



# 狂犬 解謎

口述 / 陳立光 花蓮慈濟醫院檢驗醫學部主任、病毒實驗室主持人

臺灣大學在今年六月收檢一例來自南投、解剖發現腦炎病變但無法確診的鼬獾後，發現呈現狂犬病陽性反應；七月二十二日晚間，一隻臺東縣的鼬獾侵入民宅並咬傷住戶，鼬獾經捕捉後不久死亡，經農委會畜衛所以直接免疫螢光抗體染色檢驗，確診感染狂犬病。

臺灣從一九六一年起即為狂犬病非疫區國家，經歷五十多年後狂犬病再度現蹤，隨著疫情被披露以及對這個病毒的不了解，全民陷入恐慌，甚至出現貓狗棄養潮、毒害事件，並造成許多保育類野生動物無故被殺害。

行政院於八月一日成立狂犬病中央流行疫情指揮中心。而據統計，至十月二十二日止，已檢測共兩千三百一十六例測野生動物、犬、貓及蝙蝠，除二百零一例鼬獾、一例錢鼠及一例遭鼬獾咬傷後隔離觀察之犬隻確診感染狂犬病外，其餘皆未檢出狂犬病。總計陽性動物發生地區為九縣市五十七鄉鎮。

狂犬病的原名叫做「Rabies」，意為「瘋狂」，所有的哺乳動物都有可能感染，不限於犬隻，因此也有許多專業人士建議應正名為「拉皮斯病」，以避免犬隻遭污名化。但不論更名與否，使之瘋狂的是人心的不安、疫情的控制也是發於人心不亂所採取的正確行動。其實包括美國、德國、韓國……等美歐亞地區都是狂犬病疫區，只要做好疫苗施打，不隨便接觸野生動物，狂犬病並不可怕。花蓮慈濟醫院檢驗醫學部主任陳立光醫師的研究團隊，更耗費長時間找尋各種方法，希望能夠讓發病後幾乎百分之百致死的狂犬病患者能夠起死回生，經過多年的研究，如今已經露出一線曙光……



今年七月開始臺灣開始出現路倒死亡的鼬獾疑似感染狂犬病毒，而讓民眾恐懼狂犬病可能開始流行。花蓮縣動植物防疫所提供。

被狂犬病病毒感染的結果有兩個百分之百，一個是沒有打疫苗，一旦發病結果幾乎百分之百死亡；而未發病前打了疫苗，結果卻是百分之百獲得保護。所以疫苗之施打與是否有免疫力，決定著天壤之別的後果。

在這一波鼬獾狂犬病的流行，被媒體炒作的沸沸揚揚過後，醫事人員真正要面對的就是如何防治人類感染狂犬病。從致病機轉，可以了解得狂犬病毒不可怕，只要掌握黃金時機施打疫苗即可預防發病，目前仍尚待解救的，是一旦錯失注射疫苗時機，如何能挽救急轉直下的病患，帶給病人存活的「希望」。

### 古老病毒發威 襲臺十四年絕跡

狂犬病疫苗由法國一位化學微生物學家巴斯德發明，在疫苗問世的七年前，因為恐水症，在英國倫敦一星期內就有二十九個人死亡，巴斯德於是投入研



從電子顯微鏡下可以看到狂犬病病毒的橫切面以及縱切面。王長君教授提供。

究，利用跨物種的方式將狂犬病病毒接種到兔子身上，製成最早的減毒疫苗。一八八五年首次將製成的狂犬疫苗應用在人類身上，為一位被瘋狗咬傷的十三歲男孩約瑟梅斯特（Joseph Meister）連續施打十三劑疫苗，成為首次成功預防狂犬病的案例。

這個病在歷史上是非常古老的疾病，在西元前二十三世紀（兩千四百年前），在巴比倫法典上頭就有出現，法典上規定：家裡的狗，如果發瘋去咬到別人，要如何負責賠償的。西元前五百年，狂犬病的病徵漸漸被清晰的描述出來。除了西方有記載，中國也有狂犬病的紀錄，最早是從漢墓出土無書名的竹簡上列有五十二種病名，提到狂犬噬人，還有戰國時期西元前五百多年的《左傳》也有描述到。

臺灣狂犬病的事件，最早的記錄是在日據時代（一九一三年，大正二年）的

臺灣總督府公文類纂第二十六卷，後經撲殺犬隻得到控制，到一九四七年又從上海帶進臺灣，一九五一、五二年開始大爆發，每年都有幾百個的案例，採取了防疫的做法後，終於在一九五八年結束最後一例人類的病例，隔年最後一隻攜有狂犬病的動物滅絕，世界衛生組織（WHO）規定需兩年內沒有任何一例人類染病和發病動物，才能成為非疫區，於是在一九六一年臺灣正式從狂犬病疫區被移除。

之後臺灣出現的狂犬病患者都是零星的境外移入個案，二〇〇二年有一個病人從大陸來臺灣探親，發病進了花蓮慈院；二〇一二年一位臺商在湖北被瘋狗咬，發病後回臺灣治療；今年年初一位菲律賓的國際移工在自己家鄉被咬，到臺灣才發病。

### 花蓮首度現身 恐水測試確診

二〇〇二年進來花蓮慈院的病例，是一位四十八歲的女性，她四月底在湖南被家裡四個月大的小狗咬，因為是自家的小狗，也就覺得不會有甚麼問題，五月來到臺灣玉里探親，直到六月二十九日北上花蓮慈院急診，當時已經有懼風恐水的現象。

病人到急診當時非常的正常，還和自己妹妹聊天，最後會做出狂犬病的診斷，緣於病人自己猜測，所以才開始以這個疾病為方向進行檢查，起初發現她的口腔很乾燥、唾液非常黏稠，就倒一杯水測試，病人生理上是真的口渴，拿

起杯子準備要以杯就口的時候，頭因反射作用突然大力的閃開。

恐水症並非是不渴或是怕水，而是因為病毒破壞了吞嚥反射的神經，當病人要做出準備吞嚥的動作時，反而造成頸部的肌肉抽筋，一再重複相同的動作，造成肌肉的疼痛而害怕，以致外人看來像恐水的現象。

狂犬病屬國家第一類傳染病，一旦有疑似的案例，醫院必須在二十四小時通報。觀察到了這個現象，就立刻打電話通報感染科王立信副院長，經再次做確認後，一個小時內就通報疾管局，病人在通報後二十分鐘就住進隔離加護病房，隔日由疾管局帶著狂犬病的血清疫苗注射，研究人員採樣證實是陽性，但發病後並無因為施打疫苗而好轉，六月三十日住進隔離病房、七月十日病人往生。

### 病毒怕乾怕熱 飛沫糞口不會傳染

狂犬病是一個感染神經系統而且人畜共通的疾病，在全球散播非常廣，很多地區因為替狗打疫苗，犬隻已經不再是主要的寄主。感染狂犬病毒要直接進入傷口才能傳播，並非像是流感的飛沫傳染或是腸病毒的糞口食物傳染，狂犬病毒屬性非常脆弱，只要一乾燥或溫度稍微高一點就容易死亡，用肥皂水及酒精都能消滅它，病毒形狀長得像子彈，內部的核酸蛋白（Nucleoprotein）是病毒最主要的蛋白質；外表有非常多的棘（Spike），由醣蛋白（Glycoprotein）構

成，可經接受器吸附感染神經及肌肉細胞，也是免疫球蛋白（抗體）要中和的主要對象。

發病後的動物口水裡有病毒，咬了人以後，病毒會進到肌肉，在肌肉裡面繁殖，順著神經逆向往上走，通常走得速度不是很快，看咬到甚麼地方，若是傷口距離大腦越遠，發病就越慢。剛開始還沒有進入脊髓時會有一般病毒感染像感冒的徵狀，病毒在運動神經遊走的時候不會破壞神經細胞，是要一直到背根神經節（Dorsal Root Ganglion）才有些麻木的感覺，到了這個地方就即將進入脊髓（Spinal Cord），準備要上到腦了，所以醫師要特別注意這項指標，一旦病人被咬的肢體有麻的感覺，要知道打疫苗能夠預防發病的時間已經不多。接著病毒逆向進入大腦，在進大腦之前病毒是走單一方向，一旦進去便改走發散離心的方向，沿著十二對顱神經擴散到整個頭頸部，包括鼻子的排泄物、口腔、頭頸部的皮膚、角膜和其他的器官，過去到現在，一旦發病也幾乎都是百分之百死亡。如何治療的部份，世界衛生組織推薦的資料也不多。

### 密爾沃基療法 發病存活特例

自狂犬病發生以來，「密爾沃基療法」（Milwaukee Protocol）這個名詞在臺灣醫藥界出現，目前狂犬病發病後，治療的方法只有這個，不然就只能百分之百死亡。

二〇〇四年美國一位十五歲的女

孩，被蝙蝠咬到後沒打疫苗，接近兩個月後發病，當地的密爾沃基醫院（Milwaukee）對狂犬病早有準備，該院的醫師根據一個假設：狂犬病病人是因為病毒造成過度的腦部刺激而死亡。因此治療採被動為主動，病人一進來不要等他大量腦部刺激發作，馬上用三種藥物進行全身麻醉三十天，阻斷所有神經傳導，後來這位女孩真的被救活。

這位十五歲的女孩在昏迷了三十天後，停掉麻醉藥醒來就可以坐起來，有助行器的話甚至可以站起來，不久後可以走路進食，語言和智力也都恢復了。這個醫療奇蹟二〇〇五年被發表在最權威的醫學期刊上，震驚了全世界，許多有狂犬病患的醫療機構群起而效之，而這種使用藥物造成病人昏迷用來治療發病的狂犬病人的標準療程就被稱為密爾沃基療法。因為這個女孩在開始發病的第一時間，身上免疫反應已被刺激啟動，血液及腦脊髓液中已測到狂犬病抗體存在，所以整個療程中不曾也不必再施打疫苗或免疫球蛋白。加上過去絕大部分的狂犬病患在發病後再施打對死亡的結果也都沒有效益，因此標準密爾沃基療法除了用藥物造成病人昏迷外，強調不施打疫苗或免疫球蛋白。搜尋至今的文獻，之後已有二十六個病人試過標準密爾沃基療法，不幸全部都沒有成功。

未來碰到這樣的病人怎麼治療？密爾沃基療法看來是唯一，但又不可靠，最新的文獻上甚至已建議不要再用。如果

用鎮靜的方式，不給予侵入的治療，只以安寧療法讓人感覺無力也很悲哀，所以接下來要講另一個「希望」。

### 打開關鍵通道 絕症治療曙光

從二〇〇二年花蓮慈院首例收治的狂犬病個案身上看到了另一種治療的可能性。四十多年來難見的案例，還來不及幫到甚麼忙，病人就遵循百分百死亡的規則走了，雖然沒有救到她，但總覺得有責任應該做一些事。

我們從病人身上把病毒經過「加持保護」分離培養出來，成功的保存了目前

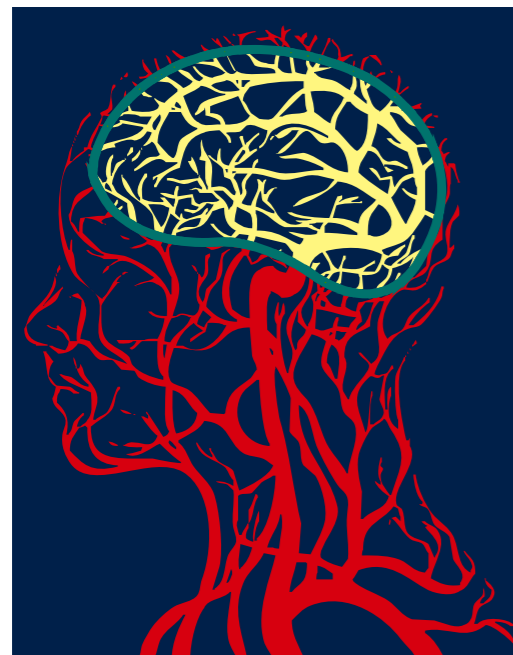


狂犬病疫情爆發後，花蓮慈院長期研究狂犬病治療方法的陳立光醫師與全院醫護藥技相關同仁分享狂犬病的正確觀念。攝影／莊景瑜



全臺灣唯一的狂犬病病毒，把序列送入基因銀行存錄，到了第二年獸醫師廖碧虹加入研究團隊，拿這個題目作為研究論文，才開始著手進行實驗。

早有一個結論，即是疫苗及免疫球蛋白，在發病前施打可獲得百分之百保護，發病後施打卻仍是百分之百死亡，這天壤之別差異就是在「免疫反應」。那為何病毒進了腦中，免疫反應就會失效？為了回答這個問題提出一個假說，因為人類有一個血腦障壁 (Blood Brain Barrier, BBB)，為了讓腦神經有最清靜的環境工作，小分子的營養可以通過，但像是大分子抗體和免疫球蛋白則無法進到腦內，既然進不去，無法去中和正在感染神經細胞的病毒，那從脊



血腦障壁有如人體內的一道保護圍牆，如何打開通道讓疫苗或抗體可以進入大腦，是治療狂犬病發病存活的關鍵。

髓逆向進入的狂犬病病毒就能在腦中大肆破壞，一直到所有的神經細胞被吃完為止。

於是實驗就試著把血腦障壁打開，讓可以中和狂犬病毒的抗體進入腦中，希望在即使已經發病、狂犬病病毒一開始攻擊大腦的神經細胞時，就以抗體中和，保護其他腦神經細胞。除了要挽救生命，跳脫百分之百的死亡，救回一命，還希望病患康復後有近乎原來的頭腦。

研究有兩個目標，第一要去證實假說，是否在感染狂犬病發病後，血腦障壁的通透度真的沒有增加，導致抗體無法進入腦內中和病毒；第二是希望打開血腦障壁讓抗體能順利進入大腦，阻擋病毒的破壞。

如何知道感染狂犬病後血腦障壁是否有打開？方法是在實驗動物的腦後埋管，收集腦脊髓液，偵測腦脊髓液裡的蛋白是否有變化，因為若是血腦障壁完整，血中的大分子蛋白進不到腦中。實驗結果顯示，血腦障壁在被病毒感染後通透度有些微增加，只容許小分子蛋白通過，但屬於較大分子的抗體就無法進入。

接著用三種方式讓血腦障壁打開，第一是高張溶液；第二用腫瘤壞死因子；目的都是在增加血腦障壁的通透度，研究團隊在二〇〇九年試了這兩種方法，有了一些結果，直到後來花蓮慈院神經外科邱琮朗醫師提到，因為治療腦瘤一樣有遇到血腦障壁的困難點，藥物進不去等同無效。林口長庚醫院用聚焦的超



狂犬病毒是法定第一類傳染病，圖為陳立光醫師穿著正壓防護衣，在慈濟醫學中心生物安全第三等級實驗室進行白老鼠的動物實驗。(陳立光提供)

音波 (Focused Ultrasound) 打開血腦障壁來治療腦瘤，於是廖碧虹延遲畢業再加進這個實驗，每次都是每手三個鼠籠、帶著六隻大鼠上北部，奔波花蓮和林口間去進行實驗。

比較了這三種開啟血腦障壁的方式，發現第一種效果最好。試驗方式是將中和病毒的抗體注射到受感染的實驗動物身上，等到第七天至九天病毒已經進入大腦後，將高張溶液及抗體注射進入大鼠體內，讓原本會在大約十三天死亡的實驗動物可延長壽命到四十天，大大提升存活率。

從實驗的結果知道，在發病後進行任何治療，「百分之百死亡」是有改善的空間。

記得二〇〇〇年的赫爾辛基宣言，第三十二條：「在病人的治療中，已被證實的預防、診療方法不存在或無效時，從病人處取得書面同意書的醫生若判定一種新的診斷或治療方法有望挽救生命、恢復健康或減輕病痛時，必須不受限制地使用這種方法。」

即使從今以後臺灣能控制颯的狂犬病疫情區，各大醫院仍沒有本土狂犬病發患者，但全球每年仍舊有五萬五千個病人因此死亡。發病後理應絕對的死亡，這個搶救生命的機率可以有改善的空間，我們身為醫師科學家可以為狂犬病人做一些事情，這就是在二〇〇二年遇到那位狂犬病往生患者的因緣所轉化成的責任。(整理/吳宜芳)

#### 後記

環顧臺灣，因為過去五十多年沒有狂犬病，只有二〇〇二年境外移入、在花蓮慈濟醫院被診出的狂犬病例並病毒分離成功，以及四篇研究報告。

所以今年疫情爆發後，國內有經驗的人員及檢驗試劑及方法遍地難尋，於是花蓮慈濟醫院病毒室又臨危授命，九月起接受農委會防檢局緊急委外計畫，負責分離培養臺灣颯之狂犬病病毒。

在陳立光主任率領楊惠華及廖碧虹兩位博士的努力下，於三個月內順利完成任務，成功的分離培養出臺灣颯狂犬病毒，並同時完成了對小鼠跨物種傳染的評估試驗。