

馬來西亞流行的 致命性新病毒腦炎

許清曉

省立花蓮醫院

1998 秋到 1999 年春約半年間，馬來西亞發生了從未見到的由豬隻傳染的致命性新病毒腦炎大流行，引起全世界、尤其是亞洲各國衛生單位的注意，紛紛派員考察、瞭解、並研討預防措施。

疫情經過

1998 年秋始，馬來西亞首都吉隆坡北部 Ipoh 市附近養豬場人員陸續因病毒性腦炎死亡。根據台灣大學獸醫系朱瑞明教授三月中旬應馬來西亞禽畜聯合總會邀請前往調查時會中所聽寫之記錄，每週死亡人數（大約）依次為：1，1，4，1，1，2，1，5，10，1(1999 年)，1，3，1，2，4，16，9 等。後來發生在吉隆坡南部 Sembilan 省、Bukit Pelandok，更在第三地區 Sikamat 發生。Ipoh 附近養豬農已棄豬逃亡，而無新病例。〔第四地區，最南部的 Seelong 有豬被發現有抗體（？）〕死亡人數三月下旬以來達每天一、兩名，四月初更增加到三至五名，四月底則因撤離疫區政策而無新病例。衛生當局起初以為是以豬為貯主的日本腦炎 (Japanese encephalitis, JE)。是以斑蚊為傳染媒介的一種 flavivirus 感染。每 300 ~

1,000 名受感染者中只一人發病，病患主要是小孩，約 1/2 死亡，存活者中約 1/2 有後遺症，帶病毒之豬隻不會死亡但會有死胎、流產，十二月開始在疫區四周兩公里範圍內噴灑殺蚊劑 (fogging)，並對其中居民施打 JE 疫苗。

但流行並未減緩，並有數點不能以 JE 說明之現象：病患幾乎都是成人，受感染之豬有死亡者，並且有些腦炎患者血清檢驗顯示已對 JE 有免疫。三月初馬來西亞大學之病毒學家 Dr. Chua，在 Nipah 地區從病人脊髓液分離出一種病毒，送往美國 CDC 查驗結果證明有和 Hendra virus 類似的病毒，正式命名為 Nipah virus(原暫稱 Hendra-like virus，馬來西亞華人報紙譯名力百病毒)。衛生部馬上要求疫區養豬農撤離養豬場。治療上，三月下旬開始使用 ribavirin, iv，共給七天。三月二十五日已有 182 例 viral encephalitis(42 例證實有 JE)，其中 63 例(有 18 例 JE)已死亡。78 名仍然住院。到四月五日住院病人數為 221 人，84 人死亡；212 病人中 170 得 Nipah virus 感染。四月底已無新住院病人，最後統計共有 257 人感染入院，100 人死亡，186 人已證實同時或

分別有 JE 及 Nipah virus 感染。

Hendra Virus

此病毒首先發生於 1994 年澳洲之 Hendra 市。當時約有 20 匹馬及兩個馴馬師受感染，12 匹馬及一人死亡。1995 年在另一市有一人受感染。1999 年仍有馬匹受感染。罹病的馬會發生肺炎症狀，罹病的三人中有兩人死亡，一人因肺炎致死，一人於 13 個月後因腦炎而死亡，另一存活者僅有流行性感冒似的症狀。病毒是大型 (38 ~ 600 nm) 單股 RNA 病毒，屬 Paramyxoviridae (副黏液病毒科) 下獨立的新屬別。它有 18,234 bp，可製造數種蛋白質，電子顯微鏡下可看到外套 (envelope) 上特有的雙鬚 (double-fringed) 突出物。它會侵犯血管內皮細胞形成融合細胞 (syncytial cell formation)，因為有外套而易被肥皂、清潔劑、消毒劑殺死，在環境中活不久。澳洲專家對污染組織用高壓消毒 (autoclave)、廁所用 Iysol、房間則用 formaldehyde 燻煙消毒。其貯主為 flying fox (fruit bat，狐蝠)，生存於胎盤 (placenta) 及胎兒 (fetus) 中，它不使動物生病、其尿液中也無病毒，可感染貓、天竺鼠、兔、蝙蝠等，但狗、小白鼠、老鼠、及雞則不受感染，包括豬的其他農場動物亦無感染或流行現象。如此使得動物感染之途徑不明，已知不是經空氣傳染 (air-borne infection)。其診斷的依據視動物是否有發燒、呼吸困難、行為異常、四肢不協調的情況，但仍以病毒分離最為可靠。病毒分離須要在

biosafety level 4 containment 之設備內執行。用 Vero cell 細胞培養基培養三天就可長出病毒，出現融合細胞。如五天作次培養 (subculture) 兩次皆無病毒生長跡象就是陰性，其他細胞培養基，如 MBDK、BHK、PK13、LLK-MK2、MRC5 上也會生長。馬之唾液、尿液中有病毒，以 immunohistochemistry 及 PCR 可看出腎中有病毒抗原，而導致肺的病變最嚴重。

豬的 Nipah Virus 感染

Nipah 病毒也是 Paramyxovirus 之一，和 Hendra virus 有 16% 的核酸序列差異。約 200 ~ 300 nm 大小，也有外套，可以和 anti-Hendra virus 抗體有交叉反應。豬受 Nipah virus 感染後之潛伏期不明，發病時會發燒、不安、呼吸困難、劇烈咳嗽 (one mile cough syndrome)、最後會口沫含血、肌肉顫抖 (muscle tremor)、僵直性痙攣 (tetanic spasm)、昏迷，可於三天內死亡，死亡率為 5%，平時越健康的豬越容易死亡。解剖發現主要的變化為肺炎，但不如馬之 Hendra virus pneumonia 嚴重；另外淋巴腺會腫大，而腦則正常。

Nipah Virus 感染

因為馬來西亞學術單位仍無正式疫情、病情的調查報告，因此以下訊息來自作者在馬來西亞考察期間各方詢問及其後在網路搜尋所得，因而發現有如下的問題：

A. 臨床資料以豬農發生腦炎死亡者為主

，有偏差。

- B. 原先只能重複檢驗 IgM anti-JEV 來診斷 JE，而 JE 之潛伏期為 4-14 天，而抗體需要七天才會出現，因此有時仍無法確定病人沒有感染 JE；時至四月才有 Nipah virus infection 之檢驗法產生。
- C. 臨場觀察詢問的時間太短，無法取得更多詳情。
- D. 生病或死亡的農場動物到最近才開始有病毒檢驗措施。
- E. 四月以來的消息皆來自網路，而其來源則為記者報導，常缺乏重要技術上的訊息。

一、感染源及其特徵？（動物、植物、環境？）

- 豬已被確認為感染源，因為腦炎都發生在養豬場人員。不碰豬、不吃豬肉的回教徒馬來人都沒發生腦炎。有症狀的豬應該就是感染源，但被感染而無症狀或潛伏期中的豬可能就已具有感染力。
- 農場之貓、狗、老鼠、馬、牛、羊、鵝有死亡之現象。但皆無獸醫診斷。最近已發現兩隻死亡之流浪狗有 Nipah virus 感染，顯然是吃了死豬肉或和病豬接觸而受到感染。問題是這些狗死亡時離疫區有多遠？當時附近約 800 隻流浪狗已被捕殺。

二、傳染途徑？（接觸？飛沫？空氣？昆蟲媒介？物體媒介？）

- 死亡病患六十三名中六十名為養豬場工作者，直接和豬接觸，三名為

運送豬隻貨車的駕駛員，負責關緊門檻、沖洗豬及貨車，可能和豬的體液有間接的接觸。有一位 75 歲養豬場老人，晚間會經過豬欄旁可能有泥濘的通道出去廁所小便，未曾施打 JE 疫苗，得到腦炎，昏迷、插管。另一位 35 歲女性病患住離養豬場 1.5 公里處，丈夫也不是養豬業者，不知是否為 JE。

- 已知醫護人員只戴口罩、一般丟棄式膠乳粒手套 (latex gloves)、穿無袖之塑膠圍裙 (plastic apron)，但迄今尚無人得腦炎。由以上事實可見接觸是傳染途徑，而經空氣及人對人傳染之機率極低。
- 其他動物是否可能再度引起其他地點疾病的流行，或原流行地區疫情的持續，則有待後續的調查。

三、潛伏期？（關係檢疫留置觀察的期間）

- 豬發病到人生病的時間是 7 ~ 14 日。不過豬在潛伏期就可能已有感染性，因此人的潛伏期可能更長。

四、和豬隻接觸者的發病率？

- 一家養豬業者有 14 人養約八千隻豬，其中 4 ~ 5 名負責搬運死豬，業者之哥哥也搬運死豬，僅其得病；其他養豬場有五人工作，其中三人得病死亡；另一人工作之養豬農也病死；夫妻兩人一起工作之養豬場其妻子死亡。就是說不一定每一個和病（？）豬接觸者都會受感染、或發病。

五、臨床症狀？

- 先有兩三天的低燒，然後燒到 40 °C、頭痛、意識混亂、抽搐、昏迷而插入氣管插管、最後休克死亡。這過程非常快速，一般過程可短到 4 ~ 5 天。不一定每一腦炎病患或昏迷的病人都死亡。38 名正在住院的病人中，16 名仍有氣管插管、15 名仍然嗜睡、7 名改善中。
- 因為案例收集的偏差，只知有腦炎之發生。將來應執行追溯性調查，查詢所有養豬場人員在此流行期間發生的疾病。住院病患中有兩三名有輕度間質性肺炎 (interstitial pneumonia)。有一名發燒後左上眼瞼下垂 (ptosis of left eye)、有一名視力減退 (visual loss) 而求診，有一名上肢肌肉 (?) 無力。
- 很多病人有高血壓、高燒、面紅、流汗等可能是副交感神經被刺激的症狀。
- 18 ~ 20 % 病患患有橫膈肌膜陣攣 (diaphragmatic myoclonus)，在上腹部有明顯肌震動，是由於延髓的病變所引起，在其他類腦炎少見。
- 病毒主要侵犯腦神經組織。

六、其他臨床特徵？

- 63 名死亡病患之平均年齡為 42 歲。最年輕者為 8 歲女孩，她曾和小豬玩耍。其次為 14 歲。男女性別比為 18 : 1。
- 消化道、關節、肝、腎、淋巴腺、耳、鼻、喉、皮膚都無特異現象。

一般檢驗結果：尿檢、CBC、AST、ALT、BUN、Cr、electrolytes、無特殊變化。

- 腦脊髓液中淋巴細胞及蛋白質增加。腦部電腦斷層檢查 90 % 正常。

七、如何診斷？

- 抗原抗體檢驗目前利用 anti-Hendra virus antibody 和 Nipah virus 會交叉反應之事實。病毒分離需 BSL 4 設備。

八、治療、死亡率

- JE 病患之死亡率為 36 %；Nipah virus encephalitis 者為 36 %；有兩者共同感染者為 52 %。
- Ribavirin 之治療效果：已知越早期用藥治癒的可能性越大。馬來西亞衛生部已公告養豬戶凡是有發燒者皆應接受 ribavirin 治療。

九、發病到死亡之時間？

- Nipah encephalitis 致死之時間可短到為四、五天。

十、後遺症？

- 存活者可能有神經後遺症。有意識混亂者、有 locked-in syndrome 者，輕重不一。

十一、是否有再發或再度感染者？(免疫力)

- 仍待觀察。

疫情處理及預防

■流行病需要有系統地辦理〔衛生署陳國東〕：

- A. 要有一個中心單位主持流行病學的監測 (epidemiologic surveil-

lance)，全責收集資料；

B. 要有個案調查 (case investigation)；

C. 要研討治療及預防的方法；

D. 要訓練醫護及公衛流行病學人員；

E. 要教育民衆；

F. 要統一發佈媒體新聞等。

■醫療方面，由各次專科醫師成立特別醫療團，輪流到各醫院，加強臨床診療之能力及資料之收集。

■旅遊到馬來西亞，要避免到疫區及接觸各種動物。

■對台灣之影響可能不大。不必恐慌。但必須持續：

1. 對進口及國內豬隻的檢疫，防止走私豬隻、豬肉、及其他動物、飼料入境。
2. 醫療防疫單位對任何不明原因疾病警覺性之提昇。
3. 通報系統之加強。
4. 對民衆經大眾媒體之教育。
5. 醫界須對人畜共通傳染病 (zoonotic infectious diseases) 更提高警覺。

需注意的新消息

- 一、豬被傳染後的潛伏期、感染期？（輕症的病豬似乎不少，可能不受注意，可能存在市售冰凍豬肉中，以後屠宰業者是否都必需用防護配備？）
- 二、豬被感染後免疫力的出現及其持續性如何？有無慢性帶原者？
- 三、人被傳染後之潛伏期？（影響可能受感染者的檢疫期間長短）
- 四、Nipah virus 特異的檢驗試劑何時

研發市售？

- 五、有何種其他動物可能受感染？狗？貓？老鼠？鳥類？這些動物是否會感染人類？其潛伏期及死亡率？
- 六、病毒在細胞外、環境中、動物屍體及人屍體內之存活期間？（死豬掩埋場何時可以回去而不懼病毒感染？市售豬肉可能有潛伏期病毒存在，冰凍後會如何？病人屍體解剖時如何防護？）
- 七、對各種清潔劑、消毒劑的敏感性？（有病死豬或其他污染物時如何消毒？）
- 八、台灣走私攜帶奇禽異獸、小寵物、或動物飼料入境者是否會減少？
- 九、醫療界及一般民衆是否對人畜共通疾病 (zoonoses) 有更高的警覺性？

Nipah virus 感染疑似病患之處理

一、採檢對象：

曾在流行地區出入並接觸豬隻或其他可疑動物，並有高燒、頭痛、嘔吐、眩暈、痙攣、意識混亂、昏迷、或肢體麻痺等臨床症狀者。

〔注意：

1. 醫師發現此病患，應將其移至傳染病隔離病房，並通知地方衛生局。
2. 採檢體的醫護人員需要使用可滅菌焚燬之器材，並採取嚴格的自我保護措施，穿戴護目鏡、口罩、手套和丟棄式保護衣物。〕

二、檢體種類：

1. 活體檢體：血液、咽喉拭子、尿液、腦脊髓液。
2. 解剖檢體：腦、肺、脾、腎等器官。

三、採檢方法：

- A. 以採檢器（各檢驗站都有）採咽喉拭子。
- B. 用注射器採血並離心，在無菌下取血清 3 mL 注入血清瓶中，栓緊瓶蓋。
- C. 解剖檢體各取 3 立方公分，放入無菌容器中，栓緊瓶蓋。

四、檢體輸送：

以上檢體取得後，應迅速放入低溫（4 ~ 8 °C）輸送箱（向各衛生局取用），並在 24 小時內送到預防醫學研究所病毒組。

- 五、（疑問？TEL：02-2785-6710
或參考防疫檢體採檢手冊）。

勘誤表

1. 第 179 頁，右欄第二行：

五、臨床症狀？

- 18 ~ 20% 病患有橫膈肌膜陣攣，……由於延髓的病變所引起。

更正：延髓應改為 Cervical Spine

2. 第 179 頁：

八、治療：死亡率

- Nipah virus encephalitis 之死亡率為 36%

更正：將 36% 改為 38%