

รายงาน การเฝ้าระวังโรคประจำสัปดาห์ WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE REPORT

DIVISION OF EPIDEMIOLOGY MINISTRY OF PUBLIC HEALTH

สารบัญ
CONTENTS

Filoviridae

261

Filoviridae

ประวัติ (History)

ในปี 1967 มีผู้ป่วย Hemorrhagic fever จำนวน 31 ราย ตาย 7 ราย เกิดขึ้นกับคนที่ทำงานในห้องปฏิบัติการที่เมือง Marburg, Germany และเมือง Belgrade, Yugoslavia ผู้ซึ่งทำงานเกี่ยวข้องกับไตของลิง (African green monkeys; *Cercopithecus aethiops*) ซึ่งนำเข้ามาจาก Uganda จากนั้นได้มีการตรวจแยกเชื้อ และพบ bizarre ไวรัสตัวใหม่ที่มีรูปร่างยาว มี virion เป็น filament ได้จากทั้งคนไข้และลิง ต่อมาจึงตั้งชื่อว่า marburg virus เป็นเวลา 9 ปี หลังจากนั้นได้เกิดการระบาดที่จัดเป็น extraordinary epidemics ของ hemorrhagic fever ขึ้นในหมู่บ้านแห่งหนึ่งในเขตป่าฝนของประเทศ Zaire ต่อมาได้เกิดในโรงพยาบาลของท้องถิ่น และในโรงงานฝ้ายของอีกแห่งหนึ่ง และต่อมาก็พบที่โรงพยาบาลท้องถิ่นในทางตอนใต้ของประเทศ Sudan ซึ่งไกลออกไปอีกราว 600-700 กิโลเมตร รวมอุบัติการณ์ครั้งนั้นได้ว่ามีผู้ป่วยมากกว่า 550 คน และตาย 430 คน ไวรัสที่ได้จากการ isolated เชื้อในคนไข้ในแต่ละพื้นที่ของการเกิดโรค พบว่า มีรูปร่างที่เหมือนกันกับ Marburg virus แต่ความเป็น antigen นั้น แตกต่างออกไป ต่อมาได้ตั้งชื่อไวรัสตัวนี้ว่า Ebola virus ซึ่งเชื้อไวรัสที่พบในประเทศ Zaire และ Sudan นั้น มีความแตกต่างกันเล็กน้อย จึงถูกเรียกว่า Ebola-Z และ Ebola-S ตามลำดับ ตั้งแต่นั้นมาการระบาดแบบประปรายของโรค hemorrhagic fever ในคนที่เกิดจาก Marburg virus พบได้ในบริเวณตอนใต้ของแอฟริการวมทั้งการระบาดแบบประปรายที่เกิดจาก Ebola virus ซึ่งพบในประเทศ Sudan, Zaire และ Kenya

ในปี 1989 และ 1990 นิลิง (*Cynomolgus monkey*) ที่ถูกนำเข้ามาจากประเทศฟิลิปปินส์ สู่ประเทศสหรัฐอเมริกา ถูกค้นพบว่าได้รับเชื้อ filovirus ที่มีรูปร่างและคุณสมบัติทาง serologically ที่เกี่ยวข้องสัมพันธ์กับ Ebola virus ถึงได้ถูกกักเก็บตัวไว้ที่ Reston, Virginia (เป็นที่มาของชื่อ Ebola Reston virus) ต่อมาได้ป่วยและตาย ไม่มีคนที่ป่วยด้วยโรคนี้ แต่พบว่ามี 14% ของผู้คนที่สัมผัสกับลิงอย่างใกล้ชิด มีผลการตรวจว่า Positive ต่อ filovirus antibodies ผลการตรวจทาง Serological examination ของ *Cynomolgus monkey* จำนวนหลายพันตัวที่ส่งนำเข้าสู่ประเทศสหรัฐอเมริกาในปี 1989 จากประเทศฟิลิปปินส์และอินโดนีเซีย แสดงให้เห็นว่ามี antibody ต่อ Reston virus 11.7%

คุณสมบัติของ Filoviridae

virions ที่อยู่ใน Family Filoviridae (filo, threadlike) มีรูปร่างเป็นแท่งยาว มี filament หรือ ม้วนเป็นวง ที่ดูแน่นอนหนากว่า ประกอบด้วยส่วนที่ห่อหุ้มเป็นไขมัน 2 ชั้นถูกปกคลุมด้วย peplomer ที่อยู่โดยรอบ nucleocapsid ที่ห่อหุ้มเป็นเกลียว ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของ virion เท่ากับ 80 nm และมีส่วนของ nucleocapsid ที่มีความยาว 800-1000 nm Genome เป็น Negative single strand RNA มีขนาด 19 KB และมี Complementary end sequence. virion บรรจุ protein 7 ชนิด nucleocapsid บรรจุ proteins L, Np, VP 35, และ VP 30

Filoviruses เพิ่มจำนวนได้ดีใน Vero (African green monkey) cells และในหนู guinea pig, hamsters และลิง ไวรัสเพิ่มจำนวนใน cytoplasm ของ hostcells โดยเซลล์ที่ติดเชื้อจะมี inclusion bodies ขนาดใหญ่ และเมื่อไวรัสเจริญเติบโตมากขึ้น จะมีการแตกหน่อออกมาที่ plasma membrane ของเซลล์ที่ติดเชื้อ การศึกษา รายละเอียดของความสัมพันธ์ ระหว่าง filoviruses ที่แตกต่างกันนั้นมีอุปสรรคที่ความยากลำบากของการพัฒนาวิธีการทำ virus neutralization test อย่างไรก็ดีตาม ระหว่าง Marburg และ Ebola viruses นั้น สามารถเห็นได้จากความแตกต่างเล็กน้อย ๆ ของขนาดของ genome และ protein profiles ประกอบกับการไม่มี antigenic cross reactivity ต่อกัน ในกรณีของ Ebola virus ซึ่งมี 2 สายพันธุ์ คือ Sudan Strains และ Zaire strains มีความแตกต่างกันในเรื่องของ tryptic peptide และ oligonucleotide fingerprints แต่พบว่า strains ที่แยกได้จากแต่ละพื้นที่และต่างวาระกันในแต่ละประเทศนั้น มีความคล้ายคลึงกัน

ส่วน Ebola Reston virus ถูก identified ไว้ตั้งแต่ตอนต้นด้วย polyclonal Ebola antisera ทำปฏิกิริยากับ Ebola virus monoclonal antibodies เป็นส่วนมาก แต่ไม่ทั้งหมด และตัว Ebola reston virus เองก็มีความแตกต่างจาก Ebola virus ตัวอื่น ๆ ในด้านความเป็น Pathogenicity สำหรับคน

สำหรับความไวต่อ lipid solvent และ inactivating agents ของ Filovirus ก็เหมือนกับ enveloped RNA viruses ตัวอื่น ไวรัสเหล่านี้รักษาความสามารถในการทำให้เกิดโรคได้ดีที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลาหลาย ๆ วัน

Viral Replication

Virion เข้าสู่เซลล์ โดยวิธีการ endocytosis, และเกิดการเจริญเติบโตเพิ่มจำนวนใน Cytoplasm ของเซลล์ ขณะที่ nucleocapsids รวมกันก่อตัวเป็น prominent inclusion bodies การเจริญเต็มที่ปรากฏเกิดขึ้นโดยการแตกหน่อผ่าน plasma membranes negative single strand RNA บรรจุ open reading frames จำนวน 7 อัน ที่ซึ่ง Code 101 structural protein ที่รู้จัก จำนวน 7 ชนิด และที่ gene boundaries จะมีตัวดำเนินการเริ่มต้นและการสิ้นสุดเก็บไว้

Pathogenesis การเกิดโรค

ในจำนวน Hemorrhagic fevers ทั้งหมด Marburg, Ebola-Z และ Ebola-S เป็นสาเหตุของอัตราป่วย-ตาย สูงที่สุด ทำให้เกิดการเลือดออกอย่างรุนแรงที่สุด และทำให้เกิด liver necrosis เค่นชัดที่สุด ส่วนการเปลี่ยนแปลงทางด้าน pathophysiology ยังคงมีคณอยู่ พบว่ามี Leukopenia ตั้งแต่ early และ profound ตามด้วย neutrophils with shift to the left พบว่า มี monocyte infiltration เล็กน้อยในส่วน of parenchymal necrosis (อ่านต่อหน้า 269)

(Filoviridae ต่อจากหน้า 262)

ของ liver และพบมี intravascular clotting ที่กระจายไปทั่ว เชื้อไวรัสไปอยู่ในตับ ม้าม ไต และต่อมหมวกไต ที่ซึ่งจะเห็น particles ของ virus ได้ด้วยกล้อง EM

Clinical Features ลักษณะอาการทางคลินิก

ระยะฟักตัว 3-9 วัน ในกรณีของ Marburg virus และ 2-21 วัน ในกรณีของ Ebola virus อาการของคนติดเชื้อไวรัส Marburg และ Ebola คล้ายคลึงกันคือ เริ่มต้นด้วยอ่อนเพลีย มีไข้ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ คออักเสบ เยื่อตาอักเสบ และตามด้วยปวดท้อง ท้องเสีย อาเจียน และมีผื่นขึ้น (Macculopapular rash) อาการของโรคมักเกิดขึ้นทันที เป็นมาขึ้นอย่างรวดเร็ว มีเลือดออกในอวัยวะต่าง ๆ ความดันต่ำอย่างรุนแรง (Profound hypotension) และเสียชีวิตอย่างรวดเร็ว จากการตรวจในห้องปฏิบัติการ พบมีโปรตีนในปัสสาวะ เกล็ดเลือดลดลง และ SGOT สูงกว่าปกติ

อัตราการป่วยตายที่เกิดขึ้นในคราวที่เกิดการระบาดของ Marburg virus เท่ากับ 25% สำหรับ Ebola virus มีอัตราการป่วยตาย 60% ในการระบาดที่ประเทศ Sudan และ 90% ในการระบาดที่ประเทศ Zaire ในกรณีของ Ebola Reston virus แม้ว่าจะตรวจพบมีร่องรอยการติดเชื้อทาง Serology ในหมู่คนทำงานในห้องปฏิบัติการ และคนที่ทำงานเกี่ยวข้องกับสัตว์ที่ติดเชื้อก็ตาม แต่ก็ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการก่อโรคในคนแต่อย่างใด

Laboratory Diagnosis การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

filoviruses จัดเป็นเชื้อที่ต้องทำการตรวจด้วยความระมัดระวังเป็นอย่างสูง(biosafety level 4) และต้องดำเนินการในห้องปฏิบัติการที่มีความปลอดภัยสูงสุด เราสามารถแยก Filoviruses ได้จากเลือดในระยะ febrile phase และทุกสายพันธุ์เจริญเติบโตได้ดีใน Vero Cells อนุญาตในการจำแนกเชื้อคือ การดูรูปร่างลักษณะที่เห็นได้ในกล้องจุลทรรศน์ Electron และใช้วิธี Direct immunofluorescence ในการจำแนกไวรัสที่เลี้ยงไว้ใน culture cells ส่วน indirect immunofluorescence ใช้ในการทำ serological surveys

Epidemiology วิทยาการระบาดของโรค

ทั้งไวรัส Marburg, Ebola และ Reston ติดต่อสู่คนได้จากสัตว์พวก primates ในการระบาดทุกครั้งที่ผ่านมา มี secondary spread ระหว่างคนสู่คนที่เกิดขึ้นโดยการสัมผัส body fluid ของผู้ป่วยที่เป็น acute case เสียเป็นส่วนใหญ่ แต่การติดต่อทาง respiratory infection ก็อาจเกิดขึ้นได้เหมือนกันในโรงพยาบาล การระบาดในแอฟริกาส่วนใหญ่มีการติดต่อในโรงพยาบาล ซึ่งมักเกิดจากการติดเชื้อจากเลือดที่ติดอยู่กับ syringe หรือ เข็มฉีดยา จากการทำ serological survey กับประชาชนในหลาย ๆ ส่วนของ tropical Africa พบว่า มีบางส่วนที่ให้ผลลัพท์เป็นบวก และในพื้นที่หลาย ๆ แห่งที่พบนี้เป็นพื้นที่ที่ไม่เคยมีผู้ป่วยด้วยโรคนี้มาก่อน ฉะนั้น จึงมีความคิดเห็นว่า พื้นที่นั้นอาจจะมีผู้ป่วยที่มีอาการ แต่เพียงเล็กน้อยก็เป็นได้

จากการทำ serological survey พบว่า Reston virus ได้แพร่กระจายอยู่ในหมู่พวกลิงหลายชนิดด้วยกันของประเทศฟิลิปปินส์ ประเทศไทย และประเทศอินโดนีเซีย ส่วน Ebola-Z, Ebola-S และ Marburg viruses นั้น พบได้ในลิงหลายชนิดของ Africa ประสบการณ์ในประเทศสหรัฐอเมริกา แสดงให้เห็นว่า Reston virus

ทำให้เกิดโรคที่รุนแรงกับลิง Cynomolgus และแพร่กระจายไปในหมู่มลิงและมนุษย์ โดย aerosol route ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าลิงจะเป็นแหล่งรังโรคที่สำคัญหรือไม่ของ filoviruses ใด ๆ ก็ตาม หรือว่าลิงจะเป็นแต่เพียง amplifying hosts เท่านั้น

Prevention (การป้องกันโรค)

ลิงป่าที่จับได้และนำมาทำวัคซีนนั้นไม่มีอีกแล้วในปัจจุบัน ส่วนหนึ่งเป็นเพราะว่าประเทศผู้ส่งออกลิงนั้น ต้องการอนุรักษ์ไว้ พร้อมกันนั้น ประเทศผู้นำเข้าก็ได้มีมาตรการ กักกันสินค้านำเข้าดังกล่าว ในปี 1990 หลังจากมีการพบว่า มี Reston virus ในลิงที่นำเข้าจากประเทศในเอเชีย จึงได้มีระเบียบและข้อบังคับเกี่ยวกับการเคลื่อนย้ายและการนำเข้าสัตว์ ทั้งในประเทศและระหว่างประเทศ ขณะเดียวกันมาตรการขั้นต้นในการป้องกันการติดเชื้อ filovirus ในกลุ่มของคน ที่ทำงานสถานดูแลสัตว์พวกนี้ ก็ได้รับการปรับปรุงให้ดีขึ้น และเมื่อใดถ้า filoviruses ถูกสงสัยว่าเป็นสาเหตุของการเกิดโรคในคน หรือในลิงแล้ว การ consultation และการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการจะสามารถดำเนินการได้จาก maximum containment laboratories ซึ่งประจำอยู่ในหลาย ๆ ประเทศ เช่น ที่ The Centres for Disease Control ในสหรัฐอเมริกา การขนส่ง specimen จะต้องกระทำตามข้อบังคับภายในประเทศและข้อบังคับระหว่างประเทศ ถ้าหากผู้ป่วยคนใดได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น จะต้องได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยแยก (isolation ward), การให้การพยาบาลต้องทำด้วยความระมัดระวัง และมีมาตรการในการป้องกันการแพร่กระจายเชื้อเป็นอย่างดี ทั้งนี้ เพื่อเป็นการป้องกัน ไม่ให้เกิดการติดเชื้อในโรงพยาบาล หรือการแพร่กระจายเชื้อโดยทางหายใจ

สิ่งขับถ่ายที่ติดเชื้อของผู้ป่วย เช่น ปัสสาวะ อุจจาระ เสมหะ เลือด และสิ่งต่าง ๆ ที่ปนเปื้อนกับเลือดของผู้ป่วย เช่น เข็ม และ syringe ควรทำการฆ่าเชื้อด้วย 0.5% Sodium hypochloride solution หรือ 0.5% phenol with detergent และถ้าเป็นไปได้อาจทำลายด้วยความร้อน เช่น Autoclave การเผา หรือการต้ม และแม้ว่าการฆ่าเชื้อด้วยวิธีดังกล่าวมาแล้วสามารถทำได้อย่างครบถ้วนก็ตาม การอบห้อง (Fumigation) ด้วย Formaldehyde ยังคงมีความจำเป็น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ควรทำใน special high-containment facilities ถ้าไม่มีห้องปฏิบัติการซึ่งมีการควบคุมความปลอดภัยเป็นอย่างดี การทำการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ควรทำให้น้อยที่สุด และผู้ทำการตรวจควรเป็นผู้มีความชำนาญและใช้อุปกรณ์ในการป้องกันการติดเชื้อที่มีอยู่ให้มากที่สุด เช่น ถุงมือ หมวกคลุมศีรษะ และถ้าเป็นไปได้ Serum ก่อนที่ทำการตรวจอาจนำไปผ่านความร้อนที่ 600° C นาน 30 นาที เพื่อให้เชื้อโรค inactive

ถอดความจาก :

David O White and Frank J.Finner Filoviridae In: Medical Virology, Fourth Edition, California : Acedemic Press, Inc, 1994 : 484-488.

โดย น.พ. ประชา ถิลาศิริวิชย์ กองโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรคติดต่อ