

第九章 疱疹 B 病毒感染症

何勝裕

國立台灣大學獸醫學研究所

病因

目前已經有 35 種疱疹病毒 (herpesvirus) 在非人類的靈長類中被發現，但是只有 *Cercopithecine herpesvirus 1*(CHV-1)對人類具有致病性。本病最初在 1932 年發生在美國。美國人 Dr. B 在處理一隻看似健康的恆河猴 (*Macaca mulatta*) 時不慎被咬傷，15 天後出現急性進行性腦脊髓炎而死亡，後來自此病患的神經組織分離出致病病毒，因而取病患的名字定名為 B 病毒。

其實正式的名稱是 *Cercopithecine herpesvirus 1*(CHV-1)，但也有稱為 B 病毒(B virus)，疱疹 B(Herpes B)、猴疱疹(*Herpes simiae*)、猴疱疹病毒(*Herpesvirus simiae*)等名稱，而 *Cercopithecine* 是猴子的名稱。此病毒的天然宿主是亞洲產獼猴屬(*Macaca spp.*)的猴子，如台灣獼猴 (*Macaca cyclopis*)，日本猴 (*Macaca fuscata*) 等。此屬的猴子感染到此種病毒會引發類似單純疱疹的症狀，不會致死。一旦感染人則屬致死性，所以應避免接觸此類猴子以免被感染。

CHV-1 和人的單純疱疹病毒一樣是屬 α 疱疹病毒科，病毒粒子具套膜 (envelope)，雙股 DNA 病毒，其直徑約 160~180 nm。此病毒可用 Vero 或 HeLa 細胞分離，但此項工作必須在 P3 實驗室內進行，若要大量培養則須在 P4 實驗室內進行。此病毒的增殖速度非常快，在上述細胞所產生的細胞變性效果 (CPE) 很類似人類單純疱疹病毒會在細胞中形成包涵體 (inclusion body)及多核巨細胞。病毒在 4°C 下很穩定，但若超過 40°C 就很容易失去活性，此外在有機溶劑中也很容易失去感染性。

流行病學

獼猴屬 (genus *Macaca*) 的猴類於世界各地廣泛被應用於生理醫學，且是 B 病毒的自然保毒動物。感染的獼猴可以間些性或終身存在病毒，而且可能沒有徵兆。

台灣地區目前尚未發現人類感染猴疱疹病毒的病例，但是全世界已超過 40 例的感染病例，主要都集中在美國。事實上，可能仍有許多病例未被發現。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，但也有因為照顧病患被感染，而後由人傳人的報告。

亞洲地區的紅毛猴、日本猴、台灣獼猴等獼猴屬(*Macaca spp.*)的舊世界猴有半數是抗體陽性。因此，此病毒可能會和人類的單純疱疹病毒潛伏在人的神經節一樣，也會在猴子體內造成潛伏感染，因為再活化而成為感染源。未成熟猴子感染此病毒的比率低，但是群體飼養成熟後的成猴其感染率則達 80~90%。病毒潛伏在三叉神經，猴子一經感染即可持續終生。因為壓力或某種因素而使病毒再活化。

傳染的方式,主要是經由暴露在遭 B 病毒污染的唾液(咬傷)以及抓傷傳染給人類。同時也會發生經由注射針刺傷傳染和暴露在遭感染之靈長類組織而感染。

臨床症狀與病變

被感染的人員如果沒有接受適當抗病毒藥物的治療，其死亡率可高於 70%。感染的後遺症主要以神經系統方面為主。抗病毒藥物雖然可以降低死亡率，但這必須仰賴快速的診斷和即時的治療，而且最好在病毒仍未侵犯神經系統及未造成神經系統性後遺症之前。

一、動物臨床症狀

Macaca 屬的猴子是本病毒的天然宿主，通常多屬不顯性感染，但有時也會出現類似單純疱疹症狀或口腔內出現水泡，症狀輕微。和其他疱疹病毒感染症一樣也會造成潛伏性感染，因為刺激再活化後排出病毒。

在短尾猿，B 病毒造成輕微的臨床疾病，類似於人類的單純疱疹。在主要的感染期間，短尾猿在舌頭或唇會發生水泡或潰瘍，一般而言約在一至二週內痊癒。同時也可發現有角膜結膜炎(Keratoconjunctivitis)或角膜潰瘍。在急性感染後，病毒會潛伏在感覺神經結中。若病毒從潛伏的狀態下再度活化，常因伴隨生理性或心理性的緊迫而使病毒由周邊部位再度重新散發出來，如：紫外線的照射、免疫抑制、社會階層的崩潰瓦解或其他緊迫性實驗性情況。此種感染通常在短尾猿間經由充滿病毒之分泌液經親密的接觸，主要包括：口、結合膜與生殖黏膜等來傳染。

二、人臨床症狀

人若被感染猿猴咬傷（主要是被猴子咬傷或傷口沾到猴子的唾液而感染。），會產生麻痺及腦神經症狀出現。由初期暴露到開始有臨床症狀發生之間潛伏期從兩天至一個月左右，然而暴露在病毒以至症狀發生之時間變化可說非常大。咬傷、抓傷、其他局部創傷，或易受傷部位之沾污等狀況暴露於病毒後，在人類感染後會在病毒入侵部位發展成一個疱疹樣水泡。早期臨床症狀和症候包括肌肉疼痛、發燒、頭痛及疲勞且伴隨著有麻痺無感覺(numbness)、感覺過敏(hyperesthesia)、感覺異常(paresthesia)、複視雙重影像(diplopia)、共濟失調(ataxia)、神智不清(confusion)、尿液滯留(urinary retention)、抽搐、全身痙攣(convulsions)、吞嚥困難(dysphagia)及下行性鬆弛性麻痺(ascending flaccid paralysis)等進行性神經性疾病。

猴子的唾液噴到眼睛，赤手洗猴子的頭蓋骨，注射針筒插到手以及培養猴腎細胞時也都可能造成感染。典型的臨床症狀是在暴露後約 1~2 天在傷口部位出現水泡，而後形成潰瘍(如表 1.)。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、吞嚥困難、腹痛等。接著由下半身往上發生進行性麻痺，而後因為肺虛脫而死亡。存活者會留下嚴重神經系統性疾病後遺症。

表 1. B 病毒感染症的臨床症狀 (Holmes et al.,1995)

時期	症狀
----	----

早期	<ol style="list-style-type: none"> 1. 外傷部位周邊出現水泡或潰瘍 2. 接觸部位有刺激痛或搔癢感 3. 所屬淋巴節腫大
中期	<ol style="list-style-type: none"> 1. 發燒 2. 接觸部位感覺異常 3. 接觸部位肌肉無力或麻痺 4. 結膜炎
後期	<ol style="list-style-type: none"> 1. 副鼻腔炎 2. 頸部僵直 3. 頭痛超過 24 小時 4. 嘔心、嘔吐 5. 腦幹症狀：複視、語言障礙、暈眩、交叉性麻痺、知覺異常、腦神經麻痺 6. 意識不清 7. 有腦炎及中樞神經症狀

三、病變

在猿猴間自然感染，僅有單純口腔泡疹出現。但人若被感染猿猴咬傷，感染後除在傷口周邊有潰瘍或水泡之外，最主要是會產生麻痺及侵犯中樞神經而造成神經症狀。在組織病理學下可發現在食道或口腔的黏膜面有水泡形成，甚至有潰瘍發生，且在病灶區可見核內包涵體（intranuclear inclusion）及融合細胞（syncytial cells）。在腦橋（pons）及延髓（medulla）可以發現圍管現象（perivascular cuffing）及小膠質細胞浸潤（microglial proliferation）。此病在 *Cynomolgus monkey* 會比較嚴重，但是通常沒有後遺症出現；在恆河猴（rhesus），病變可能會侵犯到內臟，而肝臟及腎臟是最常發現有病灶的臟器。在肝臟的門脈周圍結締組織可以發現炎症細胞浸潤，但不一定會發現包涵體；而在局部壞死的肝細胞區域可以發現包涵體。在 75% 的病例中，可以在腎臟髓質小管中發現炎症細胞浸潤及壞死現象。60% 也可在肺臟發現病灶，但是腎上腺不會發現病變。人類和兔子感染 B 病毒，腎上腺的壞死頗具明顯。在人類的病灶更可見結膜炎（conjunctivitis）、角膜結膜炎（Keratoconjunctivitis）及中樞神經的壞死（necrosis of CNS）。

診斷

一、臨床診斷

診斷時應先了解是否曾經接觸過猴子，再依表 1 做診斷。死亡後的病理切片可發現在腦組及脊髓出現廣泛的病變與壞死。無法藉由這些病變區分是單純疱疹腦炎或 B 病毒感染症。此外由於和第 I 型單純疱疹病毒發生強烈的交叉反應因此無法用血清學方法區分。

二、實驗室診斷

1. 病毒分離

取咽喉拭子、腦脊髓液、咬傷部位或抓傷部位檢體接種在 Vero 或 HeLa 細胞，而後逐日觀察是否出現 CPE 及包涵體並用抗體確認。此項工作必須在 P3 高安全實驗室內進行，但病毒培養必須在 P4 實驗室內進行。

2. 檢測病毒基因

用 PCR 法檢測檢體中是否有疱疹 B 病毒基因，但必須做序列分析以區分其他近緣疱疹病毒。

3. 檢測血中抗體

可利用 ELISA 法，墨點法檢測血中抗體，但 CHV-1 與 HSV 及綠猴疱疹病毒(simian agent 8) 或 Herpesvirus Papio 2 具共同抗原性，因此必需加以區分。

三、鑑別診斷

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 B 病毒之特異性抗體或有四倍以上上昇，即可確認。

藉 PCR 法及限制酶片段長度多態性法（restriction fragment length polymorphism；RFLP）區分 HSV-1 或 B 病毒。

治療

目前在臨床上，使用抗疱疹病毒藥物，做為暴露於猴疱疹病毒後的預防性用藥及治療，該藥物雖然較為昂貴，然健保並非無給付；而且預防 B 病毒最關鍵的時期為暴露後的幾分鐘內，馬上以清水或無菌生理食鹽水進行皮膚或黏膜清潔，沖洗時間應持續 15 分鐘以上。此時是降低感染機率最重要的工作。其實，出外踏青時，只要遠離感染源，對於這種人畜共通致命率達 7 成的猿猴 B 病毒並無需過於擔心。

控制與預防

應小心處理猴子，如排泄物，活體材料（猴腎細胞培養）也應防止被猴子咬傷、抓傷。有可能經由人傳人，因此處理病患時應帶手套、護目鏡及口罩。目前本病無有效疫苗也無有效的預防方法，但若有意外事故發生時應盡速清洗傷口並服用抗疱疹病毒藥物以減輕病情的嚴重度。

在處理污染的籠架時，病媒會經由皮膚創口部位傳染，是一個已確定的感染原因(Palmer 1987)。經由空氣飛沫傳染則不是 B 病毒很重要的傳染途徑。靈長類飼養管理者有必要使用保護性衣物，降低暴露在感染原的機會，並儘可能減少直接接觸受驚嚇的猴子。

目前台灣地區雖然尚無疫情，但卻是天然宿主獼猴屬猴子的生活圈，因此不論是動物園或野放區均應嚴加管理監視。

參考書目及文獻

1. 劉振軒、潘銘正、蔡睦宗、龐飛、黃瑞禎、陳豪勇、廖明一、許永祥。簡明人畜共通傳染病。財團法人台大獸醫學系系友文教基金會。2004。
2. Bennett AM, Slomka MJ, Brown DW, Lloyd G, Mackett M. Protection against herpes B virus infection in rabbits with a recombinant vaccinia virus expressing glycoprotein D. J Med Virol;57:47–56,1999.
3. *Cercopithecine herpesvirus 1 (B virus) infection resulting from ocular exposure. Appl Occup Environ Hyg.* 16:32–4, 2001.
4. Cohen JI, Davenport DS, Stewart JA, Deitchman S, Hilliard JK, Chapman LE, et al.

- Recommendations for prevention of and therapy for exposure to B virus (*Cercopithecine herpesvirus 1*). Clin Infect Dis.35:1191–203, 2002.
5. Holmes GP, Chapman LE., Stewart JA, Straus SE, Hilliard JK, Davenport DS. :Guideline for the prevention and treatment of B-virus infections in exposed person. Clin Infect Dis.20:421-439, 1995.
 6. Huff JL, Barry PA. B-virus (*Cercopithecine herpesvirus 1*) Infection in Humans and Macaque: Potential for Zoonotic Disease. Emerging Infectious Disease. Vol(9). No.2, 2003.
 7. Hull RN. B virus vaccine. Lab Anim Sci. 21:1068–71, 1971.
 8. Loomis-Huff JE, Eberle R, Lockridge KM, Rhodes G, Barry PA. Immunogenicity of a DNA vaccine against herpes B virus in mice and rhesus macaques. Vaccine. 19:4865–73, 2001.
 9. Monkeys with herpes B virus culled at a safari park. Commun Dis Rep CDR Wkly.10:99,102, 2000.
 10. Ohsawa K, Black DH, Sato H, Eberle R. Sequence and genetic arrangement of the U(S) region of the monkey B virus (*Cercopithecine herpesvirus 1*) genome and comparison with the U(S) regions of other primate herpesviruses. J Virol. 76:1516–20, 2002.
 11. Scinicariello F, Eberle R, Hilliard JK. Rapid detection of B virus (*Herpesvirus simiae*) DNA by polymerase chain reaction. J Infect Dis. 168:747–50, 1993.
 12. Weigler BJ, Hird DW, Hilliard JK, Lerche NW, Roberts JA, Scott LM. Epidemiology of *Cercopithecine herpesvirus 1* (B virus) infection and shedding in a large breeding cohort of rhesus macaques. J Infect Dis. 167:257–63, 1993.
 13. Whitley RJ: *Cercopithecine herpesvirus 1* (B virus). Fields Virology 3rd ed. (Fields BN, Knipr DM, Howley PM, et al) Lippincott-Raven Pub. Philadelphia, 2623- 2635, 1996.