

傳染性紅斑症

前言

傳染性紅斑症(Erythema infectiosum)又叫第五病(fifth disease), 其主要特徵是在顏面尤其是臉頰有出疹性紅斑出現, 此疾患為時已久, 但始終不清楚其病原體為何?

細小病毒B19(Parvovirus B19 ; 簡稱B19 病毒)係Cossart 於 1974 年⁽¹⁾, 自輸血血液中進行B型肝炎篩檢時所發現的一種新型病毒。1983 年英國學者 M . J . Anderson 相信此病毒是引發傳染性紅斑症的原因病毒, 此後經過專家的研究証實B - 19 病毒就是引起傳染性紅斑症的病原體^(2,3)。

流行病學

細小病毒B19 在人類是一種非常普通的病毒, 此種病毒除可感染一小部份猴子之外, 人類是唯一宿主。有關傳染性紅斑在國內的流行狀況, 除衛生署預防醫學研究所病毒組自 83 年作追蹤調查外, 尚未發現其他學術機構或醫療相關單位從事有關本感染症之研究調查, 因此不清楚國內的流行狀況, 但據病毒組的研究調查發現 20 至 30 歲女性之抗體保有率約 40 %。傳染性紅斑之發生並無明顯的季節性, 但流行大多發生在春季到初夏間, 非流行期也有散發病例發生, 而且也無區域性。發病年齡由幼兒到高齡層均有, 在流行期以學齡前兒童到國中生居多數, 無性別差異, 從發生現象來看以帶幼兒的母親居多。

根據山下等人⁽⁴⁾於 1980+1990 年 10 年間, 在日本全國做統計調查結果發現, 細小病毒B19 在日本之感染率為: 在學學生約 50 % - 70 %、幼稚園及醫療機構約 30 % - 40%、家庭 50 % - 100 %。70 %以上的兒童為顯性感染, 成人感染時以不顯性或非典型居多, 顯性感染率在 30 %以下。若個體免疫功能異常者感染B19 病毒時大多無發疹現象發生。

病毒特徵

在分類上屬細小病毒科, 為單股DNA 直徑約 20nm , 不具外套膜(en - vefope)呈球形, 此群病毒是動物病毒中最小者, 因此稱為細小病毒科。此科是由三個屬所構成即parvo , dependo(依賴病毒), denso(濃核病毒)。dependo 病毒

12 疫情報導

必須在腺病毒或庖疹病毒增殖的細胞中才能增殖，因此叫依賴病毒，不具病原性，denso 是昆蟲病毒。

B19 病毒主要感染脊椎動物，並具病原性，依賴宿主的DNA 生存，因此對宿主具選擇性，僅在分裂旺盛的細胞中增殖。各種動物均有各自的細小病毒，除貓細小病毒之宿主變異種FPV，狗細小病毒，貂腸炎病毒及猴子貧血性細小病毒與B19 病毒具交叉反應外，其他在各個細小病毒間在免疫學上，幾乎無交叉反應性。

本病毒對熱(60°C 30 分加熱處理)，酸(pH3)及三氯甲燒(CHC13)處理具抵抗力，是一種相當安定的病毒，但可用煮沸、高壓滅菌、次氯酸鈉及紫外線照射使之不活化。

B19 病毒可在人休的骨髓紅血球母細胞中增殖，並具細胞毒性(cytotoxic)而使造血系統受到傷害。目前尚無法用人工方法培養，但可在紅血球增殖素刺激下的紅血球前驅細胞中短暫增殖。最近已發現B19 病毒的受器(receptor)是血型的P 抗原⁽⁵⁾。

病毒粒子是由VPI(83k)及VP2(58k)二種多勝肽(polypeptide)所構成之構造蛋白及一種以上之非構造蛋白所組成，病毒DNA 約由 5,400 個豐基對(base pair)所構成。Parvovirus 的主要特徵是 3'及 5'兩末端有髮夾構造(hairpin structure)存在。病毒陽性的血清中具有(+)鏈DNA 及相補性的(-)鏈DNA 兩種病毒粒子幾乎同數存在，因為此核酸一抽出就成為雙股DNA。目前有關B19 病毒的DNA 鹽基序列已被確定。世界各地所分離到之B19 病毒，其DNA 之限制酵素圖雖有若干差異，但均具單一抗原性⁽⁶⁾。

臨床表徵

傳染性紅斑發病初期先在臉頰部有紅色斑疹出現，而後在數天內擴散至軀幹，四肢呈現網狀紅斑，而關節炎之發生頻率是僅次於發疹的主要症狀。本症除這些較特殊症狀外，其臨床症狀至為多樣如表一：

表一 微小病毒 B19 感染症之臨床症狀

1. 感染初期	類似感冒屬急性熱性疾患，而且有慢性溶血性疾病者可能有 aplastic crisis 現象發生。
2. 感染後期至恢復期	<p>a. 發疹症傳染性紅斑 不定型之發疹（風疹樣、蕁麻疹樣、淡紅斑、出血性水腫疱性、剝脫性皮膚炎樣）</p> <p>b. 關節炎</p> <p>c. 血液異常（依宿主之免疫狀態會有持續現象發生） 貧血、幼兒有短暫性紅芽球減少症 紅芽球癆、血小板減少性紫斑病 血球吞食症候群、反覆性無顆粒球症</p> <p>d. 血管性紫斑病（有時為Scholein – Henoch病）</p> <p>e. 神經障礙、急性腦炎、髓膜炎、新生兒髓膜炎、橫斷性髓膜炎、末梢神經炎、反覆性知覺異常、神經痛性肌萎縮症</p> <p>f. 心臟血管障礙、急性心肌炎、心律不整、全身性浮腫</p> <p>g. Still 病</p>
3. 慢性疾患	慢性關節炎
4. 胎兒感染	胎兒貧血（羊水過少症、胎兒水腫） 流產、死產、畸型等

(1)潛伏期

感染 B19 病毒到傳染性紅斑出現約 4—20 天、由流行病學調查約 18 天、由家族內感染調查約 12—14 天，若為無疹性單獨發燒約 7—10 天。

(2)病毒存在及排泄場所

病毒主要存在於血液中，但在病毒血症期則存在於口腔內(唾液)及尿液中，並由這兩處排出，本症是藉由飛沫或接觸經氣道感染，有時也可藉輸血感染。

臨床鑑別診斷

典型的傳染性紅斑可藉皮疹加以診斷，但對於非典型的傳染性紅斑，則依各種不同的發疹症加以研判之外，還需有病毒學(病毒分離)或血清學(抗体)加以佐証。

14 疫情報導

治 療

目前尚無有效之特異療法，若有高度貧血發生時，可對病患進行紅血球輸血治療。若有持續感染狀態發生時，可自靜脈注射免疫球蛋白(γ -globulin)(400mg / kg / day 連續五天)，以減少血中病毒量。

實驗室診斷法

B19 病毒在病毒血期(viremia)，血清中有高濃度的病毒存在，因此不論是從事病毒分離或抗體檢測均可用血清作為檢測的材料，不過其他材料也值得一試。

1. 病毒檢測

感染B19 病毒所引起之傳染性紅斑病患通常是抗體上升後才出疹，因此在實驗室通常是以檢測IgM 為主。不過在流行期或在家中發生時，也有可能出疹前得到病毒血期，直接由病患檢測到病毒較有意義。檢測病毒抗原的方法有ELISA , RIA , CIE 或檢測病毒DNA。B19 在弱酸性條件下可使猴子紅血球產生凝集現象，因此也可用HA 檢測⁽⁷⁾。

檢測抗原時病毒粒子必須在 10^{6-7} 個/ml 以上，而用HA 法則需 10^{7-8} 個/ml ，檢測DNA 時也須 10^5 個/ml ，但若用PCR 檢測時只要數十個或百個即可，圖一。是利用PCR 檢測B19 病毒DNA 的方法。

圖一

蛋白酶 (Proteinase) K 處理		
血清	10ul	
蛋白酶 (proteinase) K (1mg / ml)	10ul	55°C 2小時
10 x PK 緩衝液 (buffer)	10ul	
Total	100ul	

DNA 抽出萃取

加入 NaI 溶液(6M NaI / 13mM . EDTA / 2 . 6mM Tris , PHS / 0 . 5 Na N -Lauroyl sarcosine / sug glycogen)300 ul ，於60°C中處理 15 分鐘，再加入1,400

ul 的 2-propanol 於室溫中靜置 15 分鐘，然後離心(10,000rpm)5 分鐘，再用 1ml 的 40% 2-propanol 清洗二次，經真空乾燥處理後，再注入 25ul 之二次蒸餾水中，並在室溫中離心使之溶解。

聚合醇鏈鎖反應(PCR)⁽⁸⁾

引子(Primer)B15⁻ - CAAAAGCATGTGGAGTGAGG

B25⁻ - GTGCTGTCAGTAACCTGTAC

(VP region 372 6p)

Total 25 ul

94°C 1 min , 55°C 2 min , 73°C 3 min , 30 循環

上法所得之產物用以下兩種方法檢測：

(1)電泳分析 5 ul / 檢休 Et-Br 染色，Uv 呈色(ET-B: strain Uv light)

(2)南方墨點雜交法(Southern hybridization)

引子BS⁻ - TAGCCACAATGCCAGT

GGAAAGGAGGC

(Digoxigenin 3⁻端標幟)

2. 抗休檢測法

目前市面已有檢驗試劑出售，但價格高昂，不是一般檢驗機構足以負荷。病毒粒子抗原具感染性，而且來源有限，因此利用生物技術生產抗原將是今後之發展趨勢。利用遺傳工程方法可將 B19 病毒之構造基因蛋白之全部或一部分轉殖到大腸菌或昆蟲細胞以生產 VPI 及 VPZ 蛋白。目前市售之檢測試劑均以此法生產，但依製造廠商之不同其特異性、敏感度也不同。表二是目前檢測試劑檢測結果之比較：IBL(德國製), MRL(美國製), DE - NKA 生研(日本製), Biotrin(愛爾蘭製)等四家。由表可以看出除 Bio - trin 外，不論是感度、特異性等和病毒粒子所製成的抗原均無多大差異。

除 ELISA Kit 外也可用西方墨點法(Western blotting)或 IFA 法檢測抗休。

表二 B19 病毒抗體檢測試劑(ELISA)之比較

對照	MRL (美國製)		IBL (德國製)		Biotrin (愛爾蘭製)		Denka (日本製)	
	+	±	+	±	+	±	+	±
IgM	+	+	21	23	5	26		
		±	3	0	4	2		
		—	0	5	19	0		
	(28)	+	24	28	28	28		
		±	1	0	0	0		
		±	0	0	0	0		
	—	—	1	2	2	2		
		+	1	1	0	0		
		±	4	0	0	1		
	(54)	—	49	53	54	53		
		感度	87.5%	82.1%	17.9%	92.9%		
		特異性	90.7%	98.1%	100%	98.1%		
	一致率	87.5%	90.5%	70.2%	94.0%			
	IgG	+	+	55	47	52	59	
±			1	7	0	1		
—			4	7	8	1		
(61)		+	60	61	60	61		
		±	2	1	5	1		
		±	2	1	0	0		
—		—	1	3	0	4		
		+	0	0	1	1		
		±	0	0	0	1		
(19)		—	19	19	18	17		
		感度	91.7%	77.0%	86.7%	96.7%		
		特異性	100%	100%	94.7%	89.5%		
一致率		90.5%	78.8%	71.4%	89.4%			

註: MRL ; 美國廠牌

IBL ; 德國廠牌

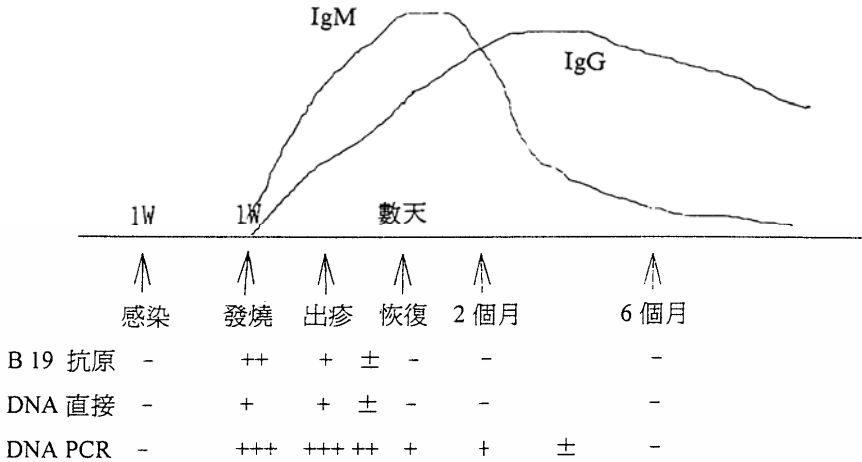
Biotrin ; 愛爾蘭廠牌

Denka ; 日本廠牌

3. 病毒抗原, DNA IgM 抗体之消長

感染 B19 病毒後，血中病毒及抗休之消長，如圖二。所示。由圖可看出發病當初幾乎檢測不到病毒抗原，不過常有 DNA 陽性例存在。用 PCR 檢測在發病 2 個月內均可檢測到抗原。IgM 抗休可維持 2-4 個月，依檢測試劑敏感度之不同，有時 6 個月以上也可測到。

圖二 傳染性紅斑血清中病毒及抗體之消長



結 論

傳染性紅斑在兒童是屬於一種輕症之感染症，但若到成年才感染，則很容易引發關節炎。若在懷孕期感染，則容易造成流產、畸胎等，因此有必要和德國麻疹作鑑別診斷。檢測方法以檢測 IgM 抗體最適宜。

用 PCR 檢測病毒 DNA 雖具高敏感度性，但應留意材料是否受到污染，在病毒血症時期，血清中病毒粒子量均可達 10 個/ml 以上，因此最適宜 PCR 之檢測及其他研究。

撰稿者：陳豪勇(行政院衛生署預防醫學研究所病毒組)

參考文獻：

1.Cossart YE . Parvovirus — like particle in human sera , Lancet I 1975 ; 72 — 77 .

18 疫情報導

- 2 . Anderson MJ : Experimental parvovirus infection in humans . J Inf . Dis 1985 ; 152 : 257 ~265 .
- 3 . Anderson MJ : Role of parvovirus B19 in human disease , Ped infect disease 1987 ; 6 : 711—718 .
- 4 . YamashitaK , MatsunageY , Taylor—Wiedeman J and Yamazaki S , A significant age shift of human parvovirus B19 antibody prevalence among young adult in Japan observed in a decade . Jpn J Med Sci Biol 1992 ; 45 : 49—58 .
- 5 . Brown KE , Anderson SM , Young NS , Erythrocyte P antigen : Cellular receptor for B19 parvovirus , Science 1993 ; 262 : 114—116 .
- 6 . Mori J , Beattie P , Melton DW , Cohen BJ , Clewley JP , Structure and Mapping of the DNA of human parvovirus B19 , J Gen Virol 1987 ; 68 : 2797—2806 .
- 7 . Schwarz TF , Wiersbitzky S , pamborn , Detection of parvovirus B19 in a skin biopsy of a patient with erythema infectiosum , J Med Virol 1994 ; 43 : 171—174 .
- 8 . Shade RO , Blundell MC , Contmore SF : Nucleotide sequence and genome organization of human parvovirus B19 isolated from the serum of a child during aplastic crisis , J Virol 1986 ; 58 : 921—926 .