

1998-1999 年馬來西亞、新加坡 Hendra-like 病毒爆發流行

1994 年澳洲爆發流行事件

Hendra 源自地名。1994 年 9 月澳洲布里斯本郊區的 Hendra 地方爆發致死性呼吸道疾病流行，總計有 20 隻馬感染，其中有 13 隻馬死亡，且有一名馴馬師死亡、一名馬伕發病但復原。同年，在距布里斯本一千公里處之 Mackay 地方，又發生兩匹馬及一名農人死亡，而農人死於嚴重的腦膜腦炎。

經調查，Hendra 馬場最早在 1994 年 9 月 7 日，一隻懷孕的母馬死亡，這匹馬是 9 月 7 日與另一匹馬自 Cannon Hill 牧場移至此處，兩天內卻暴斃，而另一匹馬則一直健壯並遷移至其他牧場。繼此第一例母馬死亡後 Hendra 地方及鄰近地區牧場亦接二連三發生馬感染及死亡的事件。

人和馬的症狀

在 Hendra 爆發流行事件中，馬感染後的症狀是食慾不振、沮喪、發高燒至 41 °C、呼吸加速、走路不穩、死亡前鼻腔排放泡沫狀分泌物。感染的馬伕出現發燒、肌肉痛、頭痛、昏睡、眩暈等類似流行性感冒症狀，經六星期漸復原，此馬伕與死馬曾密切接觸。死亡之馴馬師曾擦傷手臂與死馬亦曾密切接觸，出現類似退伍軍人菌感染症狀，呼吸困難，六天後死亡。

Hendra 病毒分離

最初自死亡病人的腎臟及六匹病死的馬的肺臟，分離到病毒，後對第二例死亡的病人病理解剖，在肺、肝、腎、脾及淋巴腺，亦發現此病毒。繼而進行動物實驗，（一）以此病毒以皮下、鼻內及口服給予馬及貓，結果發生致死性肺炎且在全身重要器官分離出病毒，馬的唾液、尿液中亦發現病毒，（二）天竺鼠經皮下注射病毒，亦發生全身性感染死亡，（三）以黑色大型的食果蝙蝠，亦以皮下、鼻內及口服給予病毒，結果症狀輕微，且產生抗體。

Hendra 病毒，可以在 Vero cell 培養三天即出現多核細胞的病變，在感染的動物實驗，亦可發現在肺部血管壁形成多核細胞，所以血管內皮細胞 (vascular endothelial cells) 是此病毒趨向器官 (tropism organ)。此病毒並可在多種細胞生長包括 MDBK、BHK、RK13、LLC-MK12 及 MRC5 細胞。

病毒分類

它是單股 RNA 病毒，在電子顯微鏡下，呈現多形性 (pleomorphic)，大小約為 38-600nm，具有外套膜，外套膜上有兩種 15nm 及 18nm 表面突起，內有 nucleocapsid，且在感染病毒的細胞有細胞融合之病理現象，這些特性，符合副黏液病毒 (Paramyxoviridae) 科中的 Paramyxovirinae 亞科。此亞科包括三個屬 (一) *Paramyxovirus* (例如：人副流行性感冒病毒第 1、3 型、鼠副流行性感冒病毒第 1 型、牛副流行性感冒病毒第 3 型等)，(二) *Rubulavirus* 屬 (例如：腮腺炎病毒，人副流行性感冒病毒第 2、4a、4b 型、禽副流行性感冒病毒第 1 型等)，(三) *Morbillivirus* (例如：麻疹病毒、犬瘟熱病毒、牛瘟病毒等)。

早期認為 Hendra 病毒之 N (nucleocapsid) 蛋白比較近 *Morbillivirus* 屬，故曾被命名為 *Equine morbillivirus*，但進一步的研究，由基因體的大小、基因序列比較、宿主的範圍、各種生物性質，以及病毒的自然宿主等特性。認為 Hendra 病毒不屬於 *Morbillivirus* 而應是屬 *Paramyxovirinae* 亞科內獨立一屬。

病毒的物理化學性質

由於，副黏液病毒在 37 °C 以上、強酸 (pH 2-4) 及強鹼 (pH 11) 的環境下，會很快不活化，此 Hendra 病毒具有外套膜，故推測易被一般常用消毒劑不活化，如 chlorine、碘、lysol 等。澳洲用高壓滅菌處理污染的組織，用 lysol 消毒廁所，房間則用福馬林蒸薰。

血清流行病學調查

爲了了解感染源，澳洲政府進行動物血清流行病學調查，在昆士蘭地方的馬、牧場的動物、以及 40 種以上的野生動物作血清檢測均陰性，但自食果

蝙蝠卻發現平均感染率達 42%，不同種的食果蝙蝠感染率 12%~53%，顯然食果蝙蝠是 Hendra 病毒的自然宿主。此病毒廣泛存在澳洲的翼足類蝙蝠中，新幾內亞的食果蝙蝠，摩爾斯比港(Port Moresby)及新不列顛(New Britain)的其他四種蝙蝠，亦都可證明感染 Hendra 病毒。

問題探討

奇怪的是：(一) 飼養蝙蝠者，即使每年要接觸上千隻的蝙蝠，亦未發現感染到此病毒，(二) 死於未明原因的肺炎或腦炎的病患檢體病毒卻陰性。(三) 感染發病的人均直接與馬接觸，可見人傳給人的機率似乎很低。(四) 在澳洲兩次流行事件均包括懷孕的母馬，從馬的尿液分離到病毒，而且事件發生的時候亦是當地食果蝙蝠生產季節。

此 Hendra 病毒的傳染力及毒性到底如何？為何某些可感受性的宿主之間似乎不易感染致病，食果蝙蝠如何傳染馬，馬如何傳染人，在人是否有潛伏性感染存在？懷孕在病毒感染模式扮演何種角色？此病毒在分類上是否是現在所了解的？這些都尚待繼續探討。

馬來西亞腦炎疫情

1998 年 10 月開始，在吉隆坡以北的兩百公里外的霹靂州 (Perak) 的怡寶市附近(Kinta)陸續發生豬農或養豬場工作人員無端發高燒，約 5~7 天，頭痛、抽痙、然後昏迷不治，前後有 26 例發病，其中 15 例死亡，致死率高達 58%。初期以為是日本腦炎，開始大舉噴洒滅蚊劑，對養豬工作人員接種日本腦炎疫苗，聽說有部份豬農棄養逃離，疫情在此地區盤旋一陣子，便靜止下來。不料於 1998 年 12 月至 1999 年 1 月在南部的森美蘭州(Negeri Sembilan)的 Sikamat 有 7 個新病例發生，其中 5 例死亡。同時更在第三個地區森美蘭州的 Bukit Pelandok 爆發更大疫情，到 4 月 7 日止已累積 203 例，且已有 71 例死亡。自 1999 年 4 月 7 日，總計 236 例病例，91 例死亡，其中有 48 例證實為日本腦炎。但由於感染日本腦炎 7 天後才能在血液或腦脊髓液中檢測出日本腦炎 IgM 抗體，有不少病例在 7 天內死亡，無法檢測出 IgM 抗體，可能因此導致日本腦炎確定病例不多，僅佔 21%。

今年3月馬來西亞大學醫學微生物學系 Dr. Chua 自 12 例病毒性腦炎病例的脊髓液分離到病毒，此病毒可在 Vero cell 呈細胞融合現象，經送往美國疾病管制中心在 Fort Collins 實驗室，發現此病毒在電子顯微鏡下，呈多形性，有外套膜，約 200~300nm 大小，在外套膜內有螺旋狀 Nucleocapsid，多核細胞明顯，利用免疫螢光反應可與 Hendra 病毒抗體有交叉反應，利用 RT-PCR，此病毒均非已知之 arboviruses、alphaviruses、flaviviruses、bunyaviruses，但與 1994 年澳洲分離之 Hendra 病毒有 84% 相同，且利用美國疾病管制中心研發的檢測 Hendra 病毒 IgM 抗體試劑，在此次病例亦有不少呈陽性反應，因此目前為止，認為馬來西亞腦炎爆發流行除了日本腦炎病毒外尚有 Hendra-like 病毒肆虐。

表一 馬來西亞病毒性腦炎疫情 1998 年 10 月 ~ 1999 年 4 月 7 日

州	地區	日本腦炎確定病例	未確定病例	合計	死亡
Perak	Kinta	11	15	26	15
Negeri Sembilan	Sikamat	3	4	7	5
	Bukit Pelandok	34	169	203	71
	小計	37	173	210	76
合計		48	188	236	91

依據衛生署派往馬來西亞了解疫情之許清曉醫師及陳國東醫師之報告，在 63 例死亡病患中有 60 名為養豬場工作人員，均是直接與豬接觸，另 3 名為運送豬隻貨車的駕駛員，負責關緊門檻、沖洗豬具及貨車，可能亦與豬的體液有間接的接觸。另有一位 75 歲養豬場主人，不工作，但晚上會經過豬舍旁泥濘通道上廁所，未打日本腦炎疫苗，亦得腦炎，昏迷中。另一位 35 歲女性，住養豬場 1.5 公里處，丈夫不是養豬業者亦感染。亦有一豬場 20 幾個工作人員，7 例發病，4 例死亡。另據報載感染者，包括有豬肉小販、生豬公會主席、甚至有到過養豬場過春節拜年返回吉隆坡後亦感染，最不幸的事件，有好幾家豬農，夫妻相繼死亡，有一家兄弟有五位，先後去世三位，亦有父子雙雙不治，此一連串惡耗，又無法立即扼阻，造成當地極大恐慌。

由上述資料，感染者多是與豬隻直接或間接接觸，以成年男子為多，且由於馬來西亞為回教國，不吃豬肉，養豬業者均為華人，所以感染者亦以華人為多。

馬來西亞日本腦炎病例每年約 9-91 例。曾有三次較大的日本腦炎流行，包括 1974 年在 Langkawi，1988 年 Penang 以及最近一次 1992 年在 Sarawak 之 Serian 區。此次爆發流行之地區傳播日本腦炎之三斑家蚊密度高，當地方的豬隻日本腦炎抗體陽轉率高達 80-100%，已呈現日本腦炎爆發流行的跡象。不過在馬來西亞，日本腦炎多為小孩病例，而此次則多為成人病例，所以二種病毒同時在此次爆發流行出現。

豬隻是否感染？

除人的病例及相當高的致死率外，豬隻到底有沒有病例？日本腦炎在豬隻是會造成母豬死產或小豬木乃尹化，豬本身並不生病。依據初期台大朱瑞民教授應邀赴馬來西亞協助的報告，當時豬農告知豬隻死產或小豬木乃尹化並未異常增加，因此懷疑非日本腦炎病毒肆虐。依據三月底我方派往馬國的許清曉醫師及陳國東醫師的報告，有人發病前 7-14 天左右，先發現豬隻死亡率明顯增加，約為平時的 10 倍左右。豬隻感染 Hendra-like 後潛伏期不明，發病時，會出現發燒、不安、呼吸困難、劇烈咳嗽，到一英里外都聽得見，故當地人稱之“one mile coughing syndrome”最後病豬口沫含血、肌肉震顫、肌肉痙攣、昏迷，可在三天內死亡。但感染而呈輕症的豬隻似乎不少，據豬農表示平時越健康的豬得病越易死亡。經解剖死豬，為肺炎，但不如馬之 Hendra 病毒引起之肺炎嚴重，另外淋巴腺腫大，但腦則正常。由於大規模撲殺疫區的豬群，病豬資料並沒有統計數字呈現。

馬來西亞防治措施

由網路或各方報告，歸納馬來西亞採行的防疫措施如下：

- (一) 疫情調查：對病例及養豬場、屠宰場、肉販、賽馬場及馬俱樂部的人員，以及農場的豬及其他動物進行血清及病毒培養調查，停止馬匹移動，並對馬進行篩檢。

- (二) 病患隔離治療：自 3 月 23 日起開始建議使用 ribavirin 200mg，每 8 小時一次，每二、三天漸減少劑量，共給予 7 天。藥費約 RM3,000。馬來西亞大學 Dr. S.K.Lam 說，在 Bukit Pelandok 有 39 例住院，6 例死亡，但有 7 例治療成功出院。此藥之主要副作用為溶血性貧血，原是用在 respiratory syncytial virus 的治療，最近也用在慢性 C 型肝炎的治療。
- (三) 醫護人員防護措施：戴口罩、手套、穿無袖之塑膠全身性防護衣，馬國醫護人員以此方式照顧病人迄今三個月並沒有醫護人員感染。
- (四) 實驗室：依美國疾病管制中心建議應在第四等級的實驗環境下操作，目前已知有二位實驗室人員可能被含有 Hendra-like 病毒之臨床檢體之針頭扎到，現正密切觀察中，美國疾病管制中心已在馬國醫院架設此種實驗室以進行血清檢驗及病毒分離。
- (五) 在疫區養豬場：
1. 有疫情發生之養豬場全面消毒及撲殺豬隻估計 30 萬頭以上，加強落實動物防治條例的執行，疫區所有其他動物亦加以撲殺。
 2. 在疫區停止對豬接種日本腦炎疫苗以防病毒透過打針者傳染給健康的豬。
 3. 禁止豬隻在疫區養豬場之間移動，以防止疾病蔓延。
 4. 在 Bukit Pelandok，禁止人們往來此地區與 Batu 2 Sepang，以免疾病散播至 Sepang、Sg Pelek 及 Kuala Langat 農場，(註：但 3 月 27 日網站已出現 Sepang 突然 12 隻豬暴斃，正在調查中，此地有 70 個養豬場，8 萬頭豬隻，有些養豬戶已遷移逃離。)
- (六) 在非疫區養豬場：
1. 注意豬隻有無不正常症狀：呼吸困難、劇烈咳嗽、口或鼻有泡沫含血或不含血液，母豬出現以頭撞牆或圍欄，表示有腦部感染等跡象。注意農場有無其他動物如狗、貓、老鼠突然死亡，如發現異常儘速通報就近有關家畜服務機關。
 2. 不要自行處理生病動物，豬隻死後要待幾小時後才移動，移動前要消毒，可用氯、碘、及一般消毒劑。

3. 要穿長袖、戴手套、面罩、眼罩、防水長靴，避免直接接觸病死動物之尿、糞、生殖器分泌物等。
4. 農場、養豬場加強消毒、清潔、噴灑滅蚊、消除蚊蟲孳生源，滅鼠及清除農場其他動物包括寵物。
5. 禁止養豬場之間的豬隻移動
全面停止屠宰一週，以便全面消毒，並避免感染貨車司機、屠夫及屠宰場工作人員。
6. 一週內再加以評估，如經合格獸醫驗證無疾病發生則可解除禁屠。

(七) 預防注射

日本腦炎疫苗是中山株，以鼠腦培養之不活化疫苗，注射 2 劑後一個月有 70% ~90% 可產生抗體，注射第 3 劑後第二週有 90~95% 產生抗體。馬來西亞衛生部就此疫情設定二個高危險群加強預防注射。

第一優先：豬農及養豬場工作人員：注射期程為第一劑後，第 7 天、第 30 天、1 年、各注射一劑，然後三年後再追加一劑。

第二優先：距養豬場 2 公里以內 1-5 歲孩童：以 0、第 7 天、1 年、及 3 年方式共注射四劑。

(八) 衛教宣導

除上述防範措施之宣導外，認為吃豬肉應該是安全，因認為賣豬肉及家庭主婦處理豬肉並未有人感染，病毒在豬體內約存在 3 天，豬隻即產生抗體可殺死病毒，只要熟食應不會感染。

(九) 尋求外援

目前美國疾病管制中心以及澳洲均已派團在吉隆坡協助調查，並進行血清檢驗及病毒分離，其華人組織之馬來西亞禽獸總會亦洽請我國提供撲滅豬群的技術，3 月 12 日~14 日台大大朱瑞明教授及衛生署預防醫學研究所廖明一組長應邀前往，三月底農委會及衛生署又派五人團體前往了解及提供建言。

新加坡疫情及措施

新加坡自馬來西亞進口活豬。今(1999)年 3 月初出現一例屠宰場工人腦

炎死亡，新加坡立即於 3 月 19 日宣佈禁運馬國活豬，至 3 月 20 日已陸續有 15 例屠宰場工作人員發病，均有發燒症狀，採取其血液送美國疾病管制中心檢測，其中 11 例為 Hendra 病毒 IgM 抗體陽性，這 11 例陽性病例中，有 8 例曾因腦膜腦炎住院，包括 1 例死亡及 1 例因發燒和其他症狀住院，餘 3 例則因微燒住院觀察。至於 4 例陰性病例中，1 例因發燒及其他症狀住院，3 例因微燒住院觀察，均已於 3 月 21 日至 25 日出院。

新加坡 1 例死亡病例經解剖，檢體送美國疾病管制中心，發現其與一般腦炎致病機轉不同，在血管內皮組織有病毒染出，同一屠宰場另有 7 人住院，其血液中亦檢測到 Hendra-like 病毒。

新加坡 3 月 19 日宣佈自馬來西亞禁運活豬外，並禁止馬匹、狗及貓入境，境內賽馬亦不准移出，並勸告與活豬接觸者或可能旅遊疫區者注射日本腦炎疫苗。其衛生部表示，雖然已證實屠宰場工作人員感染 Hendra-like 病毒，但因採行下列措施並不認為疫情會繼續蔓延擴大：（一）禁止活豬進口、已有阻斷感染源，（二）Hendra-like 病毒對一般消毒劑或肥皂敏感，可使之不活化，因此關閉屠宰場進行完全消毒可消滅病毒，（三）就目前所知 Hendra-like 病毒不會人傳人。

我國採行措施

依據農政單位表示我國並未自馬來西亞進口活豬、馬或豬肉，但為防範於先，農政與衛生單位及其他相關機關均立即採取下列行動：

1. 加強機場、港口檢疫及海關查緝走私，特別馬國外勞，嚴防帶入豬肉及其產製品。
2. 透過觀光局、旅遊協會籲請國人如赴馬來西亞，不要到流行地區、勿接觸豬隻、馬場等地。
3. 在機場設立告示牌、海報單張，提醒旅客馬國疫情，如有來自馬國出現發燒頭痛、腦炎症狀立即就醫。
4. 函請 66 家外勞指定醫院加強外勞體檢，特別是馬國外勞（目前約有 9 千多人）。
5. 透過健保網際傳真、醫師公會、衛生報導、記者會等，提高醫師警覺如有

疑似病例立即通報及採檢。

6. 加強國內養豬場、馬場環境衛生，補助種豬接種日本腦炎疫苗。
7. 進行豬隻日本腦炎抗體陽轉率調查。
8. 建立 Hendra 病毒檢測能力，並與美國疾病管制中心及澳洲相關實驗室聯絡以建立支援檢驗管道。
9. 衛生署與農委會組團前往馬來西亞了解實況並提供技術支援。
10. 衛生署成立工作小組收集疫情研訂及推動防範措施。
11. 成立跨部會因應小組。

結 論

馬來西亞人口約二千二百萬人，30% 華人、65% 馬來人、5% 印度人。馬國以信仰回教為主，養豬為華人事業。此次爆發流行至今年 4 月 7 日已累積有 236 例病例，91 例死亡，加上大舉撲殺豬群，新加坡、泰國、菲律賓紛紛禁止進口活豬，已使每年出口四億美元之活豬產業為之泡湯，重創華人養豬事業甚鉅。

此波流行包括日本腦炎病毒及 Hendra-like 病毒，前者有疫苗可以預防，後者為新興病毒，可能傳染途徑是接觸感染豬隻之尿液、口沫及體液，人傳人的情況未發現，此病毒並非高度傳染力，但人有 20~50% 之高致死率。目前沒有疫苗，治療以 ribavirin、但療效尚待評估，所幸此病毒對一般消毒劑及肥皂可以不活化，避免接觸養豬場及豬隻是最好的預防方法。

此次 Hendra-like 病毒與 1994 年澳洲分離之 Hendra 病毒有 84% 基因序列相同，但此次為豬傳人，而後者為馬傳人。食果蝙蝠是 Hendra 病毒的天然宿主，馬國此次疫區是否有食果蝙蝠，正待調查。

1997 年 3 月台灣突發豬隻口蹄疫，大舉撲殺約 380 萬頭豬隻，1997 年 5 月-12 月香港出現禽流感 H₅N₁，雖只有 18 例病例，但為防範造成流行亦全面撲殺雞隻。1998 年 4 月-12 月台灣出現手足口症併發腦炎等重症流行，主要為腸病毒 71 型肆虐，造成 79 例幼兒死亡。馬來西亞亦曾於 1997 年 4 月-7 月出現同樣之幼兒感染流行，死亡 30 例。1998 年 10 月至今馬國發生致命性病毒性腦炎，可見再現或新浮現傳染病隨時可能發生，如何早期偵測，隨時充