

醫用病毒學

戴佛香·陳吉平／編著



睿煜出版社／出版

醫用病毒學

戴佛香 編著
陳吉平

睿煜出版社出版

醫用病毒學

編著者：戴佛香、陳吉平

出版者：睿煜出版社

發行人：潘錦燁

社址：屏東縣內埔鄉育文路68號

經銷處：①國立屏東農專圖書文具部

②建利書局

屏東市林森路28之3號 (08) 7227987

訂書專線：(08) 7703957

新聞局登記證局版台業字第4120號

印刷：永美印刷公司

裝訂：信亞裝訂廠

定價：400元

郵撥：0451310-4(潘錦燁)

1989年9月初版

■版權所有・翻印必究■

(如有破損或缺頁，請寄回更換)

作者簡介

戴佛香：曾任國防醫學院醫學形態學系主任及微生物研究所主任

曾任中國醫藥學院教授兼微生物學科主任

現已退休居美國專精著書

陳吉平：現職高雄醫學院微生物學副教授

前 言

歷史上，病毒傳染屢屢影響人類健康、社會安寧、國民生計與群眾生命，但有關病毒及其引起疾病的知識，則淵源於近代。病毒學的發展顯然決定於實驗室培養病毒方法的進步，及病毒與其分子在傳染細胞內所發生之變化，及生化特性之測定，例如，細胞培養技術，多蛋白胨分析，單株抗體製造，核酸之詳細特性及重組DNA技術之應用等，均為醫用病毒學發展之重要關鍵。

分子生物學的進步，對於病毒之致病機轉獲得許多新認識與了解。而病毒複製的豐富知識，也提供抗病毒治療的寶貴資料。預料最近之將來，有效的化學治療劑將加速出現。這些有效的化學治療劑便可彌補目前已奏效免疫預防功效之不足。因為生物醫學的突飛猛進，疫苗之使用機會可能愈為廣泛，新產品將層出不窮。

本書命名為醫用病毒學全書計十九章。首先分章描述病毒結構，化學組成，生物學及免疫學特性及病毒複製。於論述病毒傳染之前，先分章提供流行病學，宿主反應，及病毒診斷之臨床應用等基本觀念。病毒傳染包括急性、潛性、慢性、及腫瘤（癌）性傳染，每章依下列各項：病毒特性、流行病學、傳染方式、臨床症狀、致病機轉、實驗診斷、及防治方法等，選擇其重要部分而申論之。另有專敘述抗病毒藥物，干擾素之運用及預防接種，將化學治療藥物，干擾素及預防接種劑作綜合介紹。

最後我們希望本書使讀者確能徹底理解各種主要病毒之發病過程，現代化之診斷方法，及其重要之預防措施。

本書倉促付梓、錯誤難免，希醫學先進不吝指正為幸。

戴佛香

中華民國77年10月10日
於美國加州洛杉磯

醫 用 病 毒 學

目 次

第 一 章	導 言	1
第 二 章	病毒之構造、組成與分類	5
	一、病毒原之性質	5
	二、病毒之核酸	6
	三、病毒之形態	10
	四、病毒之分類	18
第 三 章	病毒之檢定	19
	一、測定傳染單位	19
	(一) 病毒斑法	19
	(二) 病灶法	20
	(三) 痘疹計數	21
	(四) 終點稀釋法	21
	二、測定物理或化學性質	22
	(一) 血球凝集作用	23
	(二) 血球凝集作用與病毒吸附	23
	(三) 各種病毒之血球凝集作用	24
	(四) 病毒微粒之直接計數	24
	(五) 物理微粒與傳染性病毒微粒比率	24
	(六) 測定病毒免疫性質	25
	(七) 測定病毒酶	26
第 四 章	病毒之複製	27
	一、吸附	27
	二、穿入	30
	三、去膜	33

四、病毒核酸與蛋白之合成	34
五、RNA 病毒之生物合成	37
六、病毒原之組合	44
七、病毒原之釋出	47
八、結論	49
第 五 章 病毒傳染之宿主反應	50
一、免疫機轉	50
二、病毒抗原	51
三、免疫反應	53
四、病毒傳染性之剔除	57
五、受傳染細胞之清除	61
六、免疫清除	65
七、干擾素	67
八、病毒之免疫抑制	70
九、結論	70
第 六 章 病毒傳染之病理學	72
一、發病機轉	72
二、受傳染細胞之鏡檢變化	79
三、病理學與病毒檢驗之相關性	88
四、宿主免疫反應之組織病理學	92
五、免疫病理學	95
六、病毒基因體之分子測定	98
第 七 章 病毒傳染之迅速診斷	100
一、迅速病毒診斷之優點	100
二、臨床標本之直接檢（定）查	101
三、病毒分離與鑑定	111
四、病毒之免疫試劑	111
五、血清學檢驗	113
六、未來展望	117
七、結論	117

第 八 章	流行病學	119
一、	病毒之傳染方式	119
二、	流行病學之描述	121
三、	流行病學史.....	128
四、	潛性持續性及復發性傳染	130
第 九 章	預防接種	133
一、	病毒疫苗之性質	133
二、	預防接種之原則	136
三、	各種預防接種	138
(一)	脊髓灰白質炎	138
(二)	麻疹	141
(三)	風疹	145
(四)	流行性腮腺炎	147
(五)	狂犬病	149
(六)	流行性感冒	150
(七)	B型肝炎	151
(八)	黃熱病	155
(九)	腺病毒急性呼吸道病	156
(十)	天花	156
(十一)	其他實驗性疫苗	156
第 十 章	抗病毒藥物	161
一、	天花	161
二、	A型流行性感冒	161
三、	鼻病毒傳染	164
四、	水痘—帶狀疱疹	166
五、	單純疱疹病毒傳染	168
六、	B型肝炎	171
七、	人類干擾素之臨床應用	173
第十一章	呼吸道之病毒傳染.....	186
一、	傷風	186

(一) 鼻病毒	188
(二) 冠狀病毒	190
二、兒童喉氣管小枝氣管炎及肺炎	191
(一) 副流行性感冒病毒	192
(二) 呼吸道合體細胞病毒	193
三、成人流行性感冒及非典型性肺炎	195
(一) 流行性感冒病毒	197
(二) 腺病毒	202
四、診斷	205
五、醫院傳染	207
六、治療	208
七、預防	210
第十二章 中央神經系統之病毒傳染	212
一、急性臨床症候群	212
二、發病機轉	213
三、引起中央神經系統病之病毒	215
(一) 腸病毒	216
(二) 幼兒期之病毒傳染	219
(三) 昆蟲媒介病毒	220
(四) 單純疱疹病毒	234
(五) 狂犬病病毒	236
四、診斷	239
第十三章 肝炎及病毒性腹瀉	242
一、病毒性肝炎	242
(一) B型肝炎	245
(二) A型肝炎	254
(三) C型(非A非B型)肝炎	257
二、胃腸炎病毒	260
(一) 諾瓦克病毒	263
(二) 輪狀病毒	264

(三) 其他胃腸炎病毒	266
1. 腸型腺病毒	266
2. 冠狀病毒	267
3. 杯狀病毒	267
4. 星狀病毒	267
第十四章 流行性腮腺炎及兒童疹病	269
一、流行性腮腺炎	269
二、麻疹	272
三、風疹	276
第十五章 疱疹病毒傳染	295
一、生物學特性	296
二、病毒結構及抗原性	297
三、發病機轉	301
四、實驗診斷	309
五、免疫性	312
六、流行病學	313
七、防治方法	315
八、B病毒傳染	318
第十六章 眼部之病毒傳染	327
一、引言	327
二、眼部疱疹	331
三、眼部腸病毒傳染與急性出血性結膜炎	338
四、眼部之腺病毒傳染	346
五、水痘或眼部帶狀疱疹	357
六、眼部巨細胞病毒傳染	359
七、眼部牛痘	360
第十七章 慢性病毒病	362
一、枯魯	362
二、C J 病	365
三、進行性多病灶性腦白質病	365

四、亞急性硬化性全腦炎	369
第十八章 生殖道之病毒傳染	372
一、單純性疱疹病毒傳染	372
二、尖形濕疣	377
三、接觸性軟疣	379
四、後天性免疫缺乏症候群（愛滋病AIDS）	380
第十九章 病毒與癌病	404
一、引起細胞變型之病毒	410
（一）乳頭狀腫瘤多形性腫瘤空泡病毒	410
（二）腺病毒	414
（三）疱疹病毒	415
（四）B型肝炎病毒	416
（五）逆向病毒	416
二、病毒與人類癌病	421
（一）子宮頸癌	422
（二）勃克德氏淋巴腫瘤	422
（三）鼻咽癌	424
（四）肝細胞癌	425
（五）T細胞白血病	426
三、結論	427

第一章 導 言

病毒之定義與重要性：

病毒(virus)乃人類疾病之重要致病原(pathogen)，常引起急性病，甚至由病毒引起之各種慢性病也在逐次遞增之中。以美國而言，每年約有四分之一之病患係因傳染(infection)而引起，其中有一半以上為病毒傳染。此數目尚不包括未經醫師診斷之病毒傳染。他如17歲以下之年青人，於三分之二之急性病係因傳染而致病，其中有一半為病毒所引起。同時，消耗於病毒傳染之經費，每年高達數億美元。如美國於流行性感感冒病毒(influenza virus)大流行(pandemic)期間，每年消耗5～6億美元，且死亡率(mortality)高達七萬人。以全球而言，傳染乃為疾病與死亡之最常見病因，而其中以病毒佔最高之死亡率。例如世界各地每年腹瀉(diarrhea)病例達數億件，死亡人數達五百萬至一千萬人，而其中大多數係由病毒傳染所致。

傳染人類之病毒多達400種，且仍在分離(isolation)增加之中。其致病程度輕重不一，輕者如輕度呼吸道傳染，重者如急性與慢性神經疾病及贅瘤(neoplasm)等。至於感染範圍，除人類外，也為低等動物、昆蟲、植物及細菌之致病原。本書雖偏重於人類之病毒疾病，但近二十年來，細胞生物學(cell biology)與分子生物學(molecular biology)之突飛猛進，有關病毒基本性質之研究，可謂功不可沒。如核酸複製(nucleic acid replication)之機轉，mRNA(messenger RNA)之合成與處理(processing)，蛋白合成，

胞膜構造及組合(assembly)等奧秘之闡釋，乃得自病毒之鑽研。因此，病毒學(virology)對現代生物學之革新與突破，可謂一大貢獻。Iwanowski 氏與 Beijerinck 氏於 1892 年分別証實植物之菸草鑲嵌病病毒(tobacco mosaic virus ; TMV)具有傳染性後，病毒始被認為疾病之致病原。而病毒與細菌之基本不同，最初係根據病毒能通過細菌濾器(bacterial filter)。人類及動物最初發現之病毒係 Loeffler 與 Frosh 二氏於 1898 所發現之口蹄疫病毒 (foot and mouth disease) 及 Reed 氏於 1902 年所發現之黃熱病病毒(yellow fever virus)。至於首次獲得分離之病毒乃雞白血病病毒(chicken leukemia virus)及引起硬性惡性腫瘤(solid malignant tumor)之病毒。此後，即陸續發現自爬蟲類(reptile)以至於靈長類動物(primate)，均可因病毒而引起腫瘤。雖然引起人類一種良性腫瘤(benign tumor)之疣(wart)病毒，早於 1907 年已被發現，不過引起人類癌症(cancer)之病毒，係於最近始被受注目。

1928 年 Rivers 氏所著之濾過性病毒(filtable viruses)首度問世，並網羅所有之有關資料，可謂開病毒學之先河。於該書中，Rivers 氏強調病毒之複製絕對需於活細胞內進行。並指出病毒症之初級病理變化為僅細胞增生(hyperplasia)，或細胞增生後隨之壞死(necrosis)，或僅為壞死。並認為發炎(inflammation)大多由於被傳染細胞受傷害所引起之續發反應(secondary response)。此等明察不愧為半世紀前之先知先覺。

由於早期之病毒分類(classification)係依據其可濾性(filterability)及不為一般光學顯微鏡(light microscope)所察覺，因此強調以細小為其特徵。然而後來發現最大之病毒與

最小之立克次菌(rickettsia)或衣原菌(chlamydia)，其大小之差異甚微。因此，大小並非特定之因素。如欲以適當定義概括所有不同種類之病毒，似有困難。直至1957年Lwoff氏終於下一定義：意謂病毒乃一絕對細胞內及高度致病性之實體，且有一可傳染相(infectious phase)，只有一型核酸，以其遺傳物質形式增殖，不能進行雙分裂(binary fission)，也缺乏產生能量所需之酶(enzyme)。此一定義，使病毒可與細菌及其他各種致病原相區別，並強調細胞內性質及依賴宿主細胞(host cell)之合成系統。不過以上定義係下於負股病毒(negative strand virus)被發現之前，因此類病毒無法賴端其自身核酸複製。於是1978年Luria與Darnell二氏提出另一適宜之定義：意謂病毒之整組基因(genome)係由核酸所構成，且於活細胞內藉細胞合成系統進行複製，並引起特殊成分之合成，俾病毒基因組傳至其他細胞。不過上述定義尚不能包括類病毒(viroid)。類病毒乃植物致病原，僅含單股(single strand)環形RNA，缺乏蛋白殼(protein coat)，也無參予傳遞核酸至其他細胞所需之任何成分。

病毒之重要性質乃其核酸即代表遺傳信息(genetic information)，一旦進入適當宿主細胞後，即重新指令細胞之合成系統。其結果可能發生(1)細胞死亡與急性病，(2)刺激細胞引起生長無法控制，導致惡性變型(malignant transformation)，(3)細胞即非死亡，也非變型，但呈永久性傳染並合成部分或全部之病毒組成，有時終於導致細胞之功能不足與慢性病。

事實上病毒因係絕對之細胞內寄生物，以細胞之合成系統供其複製，且常參予細胞之酶，此乃抗病毒治療之重要課題，也即如何干擾病毒之複製過程而不傷害細胞。所

幸有關病毒之細胞生物學與分子生物學方面之廣泛研究，使得病毒複製之獨特步驟已獲得闡明。因此病毒傳染之化學療法(chemotherapy)雖曾一度絕望，但目前已漸趨成熟，且前途樂觀。

第二章病毒之構造、組成與分類

當代研究病毒之構造與化學始於1935年Stanley氏所進行之菸草鑲嵌病毒之結晶作用 (crystallization)，隨後於1940年Hoagland, Smadel及Rivers等氏首次純化牛痘菌病毒 (vaccinia virus) 並進行化學分析。且引用電子顯微鏡 (electron microscope) 作為病毒之觀察。早期欲以疾病、宿主範圍 (host range) 或器官趨性 (organ tropism) 等作為病毒之分類依據，但未獲成功。因不同病毒可引起相同疾病，且相同病毒也可傳染不同種別 (species) 或器官系統而引起不同之疾病。故較合理之分類系統勢必依據病毒微粒 (virus particle) 之構造及化學性質而定。尤其1950年代後期至1960年代初期，病毒形態與化學特性方面進度迅速，且電子顯微鏡引用背景染色技術 (negative staining technique)。他如病毒大量生產方法之改進，純化及化學分析等進步之神速等，使該分類之構想將可實現。

一、病毒原 (virion) 之性質：

有關病毒之物理及化學性質方面之內容已相當可觀，除人類之病毒外，本章不克依各科 (family) 一一詳述。不過，一般之構造原理可適用於所有病毒，且可作為目前分類之依據。依主要宿主，病毒可再分為動物病毒，植物病毒與細菌病毒等。但有少數植物病毒可於昆蟲宿主內增殖，故有重疊現象。然而不論主要宿主為何，根據構造基礎，一般原理仍

可適用於所有病毒而分類，如表2～1所示。

二、病毒之核酸：

(一) 大小：

病毒所含遺傳物質為核糖核酸(ribonucleic acid ; RNA)或去氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid ; DNA) 。依核酸之不同可將病毒分為兩大類，即RNA 病毒與DNA 病毒。核酸含量範圍低者少至 1 % 如副流行性感冒病毒(parainfluenza virus) , 高者達 25 % 如脊髓灰白質炎病毒(poliovirus) 。至於核酸基因組之大小，小者如小核糖核酸病毒(picornavirus) 與小病毒(parvovirus , 含DNA) , 其分子量為 $1.5 \sim 3 \times 10^6$, 大者如痘病毒(poxvirus) 與疱疹病毒(herpesvirus) , 其分子量為 $100 \sim 200 \times 10^6$ 。以遺傳信息而言，此等病毒基因組可譯錄少則 3 或 4 種，多則數百種之蛋白。

(二) 構造：

病毒核酸不論RNA 或DNA , 皆可為單股(single strand)或雙股(double strand) , 且有少數RNA 病毒如流行性感冒病毒與呼吸道腸道病毒(reovirus) 其基因組可呈分段而非共價連接。此種分段特性，當細胞受兩種病毒株(virus strain) 傳染時，有利於彼此間RNA 斷片之交換，因而獲得遺傳信息之互換。此過程是謂基因重整(gene reassortment) , 以與真正基因重組(gene recombination) 相區別，因後者參予交換之核酸區域，於基因組中呈共價連接。基因重整尤常見於流行性感冒病毒，此現象可能係定期性主要抗原遷移之機轉，因而導致病毒之大流行。核酸之所有構造特徵，其意義雖完全了解，但有些與核酸之複製(replication) 有關。多數之病毒