

# 立百病毒感染症：自 1999 年後的疫情與相關研究

李璠

行政院農業委員會家畜衛生試驗所

**摘要** 立百病毒屬副黏液病毒科，在 1998 年至 1999 年間於馬來西亞及新加坡發生疫情，豬隻及人類都有死亡病例。其後，2001 年在孟加拉及印度開始出現散發性的新疫情，而致死率較馬來西亞及新加坡高出許多；同時，文獻證實病毒可在人與人之間或透過食物傳染。研究顯示前述疫情均與帶原的蝙蝠高度相關，顯示蝙蝠是立百病毒的重要帶原動物。豬、狗、貓及多種蝙蝠已證實可在自然界中感染立百病毒；天竺鼠、倉鼠、非洲綠猴、松鼠猴、雪貂的人工感染試驗也可以成立。

**關鍵詞：**立百病毒、蝙蝠、人工感染試驗

## 引言

立百病毒 (Nipah virus) 於 1998 年首先發現於馬來西亞，當地的養豬業者因接觸發病豬隻而感染立百病毒，繼而出現以腦炎為主要特徵的疾病。1998 年至 1999 年的疫情在該國共出現 265 個病例，造成 105 人死亡 [8,20]。「立百」一名，係馬來西亞衛生當局以初次自死亡病患分離到此一病毒的村落 [12, 46] 為此病原命名。

筆者在 1999 年馬來西亞撲滅本症之後，曾撰綜論整理此病的發現經過 [21]。時隔十餘年，立百病毒感染症如同它在澳洲大陸的近親亨德拉病毒 (Hendra virus) 一般，並未像嚴重急性呼吸道症候群 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 在獲得控制後悄然絕跡 [29]；猶有過之，立百病毒的版圖更有自中南半島向印度半島蔓延之勢。本文乃延續前文，對這段時間疫情和學術界對此一病毒的了解再做綜合摘述。

## 立百病毒

立百病毒 (Nipah virus) 屬於副黏液病毒科 (family *Paramyxoviridae*)、副黏液病毒亞科 (subfamily *Paramyxovirinae*) 的亨立百病毒屬 (genus *Henipavirus*)。立百病毒具有封套；基因體為負相的

單股核糖核酸，長度約 18.2 kb [6]。

就副黏液病毒科內的親緣關係來看，立百病毒與亨德拉病毒的親緣關係最接近；立百病毒的基因體長度僅比亨德拉病毒長 12 個核苷酸，兩種病毒基因體的基因排列及核苷酸序列頗為相似。核蛋白 (nucleoprotein)、磷酸蛋白 (phosphoprotein)、基底蛋白 (matrix protein)、融合蛋白 (fusion protein)、附著蛋白 (attachment protein)、聚合酶 (polymerase) 等 6 個病毒基因的核苷酸序列相似程度介於 71% 至 78% 之間，胺基酸序列相似程度介於 64% 至 92% 之間 [6,45]。

## 動物感染的症狀與病理變化

立百病毒可以感染多種動物。在自然界曾有豬 [30]、狗 [31]、貓 [34,35]、蝙蝠 [4,11,19,6,39,44] 感染的病毒學或血清學證據；實驗動物中，天竺鼠 [43]、倉鼠 [41]、非洲綠猴 [13]、松鼠猴 [28]、雪貂 [37] 的人工感染可以成立。

豬是最早被發現的立百病毒宿主。豬感染後的症狀以呼吸系統和神經系統的症狀為主，包括張口呼吸、肌肉震顫、高燒、呼吸急促而吃力、乾咳、步態不穩、全身性疼痛、痙攣、肌陣攣 (myoclonus)、

偏癱等。剖檢時可見到潮紅、質地堅實的肺臟；胸膜有出血點及嚴重的纖維素性胸膜炎，胸膜下出血；大葉性肺炎、輕微的肺泡炎；呼吸道內有纖維素和壞死細胞的碎片。腎臟可見腎小管變性變化和間質性腎炎。腦膜炎也是常見的病理變化[30]。本病也因病毒侵害的器官被稱為「豬呼吸系統與腦炎症候群 (porcine respiratory and encephalitis syndrome)」，或依感染豬隻的特殊臨床表徵被稱為「豬吼叫症候群 (barking pig syndrome)」。

蝙蝠是副黏液病毒的主要自然宿主[10]，多種食果與食蟲蝙蝠已被證實是立百病毒在自然界中的保毒動物。馬來西亞捕獲的一種食果蝙蝠 *Pteropus vampyrus* 其尿液曾分離到立百病毒[40]。*Pteropus lylei* 與 *Hipposideros larvatus* 的唾液或尿液中曾檢出立百病毒的RNA [44]。*Pteropus giganteus* [11]、*Pteropus vampyrus*、*Pteropus hypomelanus* [19,39,44]、*Pteropus lylei* [36,44]、*Pteropus alecto*、*Pteropus conspicillatus*、*Pteropus macrotis*、*Dobsonia magna* [4]、*Myotis spp.*、*Rousettus leschenaultia*、*Cynopterus sphinx*、[16,22]、*Cynopterus brachyotis*、*Eonycteris spelaea*、高頭蝠 (*Scotophilus kuhlii*) [19]、*Hipposideros larvatus* [44] 等品種的蝙蝠血清中曾檢出立百病毒或類立百病毒的抗體。

除了自然感染的病例之外，常見的實驗動物也曾被人工接種立百病毒，以建立實驗動物感染模式。

立百病毒對於天竺鼠 (guinea pig; *Cavia porcellus*) 的致病性，過去人工感染試驗的結果並不一致。Wong 等以腹腔接種立百病毒後，體溫暫時性上升，體重上感染後5至7日下降，隨後康復，並未造成死亡[48]。然而，在 Torres-Velez 等[43]的研究中，致死率可以高達92%。感染後的天竺鼠，脾臟與淋巴結有廣泛的血管炎，淋巴濾泡有中度的淋巴球流失現象與壞死。膀胱有黏膜下水腫、黏膜下層淋巴組織球性血管炎、移行上皮潰瘍。腦部有中度到嚴重的組織球性或淋巴球性腦膜炎與腦膜血管炎；神經元和微神經膠細胞有核內及質內包涵體。肺臟有輕微瀰漫性間質性肺炎，第二型肺臟細胞有肥大與增生的現象。少

數動物的腎臟有淋巴組織球性血管炎[43]。

倉鼠 (golden hamster; *Mesocricetus auratus*) 感染立百病毒後，會呈現行動和平衡困難、昏睡、肌肉痙攣、呼吸困難的現象，感染後30日內死亡。倘若出現震顫和四肢麻痺，症狀出現後24小時內會死亡。腦部是受害最嚴重的部位。腦內發生血管炎的血管，其周圍的神經元細胞質內有許多嗜酸性包涵體。這些包涵體以電子顯微鏡鏡檢，可以看到細線狀的立百病毒核蛋白衣。腦實質組織可見局部缺血、梗塞及水腫；腦組織和腦膜的炎症反應不嚴重，偶見圍管現象及神經元吞噬現象。肺臟內，血管炎週邊的小葉有炎症反應，炎症細胞中巨噬細胞、中性球、淋巴球比例不一。腎臟絲球體的病變不常見。較大的血管有纖維素性壞死伴隨著壞死區週緣的炎症反應，有些血管的血管腔內會形成血栓。有時血管炎較為輕微，炎症細胞較少，核濃縮和核破碎的情形僅侷限在少數位置[48]。此外，以不同接種方式與劑量對倉鼠進行人工感染試驗，引發的臨床表現也不盡相同[41]。

以非洲綠猴 (African green monkey; *Chlorocebus aethiops*) 為對象的人工感染試驗中，氣管內接種或經口感染後的非洲綠猴都出現急性呼吸衰竭症候群 (acute respiratory distress syndrome) 以及神經症狀，口鼻出現大量帶血的黏液與泡沫。感染動物在感染後9日至12日死亡。剖檢時可見肺臟膨大，並有多發性充血及出血。血管炎是最顯著的組織病理學變化。舌、唾液腺、咽頭、氣管、心臟、膽囊、腎臟、性器官、腦下垂體、腎上腺、胃、小腸、大腸、骨骼肌等處可見與血管炎相關的病變。腦部充血，腦膜出血及水腫。神經元受立百病毒的感染以腦幹最為嚴重。多數感染動物血小板減少[13]。

松鼠猴 (squirrel monkey; *Saimiri sciureus*) 人工感染立百病毒後，呈現的呼吸道及神經症狀與人類感染病例類似。症狀自感染後7日至19日開始出現，症狀包括厭食、體重減輕、無精打采、對周遭刺激沒有反應、發燒、呼吸急促，甚至失去知覺或昏迷。病變較人類輕微，炎症反應以肺臟實質最為顯著，血管炎及腦部病變也沒有人類病例顯著[28]。

感染立百病毒的雪貂 (ferret) 會呈現發燒 (體溫高於攝氏40度)、沉鬱、後肢偏癱、震顫、肌陣攣、迫切性尿失禁 (urinary incontinence)、頸部及胸部皮下水腫、口腔分泌物帶血等症狀。剖檢時可見到肺小葉點狀出血、下顎淋巴結和咽後淋巴結膨大、出血及水腫，多處臟器有出血斑。全身性血管炎和血管內皮細胞融合，尤其在脾臟、腎臟、肺臟、淋巴結及腦膜最為顯著。感染動物也有嚴重的支氣管性間質性肺炎及絲球體性腎炎[37]。

瑞士小鼠 (Swiss mouse; *Mus musculus*) 無論以鼻腔接種或腹腔接種皆不會出現任何臨床症狀[48]。

狗感染立百病毒後可以引發抗體反應，在馬來西亞也有狗因立百病毒感染致死的病例[31]。然而，尚無文獻記載狗感染立百病毒後的臨床症狀或病理變化。

Mungall等[34,35]對貓進行的人工感染試驗中，感染的貓出現發燒、食慾減退的現象。剖檢可見胸膜有直徑1 mm至3 mm的結節樣出血性病變、急性細支氣管炎、局部壞死性肺泡炎、肺臟內伴隨著血管壁纖維素性壞死的血管炎、血管內皮細胞融合、細胞質內包涵體。脾臟可見紅髓局部出血、壞死及細胞融合。膀胱的漿膜面、肌肉層與黏膜下層顯著水腫，膀胱黏膜下層出血並有急性炎症細胞浸潤。淋巴結有壞死性淋巴結炎。胎兒肺臟也會出現血管炎，胎盤有退行性胎盤炎[34, 35]。

## 人類感染的症狀與病理變化

相對於動物感染立百病毒後的呼吸系統及神經系統症狀，人類感染立百病毒後的臨床表徵以神經系統症狀為主而非呼吸系統症狀。感染後的症狀包括發燒、頭痛、暈眩、嘔吐、肌肉痛、睏倦、喪失定向感、複視 (diplopia)、無反射 (areflexia)、暫時失明、幻覺 (hallucinations) 等，甚至在發病後48小時內陷入昏迷[23, 27]。

在1999年馬來西亞疫情中，對94位立百病毒感染症病例的分析顯示，發燒是患者最常見的症狀 (佔患者的97%)，其次為頭痛 (65%)、暈眩 (36%)、嘔吐 (27%)、意識模糊 (21%)、乾咳 (14%)、肌肉痛 (12%)、其他神經系統症狀 (11%)。在

神經症狀中，反射減弱或消失佔56%、瞳孔異常佔52%、心跳過快 (每分鐘超過120次) 佔39%、血壓過高 (超過160/90 mmHg) 佔38%、異常洋娃娃眼反射佔38%、分節性肌陣攣 (segmental myoclonus) 佔32%、假性腦膜炎 (meningism) 佔28%、癲癇佔23%、眼球震顫佔16%、小腦徵候 (cerebellar signs) 佔9%、雙側眼瞼下垂佔4%、雙側性姿勢性震顫佔3%、發音困難佔3%、吞嚥困難佔2% [14]。

立百病毒感染病例的肉眼病變非常不具特徵性，中樞神經系統的病變也很難辨認，只有部分病患的腦組織可以見到小而分散的出血性壞死性病變。血管炎主要出現在中樞神經系統、心臟、肺臟、腎臟，而以中樞神經系統最為嚴重。血管炎通常出現於小型動脈、微動脈、微血管、微靜脈；相對而言，腎動脈、腎靜脈、前腦動脈等這類中型血管及動脈弓、肺動脈幹等大型動脈則沒有血管炎。在診斷上，血管內皮細胞融合成多核細胞的現象是立百病毒和亨德拉病毒腦炎的特有現象，其他感染所導致的腦炎並沒有此一病理變化。

中樞神經系統最主要的病變是血管炎、血栓、腦實質組織壞死及細胞內的病毒包涵體。血管炎在灰質和白質都可以發現，部分病患的脊髓也有類似病變。灰質和白質出現的壞死斑呈圓形或橢圓形，直徑從0.2 mm左右到超過5 mm都有，血管炎、血栓、腦實質組織壞死多半發生在這些壞死斑的周邊。炎症細胞以中性球、巨噬細胞、淋巴球為主。在腦實質的其他部分也可以見到神經元吞噬現象、神經膠細胞結節形成以及圍管現象。

肺臟的纖維素性壞死通常伴隨在小血管的血管炎附近。壞死區的肺泡腔內可以見到多核的巨細胞。肺泡出血、肺水腫和吸入性肺炎也可以見到。

脾臟有白髓流失及微動脈鞘周圍的急性炎症反應。在脾臟實質組織內偶有大型、多核的巨細胞，巨細胞內有細胞核內包涵體。淋巴結內有大型、活躍的單核球，有時可以見到壞死及血球吞噬現象。

腎臟可見局部絲球體性纖維素性壞死，有時受損的絲球體會因炎症反應而完全被破壞。血管炎、血栓、

間質性炎症反應有時也可以看見，但絲球體周邊及腎小管上皮細胞的融合現象卻不常見。

部分感染者的心臟內有血管炎。曾在一位昏迷超過兩週的病患發現與血管炎相關的心肌梗塞；另有一位臥病超過一個月的患者，血管炎導致局部心肌纖維化[47]。

## 近年疫情

立百病毒感染病例首見於馬來西亞霹靂州(Perak)，在1998年10月至1999年5月之間爆發大規模疫情，造成至少265個病例，105人死亡[7, 12]。1999年3月，新加坡的屠宰場工人也因為處理進口自馬來西亞的豬隻而造成13人感染，其中1人死亡[38]。其後，透過大規模的撲殺豬隻，馬來西亞的疫情獲得控制，立百病毒似乎沉寂了一陣子，直到孟加拉和印度出現新的疫情。

孟加拉在2001年至2007年期間，共發生122個人類感染立百病毒病例，其中87人死亡，佔病例數的71%。這些病例分布在該國西北部及中部，呈23處群聚感染。孟加拉的疫情與馬來西亞在1998年至1999年的疫情，主要的不同有二。首先，馬來西亞的病例皆有與豬隻的接觸史，而孟加拉的疫情則為人傳人的群聚感染。其次，馬來西亞疫情的致死率約為40%，而孟加拉疫情的致死率高達71%。此外，病例出現的時間有季節性，集中於每年12月至次年5月之間[26]。

2008年2月，位於孟加拉中部的拉杰巴里(Rajbari District)及瑪尼格甘杰(Manikgonj District)各出現1次群聚感染，共造成10個感染病例，其中9人死亡。2009年12月至次年3月，位於2008年群聚感染地區南方的法狄波(Fardipur District)及哥巴爾甘尼(Gopalganj District)又出現疫情，共有17人感染，其中15人死亡[24]。

2011年2月，孟加拉北部的拉爾莫尼哈德(Lalmonirhat District)傳出疫情，造成至少21人死亡。此次疫情曾在每日星報(The Daily Star)等媒體報導，尚未見諸科學文獻。

2001年1月下旬及2月份，印度東部的西孟加拉邦(West Bengal)靠近中國、孟加拉、尼泊爾、

錫金邊界的一個城市席里古里(Siliguri)，當地4家醫院收容的66個腦炎病患有發燒、頭痛、肌肉痛、嘔吐、感覺異常、呼吸系統症狀、非自主性運動等症狀。綜合病情、實驗室診斷與流行病學調查的結果，顯示這是立百病毒感染所致[17]。

關於印度病毒株的來源，推測可能是由食果蝙蝠由孟加拉攜帶到印度境內的。病毒部份核苷酸序列的分析也顯示印度疫情的病毒株與出現在孟加拉的立百病毒株相似[5]。

## 討論

自從1999年馬來西亞及新加坡撲滅立百病毒感染症之後，雖然僅是零星發生疫情，但足跡卻延伸到南亞另一側的印度半島。各地區蝙蝠抗體檢測、病毒RNA檢測及病毒分離的結果看來，立百病毒或其近親已經能夠感染於中國[22]、越南[16]、柬埔寨[36]、馬來西亞[19]、泰國[44]、巴布亞新幾內亞[4]、印度[11]等國境內的多種食果及食蟲蝙蝠，其中部分蝙蝠品種能夠成為這種病毒的保毒動物。甚至連非洲大陸的迦納也可以在蝙蝠糞便中測到亨立百病毒核酸[9]。雖然無法了解立百病毒是1998年後才逐漸傳播到蝙蝠族群，或是這種病毒早已存在於蝙蝠體內多年，直到疫情爆發才被發現，由於這些蝙蝠的分布區域遍及東南亞、澳洲、南亞和非洲，立百病毒未來分布的範圍可能愈來愈廣。科學家們已經普遍認同蝙蝠是哺乳類副黏液病毒的主要帶原動物[10]。

從我國的蝙蝠分布情形來看，依據臺灣蝙蝠學會的網站資料，高頭蝠(*Scotophilus kuhlii*)、寬吻鼠耳蝠(*Myotis latirostris*)、大足寬吻鼠耳蝠、長尾鼠耳蝠、臺灣鼠耳蝠(*Myotis taiwanensis*)、高山鼠耳蝠、渡瀨氏鼠耳蝠(*Myotis watasei*)、金黃鼠耳蝠(*Myotis flavus*)等蝙蝠也是可受立百病毒感染的品種。其中高頭蝠分布的地區更遠達金門縣，與中國大陸近在咫尺。站在公共衛生及動物防疫的立場，立百病毒透過蝙蝠的攜帶進入國境，或許不無可能，值得進行風險分析及管理。

自2000年至今，立百病毒感染症在孟加拉和印度的疫情，與先前在馬來西亞與新加坡的最大不同，

在於孟加拉和印度出現人傳人及透過食物的傳染病例。馬來西亞的疫情調查顯示，當時照顧病患的醫護人員均未受到感染[23]，少數屠宰場工作人員(7/233)[42]及參與撲殺豬隻的軍人(6/1412)[1]呈現血清學陽性反應或因腦炎入院治療，但是均未出現病毒在人與人之間直接傳染的證據。然而，在孟加拉和印度，疫情調查顯示病患往往沒有與動物的接觸史，但與其他感染者的接觸史卻很明確，這代表這個病毒可以在人類個體之間傳播，雖然傳播力相較於許多傳染病而言，尚不足以在人類群體造成大規模疫情，但已足以形成群聚感染[15, 17, 18, 26, 32]。群聚感染的源頭可能是帶原蝙蝠受到某些食物的吸引，例如生的棗椰汁(date palm sap)，而到達當地；其後居民食用了受蝙蝠尿液或唾液污染的食物而受到感染[25, 26]。

至於，為什麼立百病毒在這兩個區域的傳染方式迥異，至今尚沒有定論。病毒的變異可能是原因之一。在孟加拉和印度分離到的立百病毒病毒株，彼此之間的親緣關係比與馬來西亞的病毒株接近，顯示孟加拉與印度的病毒株同源，或者病毒是在兩國之間相互傳播[2]。存在於印度半島的立百病毒，性狀是否已經與馬來半島的立百病毒之間產生了微妙的變化，立百病毒在經過多種蝙蝠體內傳遞之後，宿主的差異是否也是致使病毒加速演化的因子，值得進一步的探索。此外，生活習慣與風俗也可能是左右立百病毒在人與人之間傳染的另一個因子。在孟加拉居民的生活方式裡，彼此之間的身體接觸相當頻繁。若有家人身體不適，多半由親屬扮演照顧者的角色，除非病情嚴重否則不會就醫。當地在死者往生之後，會立即由親友為亡者擦拭口鼻等天然孔，也增加了受病毒感染的風險。孟加拉醫事人員及醫材不足、醫事人員對傳染病預防的觀念不正確，醫院收費浮濫，甚至在疫情爆發時拒絕接觸病患，種種跡象顯示醫療品質的低劣也是導致死亡率攀升的原因[3]。

面對立百病毒感染所引發的腦炎，目前尚無任何國家發展出有效的疫苗可以預防，治療的方法也僅限於支持療法。行政院衛生署並未將立百病毒感染症列為法定傳染病；然而，行政院農業委員會已在新修正

的動物傳染病分類中，將立百病毒腦炎列為乙類動物傳染病(民國101年2月10日農防字第1011472236號)，提供了動物防疫人員面對立百病毒在豬群造成疫情時起碼的法令依據。畢竟由於地理位置與東南亞國家相當接近，族群的互動與交流也日漸頻繁，我國受到立百病毒入侵的風險長期存在，持續的關注以及對醫事人員、獸醫師、養豬業者的教育依然非常重要。

## 參考文獻

1. Ali R, Mounts AW, Parashar UD, Sahani M, Lye MS, Isa MM, Barathevan K, Arif MT, Ksiazek TG. Nipah virus among military personnel involved in pig culling during an outbreak of encephalitis in Malaysia, 1998-1999. *Emerging Infectious Diseases* 7:759-761, 2001.
2. Arankalle VA, Bandyopadhyay BT, Ramdasi AY, Jadi R, Patil DR, Rahman R, Majumdar M, Banerjee PS, Hati AK, Goswami RP, Neogi DK, Mishra AC. Genomic characterization of Nipah virus, Wset Bengal, India. *Emerging Infectious Diseases* 17:907-909, 2011.
3. Blum LS, Khan R, Nahar N, Breiman RF. In-depth assessment of an outbreak of Nipah encephalitis with person-to-person transmission in Bangladesh: implications for prevention and control strategies. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 80:96-102, 2009.
4. Breed AC, Yu M, Barr JA, Crameri G, Thalmann CM, Wang L-F. Prevalence of henipavirus and Rubulavirus antibodies in pteropid bats, Papua New Guinea. *Emerging Infectious Diseases* 16:1997-1999, 2010.
5. Chadha MS, Comer JA, Lowe L, Rota PA, Rollin PE, Bellini WJ, Ksiazek TG, Mishra AC. Nipah virus-associated encephalitis outbreak, Siliguri, India. *Emerging Infectious Disease* 12:235-240, 2006.
6. Chan YP, Chua KB, Koh CL, Lim ME, Lam SK. Complete nucleotide sequences of Nipah virus isolates from Malaysia. *Journal of General Virology* 82:2151-2155, 2001.
7. Chua KB. Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig farmers in Malaysia. *The Lancet*

- 354:1257-1259, 1999.
8. Chua KB, Bellini WJ, Rota PA, Harcourt BH, Tamin A, Lam SK, Ksiazek TG, Rollin PE, Zaki SR, Shieh W-J, Goldsmith CS, Gubler DJ, Roehrig JT, Eaton B, Gould AR, Olson J, Field H, Daniels P, Ling AE, Peters CJ, Anderson LJ, Mahy BWJ. Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus. *Science* 288:1432-1435, 2000.
  9. Drexler JF, Corman VM, Gloza-Rousch F, Seebens A, Annan A, Ipsen A, Kruppa T, Muller MA, Kalko EKV, Adu-Sarkodie Y, Oppong S, Drosten C. Henipavirus RNA in African bats. *PLoS ONE* 4:e6367, 2009.
  10. Drexler JF, Corman VM, Muller MA, Maganga GD, Vallo P, Binger T, Gloza-Rousch F, Rasche A, Yordanov S, Seebens A, Oppong S, Adu-Sarkodie Y, Pongombo C, Lukashev AN, Schmidt-Chanasit J, Stocker A, Carneiro AJB, Erbar S, Maisner A, Fronhoffs F, Buettner R, Kalko EKV, Kruppa T, Franke CR, Kallies R, Yandoko ERN, Herrler G, Reusken C, Hassanin A, Kruger DH, Matthee S, Ulrich RG, Leroy EM, Drosten C. Bats host major mammalian paramyxoviruses. *Nature Communications* 3:796, 2012.
  11. Epstein JH, Prakash V, Smith CS, Daszak P, McLaughlin AB, Meehan G, Field HE, Cunningham AA. Henipavirus infection in fruit bats (*Pteropus giganteus*), India. *Emerging Infectious Diseases* 14:1309-1311, 2008.
  12. Farrar JJ. Nipah virus encephalitis – investigation of a new infection. *The Lancet* 354:1222-1223, 1999.
  13. Geisbert TW, Daddario-DiCaprio KM, Hickey AC, Smith MA, Chan Y-P, Wang L-F, Mattapallil JJ, Geisbert JB, Bossart KN, Broder CC. Development of an acute and highly pathogenic nonhuman primate model of Nipah virus infection. *PLoS ONE* 5:e10690, 2010. (doi:10.1371/journal.pone.0010690)
  14. Goh KJ, Tan CT, Chew NK, Tan PSK, Kamarulzaman A, Sarji SA, Wong KT, Abdullah BJJ, Chua KB, Lam SK. Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia. *The New England Journal of Medicine* 342:1229-1235, 2000.
  15. Gurley ES, Montgomery JM, Jahangir Hossain M, Bell M, Azad AK, Islam MR, Molla MAR, Carroll DS, Ksiazek TG, Rota PA, Lowe L, Comer JA, Rollin P, Czub M, Grolla A, Feldmann H, Luby SP, Woodward JL, Breiman RF. Person-to-person transmission of Nipah virus in a Bangladesh community. *Emerging Infectious Diseases* 13:1031-1037, 2007.
  16. Hasebe F, Thuy NTT, Inoue S, Yu F, Kaku Y, Watanabe S, Akashi H, Dat DT, Mai LTQ, Morita K. Serologic evidence of Nipah virus infection in bats, Vietnam. *Emerging Infectious Diseases* 18:536-537, 2012.
  17. Harit AK, Ichhpujani RL, Gupta S, Gill KS, Lal S, Ganguly NK, Agarwal SP. Nipah/Hendra virus outbreak in Siliguri, West Bengal, India in 2001. *Indian Journal of Medical Research* 123:553-560, 2006.
  18. Hsu VP, Jahangir Hossain M, Parashar UD, Ali MM, Ksiazek TG, Kuzmin I, Niezgoda M, Rupprecht C, Bresee J, Breiman RF. Nipah virus encephalitis, reemergence, Bangladesh. *Emerging Infectious Diseases* 10:2082-2087, 2004.
  19. Johara MY, Field H, Rashdi AM, Morrissy C, van der Heide B, Rota P, Adzhar AB, White J, Daniels P, Jamaluddin A, Ksiazek T. Nipah virus infection in bats (Order Chiroptera) in Peninsular Malaysia. *Emerging Infectious Diseases* 7:439-441, 2001.
  20. Lam SK, Chua KB. Nipah virus encephalitis outbreak in Malaysia. *Clinical Infectious Diseases* 34:S48-51, 2002.
  21. Lee F. Nipah virus infection and its laboratory diagnosis. *Experimental report of National Institute of Animal Health* 36:77-81.
  22. Li Y, Wang J, Hickey AC, Zhang Y, Li Y, Wu Y, Zhang H, Yuan J, Han Z, McEachern J, Broder CC, Wang L-F, Shi Z. Antibodies to Nipah or Nipah-like viruses in bats, China. *Emerging Infectious Diseases* 14:1974-1975, 2008.
  23. Lim CCT, Lee WL, Leo YS, Lee KE, Chan KP, Ling AE, Oh H, Auchus AP, Paton NI, Hui F, Tambyah PA. Late clinical and magnetic resonance imaging follow up of Nipah virus infection. *Journal of Neurology, neurosurgery and Psychiatry* 74:131-133, 2003.
  24. Lo MK, Lowe L, Hummel KB, Sazzad HMS, Gurley ES, Jahangir Hossain M, Luby SP, Miller DM, Comer JA, Rollin PE, Bellini WJ, Rota PA.

- Characterization of Nipah virus from outbreaks in Bangladesh, 2008-2010. *Emerging Infectious Diseases* 18:248-255, 2012.
25. Luby SP, Rahman M, Jahangir Hossain M, Blum LS, Mushtaq Husain M, Gurley E, Khan R, Rahman S, Nahar N, Kenah E, Comer JA, Ksiazek TG. Foodborne transmission of Nipah virus, Bangladesh. *Emerging Infectious Diseases* 12:1888-1894, 2006.
  26. Luby SP, Jahangir Hossain M, Gurley ES, Ahmed B, Banu S, Uddin Khan S, Homaira N, Rota PA, Rollin PE, Comer JA, Kenah E, Ksiazek TG, Rahman M. Recurrent zoonotic transmission of Nipah virus into human, Bangladesh, 2001-2007. *Emerging Infectious Diseases* 15:1229-1235, 2009.
  27. Mackenzie JS, Chua KB, Daniels PW, Eaton BT, Field HE, Hall RA, Halpin K, Johansen CA, Kirkland PD, Lam SK, McMinn P, Nisbet DJ, Paru R, Pyke AT, Ritchie SA, Siba P, Smith DW, Smith GA, van der Hurk AF, Wang LF, Williams DT. Emerging viral diseases of Southern Asia and the Western Pacific. *Emerging Infectious Diseases* 7:497-504, 2001.
  28. Marianneau P, Guillaume V, Wong KT, Badmanathan M, Looi RY, Murri S, Tordo PLN, Wild TF, Horvat B, Contamin H. Experimental infection of squirrel monkeys with Nipah virus. *Emerging Infectious Diseases* 16:507-510, 2010.
  29. Mendez DH, Judd J, Speare R. Unexpected result of Hendra virus outbreaks for veterinarians in Queensland, Australia. *Emerging Infectious Diseases* 18:83-85.
  30. Middleton DJ, Morrissy CJ, van der Heide BM, Russell GM, Braun MA, Hyatt AD. Experimental Nipah virus infection in pigs and cats. *Journal of Comparative Pathology* 126:124-136, 2002.
  31. Mills JN, Alim, ANM, Bunning ML, Lee OB, Wagoner KD, Amman BR, Stockton PC, Ksiazek TG. Nipah virus infection in dogs, Malaysia, 1999. *Emerging Infectious Diseases* 15:950-952, 2009.
  32. Montgomery LM, Hassain MJ, Gurley E, Carroll DS, Croisier A, Bertherat E, Asgari N, Formenty P, Keeler N, Comer J, Bell MR, Akram K, Molla AR, Zaman K, Islam MR, Wagoner K, Mills JN, Rollin PE, Ksiazek TG, Breiman RF. Risk factors for Nipah virus encephalitis in Bangladesh. *Emerging Infectious Diseases* 14:1526-1532, 2008.
  33. Mounts AW, Kaur H, Parashar UD, Ksiazek TG, Cannon D, Arokiasamy JT, Anderson LJ, Lye MS, Nipah Virus Nosocomial Study Group. A cohort study of health care takers to assess nosocomial transmissibility of Nipah virus, Malaysia, 1999. *Journal of Infectious Diseases* 183:810-813, 2001.
  34. Mungall BA, Middleton B, Cramer G, Bingham J, Halpin K, Russell G, Green D, McEachern J, Pritchard LI, Eaton BT, Wang L-F, Bossart KN, Broder CC. Feline model of acute Nipah virus infection and protection with a soluble glycoprotein-based subunit vaccine. *Journal of Virology* 80:12293-12302, 2006.
  35. Mungall BA, Middleton D, Cramer G, Halpin K, Bingham J, Eaton BT, Broder CC. Vertical transmission and fetal replication of Nipah virus in an experimentally infected cat. *The Journal of Infectious Disease* 196: 812-816, 2007.
  36. Olson JG, Rupprecht C, Rollin PE, An US, Niezgoda M, Clemins T, Walston J, Ksiazek TG. Antibodies to Nipah-like virus in bats (*Pteropus lylei*), Cambodia. *Emerging Infectious Diseases* 8:987-988, 2002.
  37. Pallister J, Middleton D, Cramer G, Yamada M, Klein R, Hancock TJ, Foord A, Shiell B, Michalski W, Broder CC, Wang L-F. Chloroquine administration does not prevent Nipah virus infection and disease in ferrets. *Journal of Virology* 83:11979-11982, 2009.
  38. Paton NI, Leo YS, Zaki SR, Auchus AP, Lee KE, Ling AE, Chew SK, Ang B, Rollin PE, Umapathi T, Sng I, Lee CC, Lim E, Ksiazek TG. Outbreak of Nipah-virus infection among abattoir workers in Singapore. *The Lancet* 354:1253-1256, 1999.
  39. Pullian JRC, Epstein JH, Dushoff J, Rahman SA, Bunning M, Jamaluddin AA, Hyatt AD, Field HE, Dobson AP, Daszak P, Henipavirus Ecology Research Group. Agricultural intensification, priming for persistence and emergence of Nipah virus: a lethal bat-borne zoonosis. *Journal of the Royal Society Interface* 9:89-101, 2012.
  40. Rahman SA, Hassan SS, Olival KJ, Mohamed M, Chang L-Y, Hassan L, Saad NM, Shohaimi SA,

- Mamat ZC, Naim MS, Epstein JH, Suri AS, Field HE, Daszak P, Henipavirus Ecology Research Group. Characterization of Nipah virus from naturally infected *Pteropus vampyrus* bats, Malaysia. *Emerging Infectious Diseases* 16:1990-1993, 2010.
41. Rockx B, Brining D, Kramer J, Callison J, Ebihara H, Mansfield K, Feldmann H. Clinical outcome of Henipavirus infection in hamsters is determined by the route and dose of infection. *Journal of Virology* 85:7658-7671, 2011.
  42. Sahani M, Parashar UD, Ali R, Das P, Lye MS, Isa MM, Arif MT, Ksiazek TG, Sivamoorthy M, Nipah Encephalitis Outbreak Investigation Group. Nipah virus infection among abattoir workers in Malaysia, 1998-1999. *International Journal of Epidemiology* 30:1017-1020, 2001.
  43. Torres-Velez FJ, Shieh W-J, Rollin PE, Morken T, Brown C, Ksiazek TG, Zaki SR. Histopathologic and immunohistochemical characterization of Nipah virus infection in the guinea pig. *Veterinary Pathology* 45:576, 2008.
  44. Wacharapluesadee S, Lumlertdacha B, Boongird K, Wanghongsa S, Chanhome L, Rollin P, Stockton P, Rupprecht CE, Ksiazek TG, Humachudha T. Bat Nipah virus, Thailand. *Emerging Infectious Diseases* 11:1949-1951, 2005.
  45. Wang LF, Yu M, Hansson E, Pritchard LI, Shiell B, Michalski WP, Eaton BT. The exceptionally large genome of Hendra virus : support for creation of a new genus within the family Paramyxoviridae. *Journal of Virology* 74:9972-9979, 2000.
  46. Watts J. Hendra-like virus responsible for epidemic in Malaysia. *The Lancet* 353:1355, 1999.
  47. Wong KT, Shieh W-J, Kumar S, Norain K, Abdullah W, Guarner J, Goldsmith CS, Chua KB, Lam SK, Tan CT, Goh KJ, Chong HT, Jusoh R, Rollin PE, Ksiazek TG, Zaki SR, Nipah Virus Pathology Working Group. Nipah virus infection; pathology and pathogenesis of an emerging paramyxoviral zoonosis. *American Journal of Pathology* 161:2153-2167, 2002.
  48. Wong KT, Grosjean I, Brisson C, Blanquier B, Fevre-Montange M, Bernard A, Loth P, Georges-Courbot M, Chevallier M, Akaoka H, Marianneau P, Lam SK, Wild TF, Deubel V. A golden hamster model for human acute Nipah virus infection. *American Journal of Pathology* 163:2127-2137, 2003.



## **Epidemiological Studies on Nipah Virus Infection after 1999 Outbreaks**

F Lee

Animal Health Research Institute, Council of Agriculture, Executive Yuan

**Abstract** Nipah virus, a member of the *Paramyxoviridae*, causes lethal outbreaks in Malaysia and Singapore between 1998 and 1999 in both human and pig populations. Since then, new outbreaks have been documented sporadically in Bangladesh and northeastern India, resulting in high fatality. During the Bangladesh and Indian outbreaks, human-to-human and food-borne transmission has been confirmed. These outbreaks have been associated with certain species of fruit bats serving as asymptomatic Nipah virus carriers. Pig, cat, dog, and a variety of bat species have been proved to be infected naturally with Nipah virus. For experimental animals, infection with this virus has been established in guinea pig, golden hamster, African green monkey, squirrel monkey, and ferret models.

**Keywords:** *Nipah virus, Henipavirus, bat, experimental infection*

