

第一章 西尼羅熱現況與診斷

蕭世烜

國立嘉義大學獸醫學系

西尼羅病毒 (West Nile Virus) 是一藉蚊子傳播之黃病毒 (flaviviruses)、與日本腦炎 (Japanese encephalitis) 和聖路易腦炎 (St. Louis encephalitis) 病毒密切相關。這些病毒主要藉由於蚊子與鳥類間之交互傳播週期，長存於自然界中。過去西尼羅病毒只在偶發之情況下，感染其他脊椎動物 (包括人類和馬) 並導致疾病。然而於近十年來，西尼羅病毒已再度成爲一個重要的病原，引發最近幾次腦脊髓炎大流行，席捲了整個北美洲以及歐洲、非洲與西亞各地，包括美國 (USA, 1999-至今)、加拿大 (Canada, 1999-至今)、羅馬尼亞 (Romania, 1996-1997)、捷克 (Czech, 1997)、阿爾及利亞 (Algeria, 1994)、剛果 (Congo, 1998)、俄羅斯 (Russia, 1999) 及以色列 (Israel, 2002)。

》2002年美國伊利諾州 (Illinois) 西尼羅病毒大流行

西尼羅病毒最早於1937年在烏干達 (Uganda) 被分離和鑑定。60年後，西尼羅病毒首度傳入美國。並於5年內迅速蔓延，遍及北美洲。

上一次於美國伊利諾州發生之重大蟲媒黃病毒疫病，是於1975年期間爆發之聖路易腦炎大流行，其中造成578人發病 (佔全美病例之27%) 和47人死亡。自此聖路易腦炎疫情發生後，美國伊利諾州持續進行五項蟲媒病之監控計劃：包括蚊池、野生鳥類、死亡鳥隻、馬、和人體的檢測。爲因應1999年西尼羅病毒首次於位在西半球之紐約市確診，伊利諾州於2000年將西尼羅病毒納入此一蟲媒病之監控計劃。

於2001年，西尼羅病毒感染之蚊蟲、鳥類以及馬匹之首例陸續於伊利諾州內檢出，但仍無人類感染之病例。於2002年5月2日，一隻於伊利諾州凱恩縣 (Kane County, 芝加哥以西約30英里) 蒐集之死亡鳥隻，經剖檢與免疫組織化學 (immunohistochemistry) 染色後，證實感染西尼羅病毒。正因爲此一前哨性發現，伊利諾州公共衛生部 (IDPH) 將每年例行之季節性蟲媒病之人體樣本檢測，提前一個月於2002年5月15日實施。2002年期間，伊利諾州公共衛生部收到884例西尼羅病毒感染人類的病例報告，居全美國各州於2002年西尼羅病毒大流行之首，其中66例不幸因病死亡。總西尼羅病毒感染率佔每十萬人口之7.1。受感染與死亡病患之平均年齡分別是56和78歲。91%之死亡病例同時患有腦炎，併發腦炎後之死亡率爲18.6%。病人大於50多歲有顯著較高之併發腦炎的風險。

》西尼羅病毒於馬之疫情

1994年以前，西尼羅病毒非但未受公共衛生界之正視，反而被視爲一種由蚊子傳染的鳥類疾病，感染人類或造成馬匹疾病只是偶爾案例。唯一之例外，發生於1962與1963年法國東南部 Camargue，此次西尼羅病毒疫情共有80匹馬受感染，呈現共濟失調及虛弱等症狀，其中25%-30%馬匹死亡。

1990年代中期以後，西尼羅病毒爆發次數及其嚴重程度顯著上升。在1996年摩洛哥 (Morocco) 疫情中，94馬匹受感染，其中42匹死亡。1998至2000年於以色列之西尼羅病毒大流行，感染個案逾400

人，其中325人住院，33人死亡，至少有75匹馬受感染，15匹馬死亡，且大量禽鳥（尤其是鵝）也因而死亡。此外，1998年於義大利北部（14匹）及2000年於法國（131匹）分別發生兩起限於馬匹之西尼羅病毒疫情。

1999年夏末，西尼羅病毒首次登陸西半球，短短八週內，紐約市大都會地區共59人因重症送醫，7人死亡。同時，大約有20匹馬被確認為因而併發腦炎，並有大量禽鳥（尤其是烏鴉）因而死亡。此西尼羅病毒之疫情，並未因紐約寒冷的冬天而消失。至2000年底，美國於亞特蘭大之疾病控制及預防中心共接獲21人、63馬、4304禽鳥和6其他哺乳動物感染西尼羅病毒之病例報告，並擴及東北部其它7州。在接下來三年內西尼羅病毒更進一步傳播，遍及美國、墨西哥、加拿大和加勒比海地區。至2001年，西尼羅病毒擴及20個州，其中738匹馬(大部分來自佛羅里達州)被證實感染西尼羅病毒。

2002年發生橫跨美國之西尼羅病毒大流行並波及加拿大。至2001年年底，西尼羅病毒擴及44個州，4000人受感染，其中284人死亡，15000匹馬因而併發腦炎，16500隻禽鳥因而死亡。

》臨床症狀與治療

西尼羅病毒於馬匹之感染常不帶有任何臨床症狀。然而，於最近之西尼羅病毒大流行中，卻見高比例之人（1%）和馬（10%）的神經系統疾病。除發燒之外，西尼羅病毒於馬匹之臨床表徵，幾乎完全是神經症狀，並反映脊髓、菱腦（rhombencephalon）和中腦（mesencephalon）為主與大腦皮層為次之中樞神經系統病變。最常見的症狀是與脊髓損傷相關，如共濟失調（ataxia），麻痺或四肢癱瘓。這些症狀常伴隨皮膚成束，肌肉震顫與肌肉僵硬。此外於美國疫情中，則有一些馬匹呈現來自延腦（medulla oblongata）、橋腦（pons）、丘腦（thalamus）、網狀結構（reticular formation）、小腦及大腦皮質損傷相關之病徵，包括共濟失調、辨距障礙（dysmetria）並處於不正常的精神狀態（abnormal mentation）如嗜睡（somnolence）、過度興奮（hyperexcitability）甚至具攻擊性（aggression）。有些馬匹則因第7、12與9對腦神經異常，導致顏面神經麻痺、舌頭麻痺與吞嚥困難。

一些馬匹感染西尼羅病毒後自然死亡或受人道性安樂死。馬匹臨床感染西尼羅病毒死亡率於美國2000年、法國2000年與義大利1998年流行時分別為38%、57.1%和42%。相較於人類，年老馬匹未有顯著較高之併發腦炎的風險。

治療馬匹患有西尼羅病毒腦脊髓炎方針，在於減少中樞神經系統炎症反應，防止自我傷害，並提供輸液與營養照顧。

》病理變化（圖一）

西尼羅病毒於馬之病理變化僅限於中樞神經系統，主要造成灰質性腦脊髓炎（polioencephalomyelitis），特別在下腦幹及脊髓腹角等部位尤其明顯。病變的特色以炎症性變化為主，並伴隨少量病毒抗原。病灶包括：以淋巴球和巨噬細胞為主之圍管現象（perivascular cuffs）、急性充血與散發性微神經膠增殖病（microgliosis），並在嚴重的情況下造成神經元退化性變化（neuronal degeneration）、細胞質腫脹（cytoplasmic swelling）及染色質溶解（chromatolysis）。

》實驗室診斷

由於西尼羅病毒於許多馬匹可造成潛伏性感染，並且西尼羅病毒腦脊髓炎之病徵與其它馬神經性疾疾病相當類似，經由實驗室診斷，進一步確定西尼羅病毒的存在是必要的。這些可能造成混淆的疾病包括：日本腦炎、病毒性腦炎（alphavirus encephalitides: eastern, western or Venezuelan equine encephalomyelitis）、原蟲性腦膜腦炎（protozoal meningoencephalitis）、馬泡疹病毒性脊髓炎（equine herpesvirus-1 myelitis）、狂犬病（rabies）及 Borna Disease。確診西尼羅病毒，可直接地偵測病毒，或間接地檢測抗體。檢查樣本可包括死後組織、腦脊液、全血或血清。

病毒檢測：因病毒血症的時期很短且病毒量低，所以直接檢測西尼羅病毒之方法，在臨床上並不實用。陰性病毒檢測結果，不可用以作為未受感染之證據。西尼羅病毒可由腦脊液、血液或組織經接種Vero、RK-13或蚊蟲細胞後加以分離。然而因相關之細胞病變非顯而易見，常須借助間接免疫螢光單株抗體染色來確診。此外，一些具有高敏感性與西尼羅病毒特異性之逆轉錄（reverse transcription）及巢式(nested)聚合酶鏈反應（PCR）之檢驗方法，已成功地用於馬之臨床樣本，作為診斷工具。常用於診斷人類和鳥類樣本之非巢式PCR，因其敏感較低，故不適合使用於馬匹。以西尼羅病毒特異之單株抗體，對中樞神經系統組織（包括大腦皮質、小腦、腦幹和脊髓）進行免疫組織化學染色，也可以使用。用於鳥禽和蚊蟲樣本之抗原捕獲（antigen capture）酵素免疫分析試驗（ELISA）也不適宜用於馬匹。

抗體檢測：雖然血凝抑制和補體結合試驗可用於西尼羅病毒之診斷，因其費力費時，且常與其它黃病毒發生交叉反應，故不被廣泛用。於最近爆發的西尼羅病毒疫情中，傾向使用西尼羅病毒特異之IgM及IgG抗體捕獲酵素免疫分析試驗或蝕斑減少中和（plaque reduction neutralization, PRNT）試驗，作為血清學診斷和監測的方法。由於西尼羅病毒特異之IgM抗體，可於感染6至7天後出現於循環中，並且維持不到3個月，IgM抗體捕獲酵素免疫分析試驗（MAC-ELISA）所檢出之陽性結果，對單一的樣品而言，具有相當之臨床診斷價值。且因IgM抗體不能通過血腦障壁，故可以在腦脊液中的IgM，診斷現行西尼羅病毒感染。此外，由於西尼羅病毒特異之IgG抗體，可於感染後維持至少15個月，廣泛性之西尼羅病毒血清學監測，則常採用IgG抗體捕獲酵素免疫分析試驗。然而，IgM及IgG捕獲酵素免疫分析試驗雖是敏感，但常與其它黃病毒發生交叉反應。更具特異性的蝕斑減少中和（PRNT）試驗已成功用於馬作為西尼羅病毒感染之診斷工具。

》預防和控制

於疫區內，對西尼羅腦炎的預防策略應包括：疫苗注射，藉由控制病媒蚊族群來減少病毒量，以及藉由改變管理模式來降低接觸病媒蚊機會。迄今為止，於北美馬匹中最被廣泛使用的是Fort Dodge Animal Health所研發之全病毒死毒疫苗。然而馬匹若未完成兩劑之免疫注射，仍可感染西尼羅病毒並發病。雖然在北美已有於環境中使用殺蟲劑，來有效控制蟲媒病毒爆發之前例，然而其對環境短期和長期的影響仍是未知的。此外亦可藉由清除死水來防止幼蟲滋生或以夜間無蚊馬廄來安全地和有效地預防西尼羅腦炎。

》 台灣針對防範西尼羅病毒之相關措施

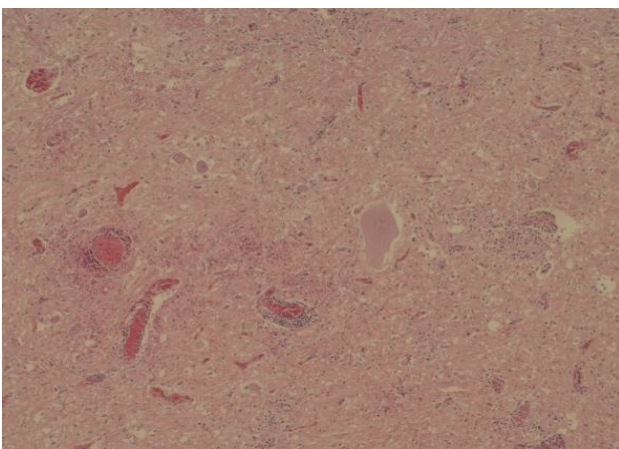
自2002年6月起，行政院農業委員會動植物防疫檢疫局即委託台灣大學獸醫學系執行進口鳥類之西尼羅病毒監測，至目前為止共檢測1315個檢體，均未發現陽性案例。

動植物防疫檢疫局並於2003年6月23日規定，進口之禽鳥類須來自過去一年內未發生西尼羅病毒病例之地區，或於具有防蚊措施之隔離設施內隔離檢疫至少十四天後，才可輸入。進口之馬匹須來自六個月以上無西尼羅病毒病例之馬場，且輸出前於具有防蚊措施的隔離設施隔離十四天以上，並施行西尼羅病毒血清抗體檢測結果為陰性或必須依規定完成西尼羅病毒不活化疫苗接種後，才可輸入。

目前已知的有近60種病媒蚊可傳播西尼羅病毒，包括熱帶家蚊（*Culex quinquefasciatus*），單紋家蚊（*Culex univittatus*），凶小家蚊（*Culex modestus*），尖音家蚊（*Culex pipiens*），地下家蚊（*Culex molestus*），白線斑蚊（*Aedes albopictus*）以及白肋斑蚊（*Aedes vexans vexans*）等。臺灣可能傳播西尼羅熱的蚊種以家蚊屬為主，而且由於家蚊無所不在，病毒若入侵台灣可能會迅速傳播。

》 參考文獻

1. 行政院農業委員會動植物防疫檢疫局. (2006). 馬之輸入檢疫條件. <http://www.baphiq.gov.tw/public/Attachment/6122817244071.pdf>
2. 行政院農業委員會動植物防疫檢疫局. (2005). 禽鳥類之輸入檢疫條件. <http://www.baphiq.gov.tw/public/Attachment/610271513171.pdf>
3. 行政院衛生署疾病管制局. (2006). 指定傳染病－西尼羅熱. http://www.cdc.gov.tw/index_info_info.asp?data_id=1366
4. Castillo-Olivares J and Wood J. (2004). West Nile virus infection of horses. *Vet Res* 35:467-483.
5. Huhn GD, Austin C, Langkop C, Kelly K, Lucht R, Lampman R, Novak R, Haramis L, Boker R, Smith S, Chudoba M, Gerber S, Conover C and Dworkin MS. (2005). The emergence of west nile virus during a large outbreak in Illinois in 2002. *Am J Trop Med Hyg* 72:768-776.



圖一 馬感染西尼羅病毒之灰質性脊髓炎。於脊髓灰質可見以淋巴球和巨噬細胞為主之圍管現象（perivascular cuffs）、急性充血與散發性微神經膠增殖（microgliosis）。H&E染色。