實驗室人員在做研究時應穿著規定的長袖實驗衣、配戴口罩、護目鏡(不建議眼鏡)、面罩、手套以防止被猿猴抓傷或噴濺到。萬一感染的檢體噴濺到桌面，處理上首先是先等一會等空氣中的飛沫沈降後再用紙巾覆蓋在暴露地點，之後再施予消毒劑如 1%漂白水於其上，最重要的是由污染區外緣往內清理消毒，作用時間最少需 30 分鐘。而所有實驗後欲丟棄的廢物也需經過消毒後才可移出實驗室。

在治療上，首先是立刻用力清洗暴露的傷口至少 15 分鐘，因為病毒在 5 分鐘之內即可能進入人體，如果是眼睛可用無菌水或自來水沖洗，其他傷口則可用消毒劑(如優碘或 chlorhexidine)。緊接著使用抗病毒藥物，使用抗病毒藥物治療發病的病人是確定需要的，但用來預防感染則尚有疑問，除非能在暴露的 5 天之內授予[9]。專家建議如果傷口很深或該猿猴有發病或猿猴培養出病毒，則原則上是要授予抗病毒藥物預防感染。另外有專家建議可開刀切開針刺傷以減少暴露及增加消毒劑作用，不過除非手術能在幾分鐘內執行，否則不建議，且手術也可能造成續發性感染及影響傷口癒合。

抗病毒藥物的使用在動物實驗上是有效，但使用在人體仍有不少失敗的案例，acyclovir 是種合成的鳥糞嘌呤核苷酸類似物。對各種 herpes viruses 都有效，包括猴疱疹 CHV-1。有口服及針劑二種劑型，對病毒的 thymidine-kinase 有高親合力並可抑制 HSV 的 polymerase 比人體的 α -DNA polymerase 強 30-50 倍。成人劑量為每 8 小時 10-15 mg/kg po/iv drip，小兒劑量仍未建立。如合併使用 probenecid 或 zidovudine 會延長 acyclovir 的半衰期及中樞神經系統毒性如嗜睡、躁動、肌肉強直、痙攣等。此藥懷孕危險等級為 B，另外要注意的是當高劑量靜脈注射時易造成尿液結晶，而引起可逆性腎功能異常，故高劑量靜脈注射時宜緩慢注射並充

足給予水分。另一抗病毒藥物 valacyclovir 為 acyclovir L-valyl ester 的氫鹽。口服後迅速轉化為 acyclovir。成人劑量為 1,000 mg 口服一天三次。小兒劑量仍未建立，如合併使用 probenecid 或 zidovudine 或 cimetidine 會延長此藥的半衰期及中樞神經系統毒性。此藥懷孕危險等級亦為 B，腎衰竭者需小心使用，另此藥也有導致 hemolytic uremic syndrome 的可能[9]。

直到目前為止，CHV-1 感染尚無有效的疫苗可使用，因此預防是對抗 CHV-1 感染最重要的方法，應慎防被猴子咬傷、抓傷。也應小心處理猴子排泄物、活體材料，移動猴囚籠也要特別小心避免被猴子分泌物噴濺到或刮傷。另外可能經由人傳人，因此接觸病患時應帶手套、護目鏡及口罩。本病尚無有效疫苗，且死亡率高達 70%[7]。若有意外事故發生時應盡速清洗傷口至少 15 分鐘並迅速找專家就醫，以減輕病情的嚴重度。

結 語

台灣地區目前雖未發現過此種感染症，但台灣獼猴被檢出有 CHV-1，且報紙不乏刊載台灣獼猴抓傷人事件，或經常有消防隊被拜託捕捉獼猴事情。表示此病的確有可能會在台灣發生，基於此病高死亡率，醫師一定要能迅速想到此病並會診感染專科，及早治療才有較佳預後，民眾也應被教導不可與獼猴玩耍，避免被抓傷，一旦被抓傷應迅速以清水或消毒水沖洗至少 15 分鐘，並迅速找專家就醫。

參考文獻

1. Weigler BJ: Biology of B virus in macaque and human hosts: a review. *Clin Infect Dis* 1992; 14:555-67.
2. Takashima Y, Otsuka H: Pathogenesis of animal herpesviruses to human. *Nippon Rinsho* 2000; 58:957-61.
3. Huff JL, Barry PA: B-virus (Cercopithecine herpesvirus 1) infection in humans and macaques: potential for zoonotic disease. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:246-50.
4. Gay FP, Holden M: The herpes encephalitis problem, II. *J Infect Dis* 1933; 53:287-303.
5. Jensen K, Alvarado-Ramy F, Gonzalez-Martinez J, et al: B-virus and free-ranging macaques, Puerto Rico. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:494-6.
6. Engel GA, Jones-Engel L, Schillaci MA, et al: Human exposure to herpesvirus B-seropositive macaques, Bali, Indonesia. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:789-95.
7. Holmes GP, Chapman LE, Stewart JA, et al: Guidelines for the prevention and treatment of B-virus infections in exposed persons. The B virus Working Group. *Clin Infect Dis* 1995; 20:421-39.
8. Perelygina L, Patrusheva I, Manes N, et al: Quantitative real-time PCR for detection of monkey B virus (Cercopithecine herpesvirus 1) in clinical samples. *J Virol Methods* 2003; 109:245-51.

9. Cohen JI, Davenport DS, Stewart JA, et al: Recommendations for prevention of and therapy for exposure to B virus (Cercopithecine herpesvirus 1). *Clin Infect Dis* 2002;35:1191-203.