

衛生福利部疾病管制署

EB病毒感染

衛福部 疾病管制署
中區傳染病防治醫療網
王任賢 指揮官

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

何謂傳染性單核球炎?

- 傳染性單核球炎(IM)是由一種最普遍的病毒EB病毒感染所致，此病還有其他的名字叫作glandular fever、Pfeiffer's disease、Filatov's disease、kissing disease、或僅簡稱mono

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎: 病因

- 急性傳染性單核球炎90%為EB病毒引起
- EBV(-)的傳染性單核球炎: 詳情尚待釐清
- 其他皰疹病毒:
 - 巨細胞病毒
 - 第一與第二型皰疹病毒
 - 人類第六型皰疹病毒
- 其他病毒:
 - 腺病毒
 - 甲、乙、丙肝
 - 風疹病毒
 - 愛滋病毒原發感染

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

EB病毒發現的歷史

- 1961在烏干達擔任外科大夫的 Denis Burkitt發現在非洲某些區域的孩子有比較高發的一種淋巴瘤，這就是後來大家熟知的伯基特氏淋巴瘤
- 另一批同區域的研究者M.A. Epstein, Y.M. Barr, and B.G. Achong開始去找尋非洲這些區域來的腫瘤檢體中是否有病毒存在的可能
- 1964藉由電子顯微鏡的幫忙，在這些腫瘤細胞中發現新的皰疹病毒，即現在的EB病毒



烏干達-最早的EB病毒發現在伯基特氏淋巴瘤中

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

病毒學

- Epstein Barr病毒(EBV)
 - 為第四型人類皰疹病毒-
 - (線狀 DNA)
 - 核蛋白衣及醣蛋白外殼膜
- EBV也與鼻咽癌, 伯基特氏淋巴瘤, 何杰金氏淋巴瘤, B細胞淋巴瘤相關



Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

病毒學：結構與基因

- EB病毒的結構為典型的皰疹病毒結構：內部核心DNA，核蛋白衣(nucleocapsid)、皮層(tegment)、及外殼膜
- The entire EBV genome : short and long sections of "unique" sequences (U_s and U_L)

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

流行病學：發生率

- 以人群為基準的研究
 - 90%的人已有EB病毒的抗體
- 最高發生率：出現在15-19歲族群
- 無季節性變化
- 白種人的發生率較其他人種高

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

流行病學：血清盛行率

- 1960年代中：以偵測EBV二種抗體進行調研
 - VCA (長期存在, 感染早期就會出現)
 - EA (短期存在, 感染早期就會出現)
- EBV-VCA抗體：85%成人都具有
- 由於80-95%成人都有血清學感染的證據，顯然大部分的感染發生在嬰兒與孩童時期

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

原發性EB病毒感染： 血清盛行率調查

- 在開發中國家
 - 80-100%的孩童約在3-6歲時感染到
 - 臨床上通常沒症狀或症狀輕微
- 在已開發國家
 - 感染年齡較長，約在10-30歲左右
 - 臨床上多引起傳染性單核球炎
 - 美國大學生的調查：佔原發性EB病毒感染50-75%

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎的傳染

"The Kissing Disease"



Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

流行病學：傳染方式

- 潛伏期
 - 30-50天
 - 潛伏期在年輕的孩童可能會短些
- 口腔分泌物
 - 為主要的傳染途徑，但因潛伏期長所以發生的慢
- 輸血、器官移植
 - 較巨細胞病毒傳染少
- 子宮內傳染
 - 不常見
 - 若母親發生感染也對胎兒無影響，病毒也不會進入胎兒體內

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

致病機制: I

- EB病毒的儲藏窩: 只有人類
- 感染後EB病毒會在唾液腺中存在12-18個月
- 病毒複製
 - 淋巴網狀結締組織系統
 - 肝臟
 - 脾臟
 - 週邊血液的B淋巴球

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

致病機制: II

- 宿主對病毒的免疫反應
 - 異形淋巴球
- 急性EB病毒感染過後, 潛伏在淋巴球與內皮細胞內的EB病毒會持續存在不會死亡
- 在潛伏感染時期, EB病毒會以游離基因(episome)的方式存在於B淋巴球及口咽部上皮細胞的細胞核內

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

致病機制: III

- 潛伏性感染時感染細胞內的病毒複製維持著低的幅度
- 在一個潛伏性感染的病人中, 病毒的釋放源自於表皮細胞
- 潛伏性感染的健康人中約有20-30%的人任何時間口腔分泌液中可找到EB病毒

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

分子生物學: 複製 I

- EB病毒之所以會感染細胞, 通常是利用B淋巴球或鼻咽表皮細胞上的接受器CR2或CD21而進入細胞
- 第二型MHC蛋白則為病毒與接受器之間作用的輔助因子(cofactor)
- 表皮細胞感染後, 病毒會活化複製並導致細胞死亡

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

分子生物學: 複製 II

- EB病毒殼抗原(VCAs)為病毒殼體上的蛋白, 也可出現在EB病毒侵犯的細胞上
- EB病毒早期抗原(EAs)共包含15種以上的蛋白, 分布於整個病毒基因序列上
- EB病毒核抗原(EBNA)共包含6種出現在EB病毒感染的細胞細胞和上的病毒蛋白

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

EB病毒殼抗原(VCAs)



Acetone fixed B95-8 cells.
Stained for viral capsid antigen (VCA)
Multi-nucleated cell

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw



衛生福利部疾病管制署

分子生物學:潛伏感染

- 潛伏感染於B淋巴球內的EB病毒為病毒的最大儲藏窩
- 病毒活躍時可產生>100種的基因產物，但在潛伏感染時只可表現出11種基因產物
- EB病毒就是以這種方法減少被細胞毒性T淋巴球認出的機會

Taiwan CDC

http://www.cdc.gov.tw



衛生福利部疾病管制署

分子生物學:轉化

- EB病毒通常會轉化成成熟的B淋巴球，使其分泌出完整的免疫球蛋白
- EB病毒也可轉化較早期的B淋巴球，這些B淋巴球尚沒法具備基因重組合成完整免疫球蛋白的能力

Taiwan CDC

http://www.cdc.gov.tw



衛生福利部疾病管制署

分子生物學:亞型

- EB病毒有兩種亞型
 - EBV-1 (A型): 多在西方國家
 - EBV-2 (B型): 毒性較弱
- 免疫異常的人
 - 可1型2型混合感染
- 二亞型病毒均能引起EB病毒感染所有的臨床表現，只有分布地區的差別而已

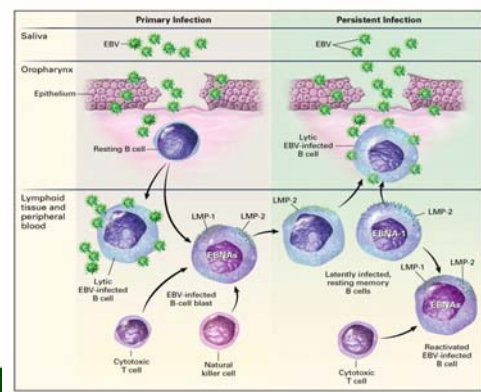
Taiwan CDC

http://www.cdc.gov.tw



衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎



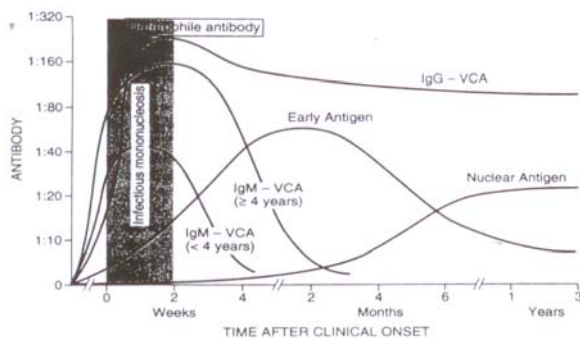
CDC

c.gov.tw



衛生福利部疾病管制署

血清EB病毒抗體



Taiwan CDC

http://www.cdc.gov.tw



衛生福利部疾病管制署

EB病毒感染時血清抗體反應

感染型態	VCA IgG	VCA IgM	EA(D)	EBNA
未曾感染過	-	-	-	-
急性感染	+	+	+/-	-
最近感染	+	+/-	+/-	+/-
過去感染	+	-	+/-	+

Taiwan CDC

http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

症狀

- **急性傳染性單核球炎**
 - 疲倦不舒服1-2週
 - 喉嚨疼, 咽炎
 - 後眼窩頭疼
 - 發燒
 - 肌肉疼
 - 噁心
 - 腹疼
 - 全身淋巴腫
 - 肝脾腫大

Mononucleosis causes:

- Fever
- Fatigue
- Sore throat
- Swollen lymph glands



Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

- **咽炎**是傳染性單核球炎最重要的表現
 - 1/3病人: 滲出性咽炎
 - 25-60%的病人: 在軟硬顎交界處可出現出血點
 - 扁桃體可以腫得很大, 甚至造成氣道阻塞

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

- **淋巴結腫: 90%**
 - 對稱性腫大
 - 輕微觸痛, 但仍可移動
 - 後頸部淋巴結腫
 - 前頸部及下頷部淋巴結腫
 - 腋下及腹股溝部淋巴結腫
 - 腋骨內上髁(epitrochlear)淋巴結腫為傳染性單核球炎的特徵, 具診斷價值

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

- **肝腫大: 60%**
 - 黃疸少見
 - 常見肝臟區域持續疼痛
- **脾腫大: 50%**
 - 可在左肋緣下2-3公分觸摸得到
 - 在發病一周內迅速腫大, 接著7-10天漸次縮小
 - 脾臟會因受到輕度創傷而破裂, 甚至自動破裂

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

- **斑丘疹: 15%**
 - 色淡, 紅色, 分布廣而散
 - 3-15%的病人會出現, 常見於年輕孩童
 - 80%的病人會因使用氨卞西林或阿莫西林而產生皮疹
 - 血中可找到對抗氨卞西林或阿莫西林的IgG及IgM抗體

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎的皮疹



IM with rash after treatment with amoxicillin or ampicillin

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

- 眼皮水腫: 15%
 - 多出現在第一週
- 四歲以下的孩童: 較常見的表現為
 - 脾腫大 or 肝腫大
 - 皮疹
 - 上呼吸道感染症狀

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

Clinical manifestation of IM in children and adults

Sign or symptom	Frequency (%)		
	Age < 4 yr	Age 4 – 16 yr	Adults (range)
Lymphadenopathy	94	95	93 – 100
Fever	92	100	63 – 100
Sore throat or tonsillopharyngitis	67	75	70 – 91
Exudative tonsillopharyngitis	45	59	40 – 74
Splenomegaly	82	53	32 – 51
Hepatomegaly	63	30	6 – 24
Cough or rhinitis	51	15	5 – 31
Rash	34	17	0 – 15
Abdominal pain or discomfort	17	0	2 – 14
Eyelid edema	14	14	5 – 34

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎

Exudative pharyngotonsillitis

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎

Cervical lymphadenopathy Hepatosplenomegaly

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

Main symptoms of Infectious mononucleosis

- Central**
 - Fatigue
 - Malaise
 - Loss of appetite
 - Headache
- Throat**
 - Soreness
 - Reddening
- Respiratory**
 - Cough
- Systemic**
 - Chills
 - Fever
 - Aches
- Visual**
 - Photophobia
- Tonsils**
 - Reddening
 - Swelling
 - White patches
- Lymph nodes**
 - Swelling
- Spleen**
 - Enlargement
 - Abdominal pain
- Gastric**
 - Nausea

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎：實驗室診斷

- 三項實驗室確診的條件
 - 淋巴球增加
 - 周邊血塗片出現>10%的異淋
 - EB病毒血清反應陽性

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

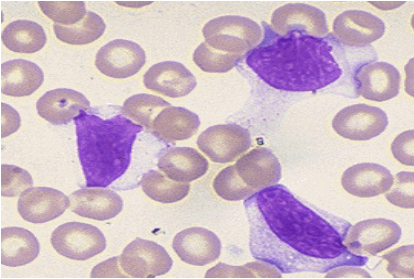
傳染性單核球炎：實驗室診斷

- 血球常規檢查
 - 40-70%, 白細胞增加 (10,000-20,000/立方釐米)
 - 發病第二週, 僅10%的病人白細胞數> 25,000 /立方釐米.
 - 80-90%的病人有淋巴球增加(>50%). 淋巴球增加在發病2-3週時最嚴重, 會持續2-6週
 - 20-40%的病人會出現>10%的異淋(Downey types)
 - 25-50%會出現輕度血小板減少

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎：實驗室診斷



atypical lymphocytes : Downey types

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎：實驗室診斷

- 肝功能檢查
 - 80-100% 肝功能異常
 - 鹼性磷酸酶, 轉胺酶及膽紅素增加, 在發病5-14天最嚴重
 - 谷氨酰轉胺酶(GGT)稍微升高, 峰值出現在1-3週, 也有病人升高12個月的
 - 95%的病人乳酸脫氫酶會升高
 - 大多數人肝功能在3個月都能恢復正常

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎：實驗室診斷

- 異嗜抗體
 - 50% 發病一周會出現
 - 60-90%發病2-3週會出現
 - 第四至第五週會下降, 症狀出現2-3個月滴度會降至<1:40
 - 20%的病人1-2年後仍可見到低度
 - 2歲以下孩童: 10-30%
 - 2-4歲孩童: 50-75%

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎：實驗室診斷

- EB病毒血清反應
 - EAs (早期抗原): 在早期裂解期出現
 - VCA (病毒殼抗原) 及膜抗原: 在晚期裂解期出現
 - EBNA (病毒核抗原): 在潛伏性感染期
 - 膜抗原: 通常不測抗體

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎: 實驗室診斷

EB抗體產生的時間

- **EA(早期抗原抗體)**在症狀開始就會升高: 升高約3-4週, 然後以3-4個月的時間下降到測不到的程度, 但低滴度在感染一年或數年後仍可測到
- **VCA-IgM(殼抗原IgM抗體)**通常在症狀開始就測得到, 峰值出現在2-3週, 然後下降3-4個月到測不到
- **VCA-IgG(殼抗原IgG抗體)**通常在症狀出現後才開始上升, 峰值出現在2-3個月, 然後持續終生
- **EBNA(核抗體)**: 在緩解期出現, 且持續終生

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎的治療: I

醫療照顧:

- 自限性疾病: 不需要特別治療
- 若產生內外科合併症則可住院治療
- **阿昔洛韋** (10 毫克/公斤/次 靜注 q8h 共7-10天)
 - 可抑制病毒自口咽分泌
 - 臨床症狀緩解效果不佳
- **丙球** (400 毫克/公斤/天 靜注 共 2-5 天)
 - 常反而會造成血小板降低

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎的治療: II

醫療照顧:

- 短程激素治療: 潑尼松龍 (1 毫克/公斤/天, 最高 60 毫克/天 共 7 天並以後續7天降量停藥)
 - 嚴重扁桃體腫大伴隨呼吸道阻塞
 - 嚴重脾腫大
 - 心肌炎
 - 溶血性貧血
 - 嗜血綜合症
 - 抽蓄/腦膜炎

外科照顧

- 脾破裂

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎

日常活動:

- 決定於病人症狀的嚴重度
- 非常疲倦: 休息1-2週
- 倦怠可持續2-3個月
- 病人2-3週不讓運動或提重物
- 有些專家建議2個月不要從事會讓脾臟破裂的活動

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎: 合併症

- **肝炎:** > 90%病人會出現
 - 肝功能: 在地2週至第3週肝功能會增加至正常的2-3倍內
 - 45%病人膽紅素會增加, 但僅5%出現黃疸
- **血小板:**
 - 50%病人會出現輕度血小板低下
 - 症狀出現一週後血小板數約為10-14萬, 然後慢慢以3-4週時間恢復

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎: 合併症

- **溶血性貧血**
 - 0.5-3%會因產生冷反應抗體、抗I抗原抗體、三磷酸異構酶抗體而產生溶血
 - 溶血通常輕微, 在症狀出現第2至第3週最嚴重
- **上呼吸道阻塞**
 - 0.1-1%會因為淋巴結腫造成上呼吸道阻塞
 - 此時以激素治療通常奏效

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎:合併症

- 脾臟破裂: 0.1-0.2%
 - 自動破裂或外傷破裂
 - 多出現在發病第2至3週
 - 左肋下輕至重度腹痛, 有時會放射至左肩及左上鎖骨區
 - 大量出血: 休克

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎:合併症

- 血液科的合併症
 - 嗜血綜合症
 - 免疫性低血小板紫斑, 可能會演變成再生不良性貧血
 - 在先天性球形紅細胞症或遺傳性橢圓形紅細胞症病人身上會產生加速形溶血
 - 散在型血管內凝血伴隨肝損害偶會發生

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎:合併症

- 神經學合併症: <1%
 - 多出現在第一週
 - 通常都尚未出現異嗜抗體
 - 嚴重可致死, 但大多可完全恢復
 - 無菌性腦膜炎、急性病毒腦炎、昏迷、腦膜炎、腦膜腦炎
 - 第九對腦神經麻痺、週邊顏面神經麻痺、聽力喪失、臂叢神經損害、多發顏面神經麻痺、吉倫巴利綜合症、自主神經損害、副交感神經失調導致腸胃道功能失調、急性小腦性運動失調、橫斷性脊髓炎

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎:合併症

- 心肺合併症
 - 罕見
 - 慢性間質肺炎
 - 心肌炎及心包膜炎

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎:合併症

- 自體免疫合併症
 - EB病毒感染可產生自體免疫或雷氏綜合症
 - 傳染性單核球炎時可產生出很多非針對EB病毒的抗體, 包括自體免疫抗體、抗I抗體、冷溶血抗體、抗核抗體、類風濕因子、冷球蛋白、循環性免疫複合體

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎:合併症

- 不明合併症
 - 腎病: 免疫性腎炎, 腎衰竭, 陣發性夜間血紅素尿症
 - 冠狀動脈搭橋術或輸血過後產生的類傳染性單核球症: 原發性巨細胞病毒感染的機會高於EB病毒感染
 - 以前認為與EB病毒有關的年輕成人女性的綜合症(慢性疲勞+肌肉痠疼+喉嚨疼+輕度認知功能失調), 現已認為無關

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

氯卞西林與傳染性單核球炎

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

簡介

- 氯卞西林在傳染性單核球炎常伴隨高機率的皮疹
- 出現皮疹的機率約為90%

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署



Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

致病機制

- 不明!
- 為非過敏反應
- 病毒感染會增加IL5, 上調角質化上皮細胞的MHC II
- 氯卞西林可以與MHC II結合, 並被T淋巴球認出

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

治療

- 不須治療, 自己會清除

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染性單核球炎: 預後

- 免疫正常人: 可在數月後完全康復
- 常見的血液科及肝臟合併症會在2-3個月內緩解
- 神經學合併症
 - 兒童: 很快恢復
 - 成人: 會留下神經學後遺症
- 所有感染者都會變成潛伏性感染
 - 通常沒有症狀

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

預防



Taiwan CDC
<http://www.cdc.gov.tw>

衛生福利部疾病管制署

預防作為

- 不須隔離:傳染力低
- 避免接觸他人唾液
- 避免和急性病患接吻
- 保持乾淨狀態:避免和孩童共用日常照顧工具
- 疫苗目前正在研發中

Taiwan CDC
<http://www.cdc.gov.tw>

衛生福利部疾病管制署

多謝聆聽

Taiwan CDC
<http://www.cdc.gov.tw>