

首次發生於台灣之豬細胞巨大病毒感染症

楊喜吟 呂榮修 黎南榮 李淑慧 鄭懋勁
廖永剛 李全 林地發

台灣省家畜衛生試驗所

1987年10月間，台灣北部某企業化養豬場一批5週齡小豬350頭陸續發病，在三個星期的病程中死了47頭，死亡率為13.43%。臨床症狀僅見精神沈鬱及呼吸稍急促。剖檢病變以大量胸水（400~500 ml）及心囊液（30~50 ml）、肺小葉間中膈顯著水腫及鼻粘膜潮紅為主。組織病理變化則以非化膿性腦炎、鼻粘膜管泡腺上皮細胞腫脹5至10倍及含有特大之不定形嗜鹼性核內包涵體為特徵。鼻粘膜乳劑及其粘液性排出物經遠心及負染色後，於電子顯微鏡下觀察到直徑約110 nm的無外膜病毒粒子及250 nm的有外膜病毒粒子。

本病由其特徵性的病理變化及電子顯微鏡檢查結果，診斷為豬細胞巨大病毒感染症（porcine cytomegalovirus infection）。此為本病在台灣發生之首次報告。

Done於1955年首先於英國發現在患有鼻炎的豬鼻甲骨粘膜炎上之粘液腺腫大上皮細胞中，存有一種大型嗜鹼性核內包涵體，而稱之為包涵體鼻炎（inclusion body rhinitis）。此後在世界各地相繼有本病的發生報告⁽³⁾。經過多位學者的研究，確認引起豬包涵體鼻炎的病毒屬於疱疹病毒的一個亞群，因會引起感染細胞的異常腫大，所以命名該病毒為細胞巨大性病毒（Cytomegalovirus），又因為包涵體鼻炎的簡稱IBR，與牛傳染性鼻氣管炎（infectious bovine rhinotracheitis）之簡稱相同，為避免混淆，遂改稱為豬細胞巨大病毒感染症（Porcine Cytomegalovirus infection, PCMV infection）^(3,6)。本病在台灣至今仍未有發生之報告。

病 歷

1987年10月間，台灣北部某企業化養豬場一批5週齡小豬350頭，於4週齡離乳後第3、4天相繼發病，臨床上呈現精神沈鬱、呼

吸稍急促及四肢輕微腫脹等症狀（圖1），少數小豬有發熱至41℃之情形，在三個星期的病程中斃死47頭，斃死率為13.43%。發病初期，該豬場管理人員懷疑為弓蟲病及消毒水中毒，但針對此二病因採取適當治療及處理後，仍未能遏止疾病的蔓延，遂檢送8頭發病小豬至本所請求檢驗。

剖 檢 病 變

所有送檢小豬於解剖後，均可見胸腔內積貯400~500 ml之胸水，清澈透明（圖2），凝固後呈黃色膠凍狀；心囊液亦增加至30~50 ml。肺臟全面性水腫，尤以肺小葉間中膈極度擴張，並充滿著清澈液體；肺漿膜面變厚而呈白濁樣，尖葉及心葉有小區域的暗紅色肝變區（圖3）。其中2頭小豬的鼻粘膜顯著潮紅，且有少量漿液性或粘液性排出物（圖4）。全身淋巴結有輕度的水腫；肝臟表面及切面有少數散發的小灰白點。其餘臟器則無明顯的肉眼病變。

組織病理變化

剖檢後，所有臟器均適當採材固定於 10% 中性福馬林溶液中，再經石臘包埋，切成 6 μ 厚之切片，以蘇木紫及伊紅染色，置於光學顯微鏡下觀察。結果在鼻中膈粘膜發現極具特徵性的病變，粘膜除了鬱血外，有多處的小壞死灶及少量淋巴球的浸潤，部份管泡腺上皮細胞有不同程度的腫脹，嚴重者腫脹達 5—10 倍，同時在腫大的上皮細胞內含有特大之不定形嗜鹼性核內包涵體（圖 5），另外尚可見不等量的紡錘形細胞增生。肺臟病變亦頗具特徵性，肺小葉間中膈極度擴張，內含多量粉紅色纖維蛋白性滲出物（圖 6），肝變區的肺泡壁內襯細胞及巨噬細胞則顯著增生，並充塞於肺泡腔內。肝臟有輕度脂肪變性及局部的淋巴球浸潤，並有多量紡錘形細胞的增生。腎上腺的皮質部亦有局部性的淋巴球浸潤（圖 7）。淋巴結輕度水腫，淋巴濾胞周圍的淋巴球顯著減少，而有多量嗜酸性球浸潤及血鐵素沉着。大腦有多處的小神經膠細胞增殖及輕度的淋巴球圍管現象（圖 8）。

微生物學檢查

將肺臟之按捺片及胸水滴於玻片上，在顯微鏡下觀察，未發現有弓蟲增殖體的存在。各臟器以 Trypticase soy agar (TSA) 及 Blood agar 進行細菌分離，結果自送檢之 8 頭小豬中，僅於 2 頭之肺臟分離到 *Moraxella* spp.，其餘之臟器均未分離到任何細菌。

電子顯微鏡檢查

採取肉眼觀察潮紅之鼻中膈粘膜及其粘液性排出物，先以 MEM (Minimum Essential Medium) 製成乳劑及稀釋後，再經 3,000 rpm 30 分鐘遠心，取其上清液於 Beckman Air fuge A-100 Rotor 90,000 rpm 10 分鐘超高速遠心，取其沈澱物，以 2% 磷鎢酸 (Phosphotungstic acid; PTA) 行負染色 1 分鐘後，在電子顯微鏡下觀察。結果發現有兩種病毒粒子：一種是無外膜的病毒粒子，直徑約為 110 nm，中央的密電子核

心直徑約 80—90 nm（圖 9）；另一種是有外膜的病毒粒子，直徑約為 250 nm（圖 10）。依其大小及蛋白衣之二十面體結構，可確認為疱疹病毒 (herpesvirus)。

討 論

由以上檢查結果，本病例可確診為豬巨大細胞病毒感染症。臨床上，本病可以患豬大量之胸水、肺小葉間中膈顯著擴張、鼻粘膜上皮細胞之腫大及含特大之不定形嗜鹼性核內包涵體等特徵性病變供為診斷之依據^(3,6,7,8,9,10)。本病例所見之特異性核內包涵體大小、形態及染色性，與前昔各學者所描述者皆類似，但未能找到 konno 所見之另一小型嗜鹼性核內包涵體⁽¹⁰⁾。Edington 指出，在患豬鼻粘膜粘液腺、淚腺、淚管、副淚腺、副淚管上皮及腎小管上皮等上皮細胞，以及微血管內皮細胞、靜脈竇細胞、血管壁及脾臟的單核細胞、分化中的腎組織、腎小球微血管的內皮細胞及小神經膠細胞等均可見到特徵性的大型嗜鹼性核內包涵體^(3,4)；Harding 及 Konno 則僅於鼻中膈粘膜的管泡腺上皮細胞見到該核內包涵體^(6,10)。本病例亦僅於鼻中膈粘膜的管泡腺上皮細胞發現核內包涵體。另外，本病例亦可在鼻粘膜、肝、腎上腺及大腦見到局部性的淋巴球浸潤，此與 Kelly、Jubb 及 Kennedy 所描述者一致^(8,9)。

Edington 指出本病在感受性高的豬群中可引起胎兒和仔豬的死亡、發育不良、鼻炎及肺炎，死亡率約為 25%，成豬則多為不顯性感染⁽³⁾。Harding 報告之病例為發生於 4 至 7 週齡的小豬⁽⁶⁾；Konno 報告之病例則發生於 3 至 6 週齡的小豬⁽¹⁰⁾。本病例豬場雖飼育有各階段年齡的豬隻，但亦僅有 4 至 5 週齡前離乳的小豬發病，可見其好發年齡多在離乳前後之間。

Booth 等曾以鼻粘膜組織培養 (cultures of nasal mucosa) 成功地分離到細胞巨大性病毒；⁽¹⁾ Watt 等研究各種組織對細胞巨大性病毒的感受性，結果發現只有 3 至 5 週齡的小豬肺泡巨噬細胞 (alveolar macrophages) 有較高的感受性⁽¹²⁾；而 Shirai

等則自長時間繼代培養之豬睪丸細胞中分離到本病毒，且形成特徵性的細胞融合病變作用及核內包涵體⁽¹¹⁾。本病毒在豬體外不易培養分離，且上述鼻粘膜及肺泡巨噬細胞的組織培養技術較難，因此利用小豬睪丸細胞培養或可試行分離本病毒。本病例之診斷過程中，採取鼻中膈粘膜及其粘液性排出物行超高速遠心及負染色後，可在電子顯微鏡下觀察到病毒粒子，其大小、形態與各學者所報告者頗一致^(2,3,11)，此為另一迅速而確實之診斷方法。

細胞巨大性病毒在人亦可引起所謂細胞巨

大包涵體症 (Cytomegalic inclusion disease)，先感染唾液腺及淚腺，引起上皮細胞的腫大及特徵性的核內包涵體，繼而產生全身性的感染⁽⁶⁾。但人與豬的細胞巨大性病毒均各具很強的宿主特異性 (host specificity)，二者間不會相互傳染⁽⁹⁾，因而不會造成公共衛生上的問題。

本病例係台灣首次發生的報告，至於全省豬隻感染及危害的實際情形則有待進一步的調查與研究。



圖 1 發病小豬呈精神沈鬱及呼吸稍急速之臨床症狀。



圖 2 發病小豬的胸腔內積貯多量清澈透明的胸水，肺小葉間中膈顯著擴張。



圖 3 肺臟除小葉間中膈擴張外，漿膜面厚而白濁，尖葉及心葉有小區域暗紅色的肝變。

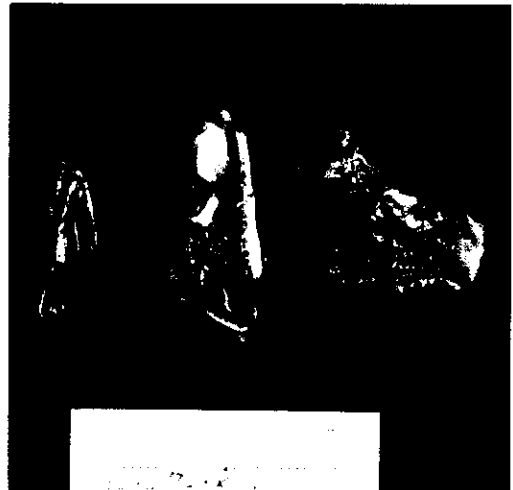


圖 4 鼻粘膜潮紅及含少量的漿液性或粘液性排出物。



圖 5 鼻中膈組織切片鏡檢，可見管泡腺上皮細胞腫大及含特大之嗜鹼性核內包涵體。
H&E stain $\times 400$ 。



圖 6 肺組織病變顯示極度擴張之小葉中膈，空腔內含多量粉紅色纖維蛋白性滲出物。
H&E stain, $\times 40$ 。



圖 7 腎上腺皮質部有局部性的淋巴球浸潤。
H&E stain, $\times 400$ 。

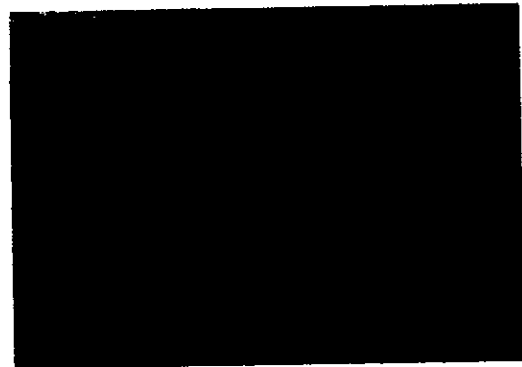


圖 8 大腦有顯著的小神經膠細胞增殖及輕度的淋巴球圍管現象。H&E stain, $\times 200$ 。

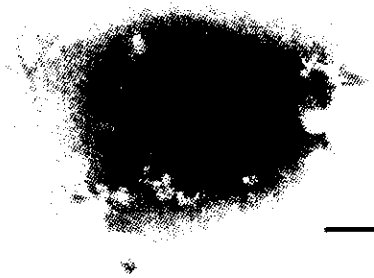


圖 9 鼻中膈粘膜及其粘液性排出物在超高速遠心及負染色後，在電子顯微鏡下所見之無外膜病毒粒子。黑棒表示 100 nm。



圖 10 鼻中膈粘膜及其粘液性排出物在超高速遠心及負染色後，於電子顯微鏡下所見之有外膜病毒粒子。黑棒表示 100 nm。

參考文獻

1. Booth, J.C., R.F.W. Goodwin and Whittlestone. 1967. Inclusion-body rhinitis of pigs : attempts to grow the causal agent in tissue cultures. *Res. Vet.Sci.* 8:338-345.
2. Duncan, J.R., F.K. Ramsey, W. P. Switzer. 1965. Electron microscopy of cytomegalic inclusion disease of swine (Inclusion body rhinitis). *Am. J. Vet. Res.* 26:939-947.
3. Edington, N. 1981. Porcine cytomegalovirus infection. p. 271-277. In A.D. Leman etc. (editor), *Diseases of swine*, 5th ed. Iowa State. U.S.A.
4. Edington, N., I.M. Smith, W. Plowright and R.G. Watt. 1976. Relationship of porcine cytomegalovirus and *B bronchiseptica* to atrophic rhinitis in gnotobiotic piglets. *Vet. Rec.* 98: 42-45.
5. Gorlim, R.J. 1985. Cytomegalic inclusion disease. p.1033. In J.M. Kissame (editor), *Anderson's pathology*. 8th ed. C.V. Mosby Company. Missouri. U.S.A.
6. Harding, J.D.J. 1958. Inclusion body rhinitis of swine in Maryland. *Am. J. Vet. Res.* 19: 907-912.
7. Jones, T.C. and R.D. Hunt. 1983. Cytomegalic inclusion diseases. p. 340-344. in *Veterinary pathology*. Lea & Febiger. Philadelphia. U.S.A.
8. Jubb, K.V.E. and P.C. Kennedy. 1970. Inclusion-body rhinitis of swine. p. 157. in *Pathology of domestic animals*. 2nd ed. Academic press, Inc. New York. U.S.A.
9. Kelly, D.F. 1967. Pathology of extranasal lesions in experimental inclusion body rhinitis of pigs. *Res. Vet. Sci.* 8: 472-478.
10. Konno, S., H. Fujiwara and T. Koeda. 1972. Inclusion-body rhinitis of swine occurring in Japan. *Nat. Inst. Anim. Hlth. Quart.* 12:89-94.
11. Shirai, J., M. Narita, Y. Iijima and H. Kawamura. 1985. A cytomegalovirus isolated from swine testicle cell culture. *Jpn. J. Vet. Sci.* 47:697-703.
12. Watt, R.G. W. Plowright, A. Sabo and N. Edington. 1973. A sensitive cell culture system for the virus of porcine inclusion body rhinitis (Cytomegalic inclusion disease). *Res. Vet. Sci.* 14:119-121.

**THE FIRST CASE REPORT OF PORCINE CYTOMEGALOVIRUS
INFECTION IN TAIWAN**

S.Y.Yang Y.S.Lu N.J.Li S.H.Lee M.J.Kwang
Y.K.Liao C.Lee and D.F.Lin

Taiwan Provincial Research Institute for Animal Health.

Forty-seven of 350 5-week-old pigs were firstly diagnosed as porcine cytomegalovirus infection in Taiwan in October, 1987. The clinical signs were depression and accelerated respiratory rate. The gross lesions were mainly hydrothorax (400-500ml), marked pulmonary edema and reddish nasal mucosa. The microscopic changes were characterized by nonsuppurative encephalitis and the presence of large basophilic intranuclear inclusion bodies in the cytomegalic cells of the tubuloalveolar glands of the nasal mucosa and marked dilation of interlobular septae of the lung. Two kinds of virus particles 110nm and 250nm in diameter were noted in the ultra-centrifugated suspension of nasal mucosa and its mucinous discharge stained by 2% phosphotungstic acid.