

### 裂谷熱之流行病學、檢驗診斷、藥物與疫苗發展現況

江亭誼<sup>1\*</sup>、李政益<sup>2</sup>

#### 摘要

裂谷熱(Rift Valley fever, RVF)是一種生態複雜的新興蟲媒病毒傳染病，裂谷熱病毒主要感染野生動物、牲畜(綿羊、山羊、牛等)和人類，常造成幼畜高致死率，人類感染導致多種臨床病徵，包括自限性高熱疾病、危及生命的出血性疾病和孕婦流產，對經濟和公眾健康造成重大影響。自1930年在肯亞發現以來，裂谷熱已在非洲地區和阿拉伯半島爆發多次流行，傳播範圍亦可能更廣泛，近期已受到美國與歐盟各國密切關注。由於缺乏許可用於人體的疫苗或治療藥劑，使得裂谷熱的防治受到挑戰，因此，世界衛生組織將裂谷熱列為優先研究和開發預防與醫療對策之疾病，希望透過更多保護性介入措施來加強防禦。本文介紹裂谷熱當前現況，包括流行病學、臨床表現診斷和疫苗藥物開發等相關研究，可做為未來風險評估與訂定防疫政策之參考。

**關鍵字：**裂谷熱病毒、蟲媒病毒、人畜共通傳染病

#### 前言

裂谷熱(Rift Valley fever, RVF)為世界動物衛生組織(World Organization for Animal Health, OIE)指定通報疾病[1]，且被美國疾病管制中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)和美國農業部(United States Department of Agriculture, USDA)同列為重要傳染病，且因造成大流行的潛在風險及目前仍無有效疫苗與藥物，被世界衛生組織研發藍圖(World Health Organization Research and Development Blueprint, WHO R&D Blueprint)列為優先疾病之一[2]。裂谷熱病毒(Rift Valley fever virus, RVFV)曾於1930年肯亞裂谷內瓦沙湖附近爆發似動物肝炎疫情，造成數千頭綿羊死亡和流產，因缺乏動物間直接傳播證據且疫情發生於蚊子活動頻繁期，

<sup>1</sup>衛生福利部疾病管制署新興傳染病整備組

投稿日期：2021年09月02日

<sup>2</sup>衛生福利部疾病管制署疫情中心

接受日期：2021年11月30日

通訊作者：江亭誼<sup>1\*</sup>

DOI：10.6524/EB.202305\_39(9).0001

E-mail：tiffany@cdc.gov.tw

暗示疾病可能由蚊媒傳播，後來因為發現將健康綿羊移到高海拔或置於蚊帳內可有效降低感染，且由田野蚊種分離出RVFV，證實其病原體與媒介之關係[3]。裂谷熱主要影響包括牛、綿羊、山羊和駱駝等反芻動物，臨床症狀常取決於病毒株毒力及所感染動物種類、品種和年齡。RVF可導致人類嚴重疾病，致死率以往約為2%，但於2017年爆發之流行疫情中，急劇增加高達40% [4]。

臺灣2007年10月公告RVF為第五類法定傳染病，亦被農委會列為甲類動物傳染病，目前國內尚未發現人類病例。因潛在病媒廣泛分佈，使病毒具有跨物種傳播的潛力，加上全球極端氣候變化及可為生物恐怖武器的潛在用途，凸顯對公共衛生的重要性。本文蒐集RVF感染之相關研究，簡述氣候影響與傳播特性、流行現況、感染者之臨床病理特徵、診斷與醫療對策等發展現況，提供公共衛生防疫人員與醫護人員新知及政策規劃之參考。

## 材料與方法

本文在 PubMed、Clinicaltrials.gov、世界衛生組織網站，搜索組合術語「Rift Valley fever」、「treatment」、「vaccine」、「diagnosis」、「mosquito-borne」、「arboviruses」等標題，篩選 2000 年 1 月 1 日至 2021 年 2 月 28 日期間發表的文獻，根據標題和摘要進行選擇，彙整並簡述研究現況。

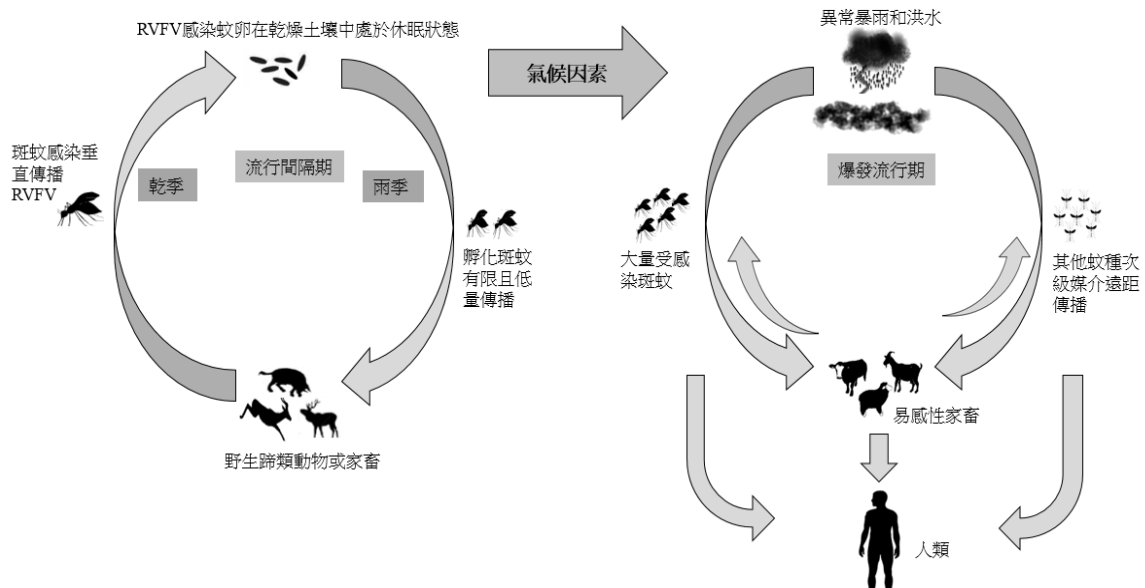
## 結果

### 病毒學與傳播鏈

RVFV 為直徑 80–120 nm 二十面體雙層包膜病毒(*Bunyavirales*, *Phenuiviridae*, *Phlebovirus*)，在酸性條件(pH < 6)下與脂質溶劑中易失去活性。基因組由三個 RNA 片段(L、M、S)組成：L 片段編碼 RNA 依賴性 RNA 聚合酶；M 片段編碼多蛋白前體，可切割成結構糖蛋白(Gn 和 Gc)與輔助蛋白(NSm 和 78-kDa 蛋白)；S 片段編碼病毒核衣殼蛋白(N)和非結構蛋白(NSs)。在所有評估的物種中，感染後雖會產生具 N 蛋白特異性的 IgG 和 IgM 抗體，但此類抗體並無中和能力，目前證據顯示中和抗體由 Gn 和 Gc 誘導產生。NSs 為主要毒力因子，可逃脫宿主免疫反應[5]，NSm 被證明具有抗凋亡功能，78-kDa 蛋白可能與病毒在蚊子中傳播有關[6]。病毒株序列分析可分為 15 個譜系，屬單一血清型，核苷酸與胺基酸遺傳多樣性約 5%與 2%[7]。

RVFV 可感染以血液為食的節肢動物(庫蠓、白蛉和蜱蟲)，但仍以蚊子為主要傳播媒介。流行區曾自 53 種以上蚊種中分離出 RVFV，最常見是斑蚊屬(*Aedes* spp.)和家蚊屬(*Culex* spp.)，優勢物種隨地區而異[8]。此外，實驗室研究已發現非洲、歐洲和北美許多蚊種為 RVFV 潛在傳播媒介[8]。在流行間隔期(interepidemic/interepizootic periods, IEPs)，RVFV 透過雌蚊(主要斑蚊屬)經卵傳播子代，乾季休眠待雨季孵化，以維持在主要疫源地牲畜中低量傳播。研究發現 IEP 期間野生動物血清具高陽性率，顯示野生動物可能亦是 RVFV 保毒宿主[9]。

當長降雨與洪水，刺激蚊卵孵化，大量帶病毒斑蚊將 RVFV 傳播至綿羊、牛和山羊等反芻動物，病毒擴增產生高毒血症( $10^4$ – $10^9$  pfu/mL, 持續 4–5 天) [8]，足以感染大量病媒蚊種（家蚊、沼蚊和瘧蚊），成為家畜和人類間主要傳播病媒，進而爆發流行(epizootics/epidemics)，並透過蚊種或牲畜移動，擴大傳播範圍（如圖）。感染 RVFV 之反芻動物亦可藉由垂直傳染感染子代，導致流產與幼畜死亡。爆發流行週期約 5–15 年，除氣候因素外，群體免疫減弱後使易感宿主增加，疫情便可能在同一地區再次發生。



圖、裂谷熱病毒傳播週期[4,22]

20世紀後期觀察發現聖嬰及反聖嬰現象導致氣候變異，影響著東非與南非等地之植被變化與RVF流行週期，但由於非洲國家對RVF的例行監測有限，疫情常未被報告出來，因此USDA與美國太空總署開發RVF監測系統，以衛星技術透過定期監測標準化植被差異指數、印度洋和大西洋間海面溫度、熱帶洋區海平面壓力、地球表面發射能量之異常與聖嬰現象等指標，做為預警RVF流行發生的替代措施[10]。

## 人類流行病學

1931 年已有 RVF 人類病例的描述，但對人類報告與死亡病例的紀錄直到 1970 年代才較為明確，1974 年南非疫情首次報告人類死亡病例（表一），隨後在埃及爆發大流行，RVF 過去幾十年中在非洲地區顯著傳播和頻繁出現，於 2000 年傳播至沙烏地阿拉伯和葉門，並成功入侵馬達加斯加、馬約特島和科摩羅群島等非洲大陸以外的印度洋群島與阿拉伯半島，2016 年中國出現自安哥拉入境首例病例[3–4, 11–14]。

地中海周邊國家（伊拉克、伊朗和土耳其）亦陸續發表動物與人類的血清陽性報告[15–17]，顯示 RVFV 傳播到新地理區域的潛在風險，可能透過牲畜貿易、動物製品輸入、病媒蚊被動運輸（風力與交通工具）、受感染人類移動等途徑[18]。歐洲食品安全局以 MINTRISK 模型對 RVF 引入歐盟的風險進行評估，參數為 RVFV 進入率（受感染動物與病媒透過空運、海運集裝箱或公路運輸移動）、傳播力（基礎再生數  $R_0$ ）和 RVF 在歐盟建立的可能性（蚊媒、易感宿主和生態條件）等，雖發現引入歐盟總體風險為低，但考量地理上鄰近流行地區及存在可傳播病媒，仍建議歐盟應與北非和中東國家合作，並加強監測和建立應變對策[18]。

表一、裂谷熱人類感染病例彙整

地理位置	國家	期間	死亡／病例報告	參考文獻
非洲	南非	1974–1975	7/110	[11]
	南非、納米比亞	2009–2011*	26/ >250	[4,12]
	埃及	1977–1979	600/200,000	[11]
		2003	27/373	[3]
	肯亞	2006–2007*	234/684	[3]
		2018*	6/26	[4,11–12]
		2020–2021	11/32	[13]
	坦尚尼亞	2006–2007*	109/264	[3,12]
	蘇丹	2007–2008*	230/738	[3]
		2018–2019*	11/365	[12]
	索馬利亞	2006–2007	51/114	[3,12]
	烏干達	2016–2018*	7/16	[4,12]
	毛里塔尼亞	1987	200/NA	[11]
		1998	6/400	[11]
		2010*	13/63	[11–12]
		2012*	18/36	[3]
		2015	8/31	[4,12]
	尼日	2016*	33/348	[4,12]
	岡比亞	2018	1/1	[4,11]
	中非共和國	2019	0/15	[14]
阿拉伯半島	沙烏地阿拉伯	2000–2001*	124/883	[11]
	葉門	2000–2001*	166/1328	[11]
印度群島	馬達加斯加	2008–2009	26/712	[3,12]
	馬約特	2019*	0/143	[12]
亞洲	中國	2016	0/1	[4]

\*同時爆發動物流行

NA：無公開資料



人類感染 RVFV 主要途徑為接觸易感動物，另曾有垂直感染之個案報告 [11,19]，尚未發現人傳人之報告。與血清陽性率相關的危險因子包括：接觸感染動物組織和體液(OR = 3.4, 95% CI = 1.6–7.3)[20]、屠宰動物時吸入氣溶膠或接觸感染(OR = 2.4, 95% CI = 1.4–4.1) [20]與食用未處理動物產品(OR = 1.8, 95% CI = 1.2–2.6)[20]，另有確診病例具蚊蟲叮咬但無動物接觸史之報告[11]，年齡越大或合併感染其他病原體可能會增加易感性與死亡[21–22]。另研究發現人體 DNA 單核苷酸多型性(single nucleotide polymorphism)與 RVF 臨床表現及預後有很強關聯：TLR3、TLR7、TLR8 與 MyD88 和出血熱表現有關；TRIF、MAVS 與 RIG-I 則與腦膜腦炎有關[23]。RVFV 於室溫與 4°C–5°C 血漿或血清中，感染力分別可維持 20 小時與 8 個月，在 23°C 及相對濕度 50%–80% 之凍乾形式與氣溶膠狀態 1 小時或 56°C 加熱 3 個小時後仍具感染力[18]。因易於霧化且穩定性佳，在狨猴、非洲綠猴等靈長類動物模式中顯示氣溶膠吸入途徑相較其他傳播途徑更易造成嚴重病徵與死亡，被認為可用為生物武器[24–25]。

### 臨床表現與實驗室診斷

人類潛伏期約為 2–6 天，50%–90% 患者出現發燒、頭痛、厭食、噁心、嘔吐、肌肉疼痛、眼眶痛和頸部僵硬等非特異性症狀，部分會發展為黃疸與肝炎（發生比率 1%–2%，黃疸型肝炎致死率高）、出血熱（發生比率 1%–25%，致死率 25%–65%）、眼部併發症（發生比率 0.5%–15%，僅具眼部疾病者很少見死亡）或腦膜腦炎（發生比率 1%–5%，致死率 50%） [12]。嚴重程度與血液中病毒量高低直接相關，取決於接觸方式和暴露量[25–26]。臨床表現模式可分三種：第一種於感染後血中病毒量迅速下降，使感染者呈輕度至無症狀；另一種為嚴重急性感染伴高病毒血症，使感染者迅速死亡；第三種為感染延遲併發症，開始時出現發熱和病毒血症，改善後再次發燒，病毒傳播至其他器官，穿過血腦屏障至中樞神經系統和視網膜，造成嚴重不良預後。

RVFV 為肝細胞和單核細胞嗜性，肝臟是病毒主要複製和損傷部位，表現為肝臟酵素升高、白血球或血小板減少症、黃疸與肝細胞壞死，可併鼻或牙齦出血、嘔血、出血性皮疹(purpuric rash)或瘀斑(ecchymosis)、血尿、血便等出血熱症狀。腦膜腦炎通常出現於發病 28 天後（急性發熱型：持續時間短且可能死亡），有些遲至 60 天後（遲發型：持續時間長，常致神經功能缺損），在腦組織可發現病毒 RNA 和壞死性病變，伴隨淋巴細胞和巨噬細胞的瀰漫性血管周圍浸潤[27–28]。眼部活動性病灶常在 3 個月內消退，如發生黃斑部癥瘕或視網膜血管阻塞，則預後不良或視力永久喪失。除了典型症狀外，部分病人會發生腎功能衰竭與急性心包膜炎等病徵，導致需要透析或死亡情形[3,12]。另外蘇丹回顧性研究顯示懷孕期間急性 RVFV 感染會增加流產風險(OR = 7.4, 95% CI = 2.7–20.1)[29]。

RVFV 需在第三等級生物防護設施(biosafety level 3, BSL-3)操作，診斷方法包括病毒分離、核酸檢測、病毒抗原檢測和特異性抗體檢測等。大部分患者在

發病後 3–5 天出現短暫病毒血症，但少數病患以反轉錄聚合酶鏈反應(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)檢測，在發病後第 67 天後在血液檢體與第 2 個月後自尿液、精液仍可檢出陽性，且在第 11 天可自尿液分離病毒株[30–31]。由於血液中可檢測到病毒的時間可能很短，需結合分子與血清學方法以確認診斷，目前已開發不同高靈敏度檢測工具[32–34]。市售商品化診斷試劑包括 7 種核酸檢測與 5 種血清學檢測產品，其中 6 種具有歐盟合格認證(CE)用於人類檢體，包括 RealStar RVFV RT-PCR (LifeRiver)、RVFV RT-PCR reagent (Altona)、IFA RVFV IIFT IgG/IgM (EUROIMMUN)與 ELISA RVFV IgM/IgG (Biological Diagnostic Supplies Limited) [34]，尚缺少外部品質評估報告(external quality assessment, EQA)驗證其效能。另有幾種快速診斷方法(檢測時間約 30–60 分鐘)可用於爆發流行初期之現場診斷與基礎實驗室，包括以恆溫擴增試驗為基礎開發之重組酶聚合酶擴增(recombinase polymerase amplification, RPA)[35]、反轉錄環形等溫核酸增幅直流測試技術(reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification with a vertical flow visualization strip, RT-LAMP-VF (偵測極限 2 copies/ $\mu$ L)[36]、奈米金粒子比色法(rapid nanogold assay) (偵測極限 10 copies/ $\mu$ L) [37]與檢測 N 蛋白的側流免疫色層分析 pen-side 測試片 (偵測極限  $10^3$  pfu) 等試劑[38]。

## 藥物與疫苗發展

尚無認證用於人體的RVFV抗病毒藥物，確診病人仍採症狀控制的支持療法。研究ribavirin對病毒不同感染途徑之BALB/c小鼠預防效果，發現ribavirin可減少肝臟與血清病毒量，皮下感染小鼠存活率70%，但氣溶膠感染小鼠仍然死亡，顯示ribavirin可有效預防早期原發性肝臟疾病，但對病毒入侵腦組織未能發揮作用[39]。以favipiravir (100 mg/kg/天\*2次\*14天)治療氣溶膠感染Wistar-Furth大鼠，可保護免受致命攻擊，延遲48小時治療存活率仍為92%，存活大鼠未出現臨床疾病且可測得特異性抗體，治療組死亡大鼠僅出現神經系統病理變化(對照組外周組織均檢測大量病毒)，平均存活時間顯著較長[40]，顯示favipiravir可有效預防Wistar-Furth大鼠疾病和死亡。另一項以倉鼠模型評估兩種藥物療效研究中，皮下感染後1小時口服favipiravir (200 mg/kg/天\*2次\*10天)，存活率80%，ribavirin治療(75 mg/kg/天\*2次\*10天)存活率僅20%。在進行延遲治療研究，相較於ribavirin延遲24小時治療可預防急性肝臟感染，最終死於遲發性腦炎相比，早期給予favipiravir對保護動物免受急性和遲發性腦炎方面更有效(但治療窗口僅限6小時，生存率60%)，在感染後24小時給予兩種藥物聯合治療，較單一藥物更顯著改善生存結果與降低血清和組織病毒濃度[41]。近期針對醣蛋白Gn發展兩種單株抗體(monoclonal antibody, mAb)用於治療研究，以mAb Gn3與非中和mAb Gn32協同作用下，可產生完全保護(100%存活率)[42]。此外利用高通量藥物篩選試驗篩出數種分子/化合物，包括可抑制病毒成分之BCX4430、LJ1001，及以宿主細胞

組成／途徑為標的之Sorafanib、Rapamycin，已證明體外活性並進入動物試驗階段（表二）[43–47]。

表二、裂谷熱抗病毒治療候選藥物

藥物	種類	作用標的/機制	體外活性 EC <sub>50</sub> (細胞株)	動物模型 (感染方式)	參考文獻
Ribavirin	核苷類似物	RNA依賴性RNA 聚合酶(RdRP)	78 µg/mL (Vero)	BALB/c 小鼠 (皮下,吸入)	[39]
Favipiravir ± Ribavirin	核苷類似物	RNA依賴性RNA 聚合酶(RdRP)	32 µM (Vero 76)	Wistar–Furth 大鼠 (吸入)； Golden Syrian 倉鼠 (皮下)	[40–41]
mAb Gn3, mAb Gn32	單株抗體	病毒醣蛋白Gn	0.49 µg/mL (BHK-21)	BALB/c小鼠 (腹腔)	[42]
BCX4430	小分子	RNA依賴性RNA 聚合酶(RdRP)	41.6 µM (HeLa)	C57BL/6小鼠 (腹腔)	[43]
LJ001, JL118, JL122	小分子	病毒包膜融合	< 0.5 µM (BHK-S)	BALB/c小鼠 (腹腔)	[44]
Sorafanib	化合物	RNA合成與病毒 釋出	6.4 µM (Vero)	BALB/c小鼠 (皮下)	[45]
Rapamycin	化合物	S6激酶途徑抑制劑	11 µM (H2.35)	BALB/c小鼠 (皮下)	[46]

目前有三種獲得許可之RVF動物疫苗在多個非洲與中東國家使用，包括Smithburn減毒疫苗(不適用懷孕動物)、福馬林非活性疫苗、Clone 13減毒疫苗[48]，但各有其缺點。Smithburn疫苗使用最廣，但因其活性減毒特性，不適用於懷孕動物；福馬林非活性疫苗因免疫生成性較差，需重複接種；Clone 13減毒疫苗免疫生成性佳，但熱穩定性不足。考量家畜高周轉率與大規模常規接種的困難度，開發人體疫苗用於高危險族群亦顯重要。目前尚未有獲批准之人用疫苗，但有3種已進入臨床試驗階段(clinicaltrials.gov)（表三）。MP-12減毒疫苗(TSI-GSD-223)於1992–1997年間3個安全性和免疫原性試驗顯示，93%受試者在接種後14–21天中和抗體效價(PRNT<sub>80</sub> ≥ 1:20)增加，且肌肉注射組(10<sup>4.4</sup> plaque-forming unit, pfu)抗體效價比皮下注射組更持久，一年後仍有87%呈血清陽性(PRNT<sub>80</sub> ≥ 1:20)，所有疫苗組均發現ALT、AST、CPK和LDH無症狀升高，大多數病例在數天內恢復正常[49]。2006年進一步試驗，19名受試者肌肉注射10<sup>5</sup> pfu後28天，95%表現出1:60–1:1, 920之PRNT<sub>80</sub>，第12個月仍維持1:40–1:1, 280，大多數受試者追蹤2–5年，仍可測得PRNT<sub>80</sub> ≥ 1:20。受試者血漿(0–14天)以直接溶斑測定(direct plaque assay)均未檢出病毒，在綠猴腎細胞繼代後分離出少數MP-12株，並未發現減毒突變逆轉與毒力回復情形，

研究中無嚴重不良事件[50]。TSI-GSD-200疫苗於1986–2004年間接種1,860名受試者，90%受試者PRNT<sub>80</sub> 效價  $\geq 1:40$ ，半衰期為315天，在PRNT<sub>80</sub>  $< 1:40$ 受試者中，多數(77%)追加注射後可觀察到反應，疫苗相關不良事件率4%，多數為輕微和自限性[51]。近期開發ChAdOx1-GnGc疫苗在37°C或45°C下可維持六個月的熱穩定性[52]，被證明單劑量接種綿羊、山羊、牛和駱駝可安全地誘導保護性免疫[53]，且可利用抗N蛋白抗體區分自然感染或疫苗接種，2021年於英國和烏干達開始人體臨床測試。

此外2019年CEPI (The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations)宣佈資助兩項RVF候選疫苗之生產與I、II期臨床評估，包括DDVax減毒疫苗與RVFV-4s減毒疫苗 [54–56]，亦具潛力可成為RVF人用疫苗（表三）。

表三、裂谷熱重要人類候選疫苗

疫苗 (病毒來源/地點/ 年代/分離株)	減毒或 去活化原理 /開發年分	不良反應和 潛在缺點	接 種 次 數	臨床 試驗 階段	研究團隊	是否可由 抗體區分 自然感染 和 接種疫苗*	參 考 文 獻
TSI-GSD-223 (MP-12) (人類/埃及 /1977/ZH548)	化學誘變繼代減 毒 (L、M和 S 三段基因突變) /1986–1988	輕微局部或 全身反應、 肝酶增加	1	II	1.美國陸軍傳染病醫學 研究所(USAMRIID) 2.美國陸軍醫學研究與 發展司令部 (USAMRDC)	否	[49–50]
TSI-GSD-200 (蚊子/烏干達 /1944/Entebbe)	福馬林去活化 /1977–1978	過敏反應與 輕微局部或 全身反應、 需定期追加 劑量以維持 保護性免疫	>3	II	美國陸軍醫學研究與 發展司令部 (USAMRDC)	否	[51]
ChAdOx1 RVF	編碼Gn和Gc糖 蛋白的複製缺陷 型猴腺病毒載 體 /2013	NA	1	0-I	1.牛津大學 2.醫學研究委員會/ 烏干達病毒研究所和 倫敦衛生熱帶醫學院 烏干達研究中心 (MRC/UVRI and LSHTM Uganda Research Unit)	是	[52–53]
$\Delta$ NSs- $\Delta$ NSm rRVFV (DDVax™) (人類/埃及/1977 /ZH501)	刪除 NSs 和 NSm/2007– 2008	NA	1	動物 實驗	1.CEPI 2.美國科羅拉多州立 大學(Colorado State University)	是	[54]
RVFV-4s (人類/中非共和國 /1974/74HB59)	拆分 M基因片段 成2 段，刪除 NSs/2014	NA	1	動物 實驗	1.CEPI 2.荷蘭瓦漢寧恩獸醫 生物學研究所 (Wageningen Bioveterinary Research)	是	[55]

\*使用重組核酸技術製作之疫苗（例如重組核酸產生抗原組成、刪除病毒毒力因子或複製非必需因子之基因而產生之減毒疫苗與病毒載體疫苗等），相較於含有完整病毒基因之繼代減毒或去活化疫苗，因其誘導之免疫反應與自然感染不同，而可用所產生之抗體區分自然感染和疫苗接種。

NA：無公開資料



## 結論

RVFV生態週期複雜，涉及多種病媒蚊種、牲畜和野生動物，連接許多動物和人類的可能傳播途徑，雖受地域限制，但有效媒介廣泛存在、感染動物高病毒量、國際貿易和全球旅行，都增加了RVFV自疫區傳出於新地區在地化的可能性。VectorNet評估報告指出，RVFV有效媒介蚊種約40種，依其在流行國家的分佈、媒介能力、生物行為和生態特徵，透過運輸傳播風險排名最高的五個為*Anopheles pharoensis*, *Aedes aegypti*, *Mansonia uniformis*, *Aedes mcintoshi* 與 *Culex quinquefasciatus*[18]。臺灣地區可傳播RVFV之病媒蚊包括斑蚊屬4種(*Aedes vexans*、*Aedes lineatopennis*、*Aedes aegypti*、*Aedes albopictus*)、沼蚊屬1種(*Mansonia uniformis*)、家蚊屬3種(*Culex pipiens*、*Culex quinquefasciatus*、*Culex tritaeniorhynchus*)，其中3種又為高風險運輸傳播蚊種。鑑於臺灣具適合病媒的生態氣候條件與易感擴增宿主存在，我國已將RVF列為第五類法定傳染病，訂有防治工作指引與檢體採檢規範及注意事項。平時除監測國際疫情發展外，亦結合登革熱防治工作與經驗，強化病媒蚊監測與孳生源清除及容器管理。此外亦與農政單位建立連繫平台，加強檢疫防止帶有RVFV之病媒蚊及宿主動物經船舶、航空器輸入我國，一旦發現病例，將收治於指定隔離治療機構實施隔離治療，同時進行疫情調查、病媒化學防治與動物防治等相關措施。

RVF人類病例通常發生在動物爆發流行之後，由於動物監測系統的局限性，往往無法於人類病例發現前先識別動物流行，此外RVF與其他疾病的快速鑑別診斷，需仰賴可靠的即時診斷工具，缺乏商用分子和血清檢測試劑之外部效能評估報告，也使得大規模監測變得更具挑戰。目前尚無理想的動物疫苗和與經許可的人類疫苗與治療藥物，亦限制有效應對疫情的能力。2019年WHO邀集專家討論RVF疫苗和治療評估策略，認為需先進行前瞻性多區域血清流行病學世代研究，識別感染與發展為嚴重疾病之高風險群，以確定未來臨床試驗的目標人群。同時於疾病爆發地區進行部署，包括開發預測模型、標準化診斷流程與驗證檢測工具，並獲得當地倫理監管核准，為未來之治療方案與疫苗評估做好準備[57]。RVF防治需要整合不同領域人員合作參與，以健康一體(One Health)策略建立氣候預警系統、動物與人類診斷監測、疫苗開發與接種、入境檢疫，以及病媒控制等防治措施，在尚無人類可用疫苗前，持續保持對疫情之警戒和認識，旅遊者前往流行區應降低風險行為，才能有效率地降低公共衛生危害與可能造成的經濟負擔。

## 參考文獻

1. OIE. Rift Valley fever. Available at: <https://www.oie.int/en/disease/rift-valley-fever/>.
2. WHO. Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts. Available at: <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>.

3. WHO. Rift Valley fever. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rift-valley-fever>.
4. CDC. Outbreak Summaries. Rift Valley Fever. 2020; Available at: <https://www.cdc.gov/vhf/rvf/outbreaks/summaries.htm>.
5. Kalveram B, Lihoradova O, Indran SV, et al. Rift Valley fever virus NSs inhibits host transcription independently of the degradation of dsRNA-dependent protein kinase PKR. *Virology* 2013; 435:415–24.
6. Kreher F, Tamietti C, Gommet C, et al. The Rift Valley fever accessory proteins NSm and P78/NSm-GN are distinct determinants of virus propagation in vertebrate and invertebrate hosts. *Emerg Microbes Infect* 2014; 3: e71.
7. Grobbelaar AA, Weyer J, Leman PA, et al. Molecular epidemiology of Rift Valley fever virus. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 2270–6.
8. Lumley S, Horton DL, Hernandez-Triana LLM, et al. Rift Valley fever virus: strategies for maintenance, survival and vertical transmission in mosquitoes. *J Gen Virol* 2017; 98(5): 875–87.
9. Rostal MK, Liang JE, Zimmermann D, et al. Rift Valley Fever: Does Wildlife Play a Role? *ILAR J* 2017; 58(3): 359–70.
10. USDA-ARS. Rift Valley Fever Monitor. 2015. Available at: <http://www.ars.usda.gov/Business/Docs.htm?docid=23464>.
11. McMillen CM, Hartman AL. Rift Valley fever in animals and humans: Current perspectives. *Antiviral Res* 2018; 156: 29–37.
12. Javelle E, Lesueur A, Pommier de Santi V, et al. The challenging management of Rift Valley Fever in humans: literature review of the clinical disease and algorithm proposal. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2020; 19(1): 4.
13. WHO. Rift Valley fever – Kenya. Available at: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2021-DON311>.
14. WHO. Weekly Bulletin on Outbreaks and Other Emergencies. 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326846/OEW35-260801092019.pdf>
15. Saleh Aghaa OB and Rhaymah MS. Seroprevalence study of Rift Valley fever antibody in sheep and goats in Ninevah governorate. *Iraqi J Vet Sci* 2013; 27: 53–61.
16. Fakour S, Naserabadi S, Ahmadi E. The first positive serological study on Rift Valley fever in ruminants of Iran. *J Vector Borne Dis* 2017; 54(4): 348–52.
17. Yilmaz A, Yilmaz H, Faburay B, et al. Presence of antibodies to Rift Valley fever virus in children, cattle and sheep in Turkey. *J Virol Antivir Res* 2017; 6: 29.
18. Nielsen SS, Alvarez J, Bicout DJ, et al. Rift Valley Fever - epidemiological update and risk of introduction into Europe. *EFSA J*. 2020; 18 (3): e06041.

19. Adam I, Karsany MS. Case report: Rift Valley Fever with vertical transmission in a pregnant Sudanese woman. *J Med Virol* 2008; 80(5): 929.
20. Nicholas DE, Jacobsen KH, Waters NM. Risk factors associated with human Rift Valley fever infection: systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health* 2014; 19(12): 1420–9.
21. LaBeaud AD, Pfeil S, Muiruri S, et al. Factors associated with severe human Rift Valley fever in Sangailu, Garissa County, Kenya. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9: e0003548.
22. Mohamed M, Mosha F, Mghamba J, et al. Epidemiologic and clinical aspects of a Rift Valley fever outbreak in humans in Tanzania, 2007. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83(2 Suppl): 22–7.
23. Hise AG, Traylor Z, Hall NB, et al. Association of symptoms and severity of Rift Valley fever with genetic polymorphisms in human innate immune pathways. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9: e0003584.
24. Roy CJ, Reed DS, Hutt JA. Aerobiology and inhalation exposure to biological select agents and toxins. *Vet. Pathol.* 2010; 47: 779–89.
25. Hartman AL, Powell DS, Bethel LM, et al. Aerosolized Rift Valley fever virus causes fatal encephalitis in African green monkeys and common marmosets. *J Virol.* 2014; 88(4): 2235–45.
26. Njenga MK, Paweska J, Wanjala R, et al. Using a field quantitative real-time PCR test to rapidly identify highly viremic rift valley fever cases. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1166–71.
27. Walters AW, Kujawa MR, Albe JR, et al. Vascular permeability in the brain is a late pathogenic event during Rift Valley fever virus encephalitis in rats. *Virology* 2019; 526: 173–9.
28. Alrajhi AA, Al-Semari A, Al-Watban J. Rift Valley fever encephalitis. *Emerging Infect Dis* 2004; 10: 554–5.
29. Baudin M, Jumaa AM, Jomma HJE, et al. Association of Rift Valley fever virus infection with miscarriage in Sudanese women: a cross-sectional study. *Lancet Glob Health* 2016; 4(11): e864–71.
30. Tong C, Javelle E, Grard G, Dia A, et al. Tracking Rift Valley fever: from Mali to Europe and other countries, 2016. *Euro Surveill* 2019; 24(8): 1800213.
31. Haneche F, Leparç-Goffart I, Simon F, et al. Rift Valley fever in kidney transplant recipient returning from Mali with viral RNA detected in semen up to four months from symptom onset, France, autumn 2015. *Euro Surveill* 2016; 21(18).
32. Bird BH, Bawiec DA, Ksiazek TG, et al. Highly sensitive and broadly reactive quantitative reverse transcription-PCR assay for high-throughput detection of Rift Valley fever virus. *J Clin Microbiol* 2007; 45(11): 3506–13.

33. Venter M, Zaayman D, van Niekerk S, et al. Macroarray assay for differential diagnosis of meningoencephalitis in southern Africa. *J Clin Virol* 2014; 60: 50–6.
34. Petrova V, Kristiansen P, Norheim G, et al. Rift Valley fever: diagnostic challenges and investment needs for vaccine development. *BMJ Global Health* 2020; 5: e002694.
35. Euler M, Wang Y, Nentwich O, et al. Recombinase polymerase amplification assay for rapid detection of Rift Valley fever virus. *J Clin Virol* 2012; 54: 308–12.
36. Han Q, Zhang S and Liu D et al. Development of a visible reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification assay for the detection of Rift Valley fever virus. *Front Microbiol* 2020; 13(11): 590732.
37. Zaher MR, Ahmed HA, Hamada KEZ, et al. Colorimetric detection of unamplified Rift Valley fever virus genetic material using unmodified gold nanoparticles. *Appl Biochem Biotechnol* 2018; 184: 898–908.
38. Cetre-Sossah C, Pedarrieu A, Juremalm M, et al. Development and validation of a pen side test for Rift Valley fever. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; 13: e0007700.
39. Reed C, Lin K, Wilhelmsen C *et al.* Aerosol exposure to Rift Valley fever virus causes earlier and more severe neuropathology in the murine model, which has important implications for therapeutic development. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7(4): e2156.
40. Caroline AL, Powell DS, Bethel LM, Oury TD, Reed DS, Hartman AL. Broad spectrum antiviral activity of favipiravir (T-705): protection from highly lethal inhalational Rift Valley fever. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(4): e2790.
41. Scharton D, Bailey KW, Vest Z. et al. Favipiravir (T-705) protects against acute Rift Valley fever virus infection and reduces delayed-onset neurologic disease observed with ribavirin treatment. *Antiviral Res* 2014; 104: 84–92.
42. Gutjahr B, Keller M, Rissmann M, et al. Two monoclonal antibodies against glycoprotein Gn protect mice from Rift Valley Fever challenge by cooperative effects. *PLoS Negl Trop Dis* 2020; 14(3): e0008143.
43. Warren TK, Wells J, Panchal RG, et al. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature* 2014; 508(7496): 402–5.
44. Vigant F, Lee J, Hollmann A, et al. A mechanistic paradigm for broad-spectrum antivirals that target virus-cell fusion. *PLoS Pathog* 2013; 9(4): e1003297.
45. Benedict A, Bansal N, Senina S, et al. Repurposing FDA-approved drugs as therapeutics to treat Rift Valley fever virus infection. *Front Microbiol* 2015; 6: 676.
46. Bell TM, Espina V, Senina S, et al. Rapamycin modulation of p70 S6 kinase signaling inhibits Rift Valley fever virus pathogenesis. *Antiviral Res* 2017; 143: 162–75.



47. Atkins C, Freiberg AN. Recent advances in the development of antiviral therapeutics for Rift Valley fever virus infection. *Future Virol* 2017; 12(11): 651–65.
48. Mansfield KL, Banyard AC, McElhinney L, et al. Rift Valley fever virus: A review of diagnosis and vaccination, and implications for emergence in Europe. *Vaccine* 2015; 33(42): 5520–31.
49. Pittman PR, McClain D, Quinn X, et al. Safety and immunogenicity of a mutagenized, live attenuated Rift Valley fever vaccine, MP-12, in a phase 1 dose escalation and route comparison study in humans. *Vaccine* 2016; 34: 424–9.
50. Pittman PR, Norris SL, Brown ES, et al. Rift Valley fever MP-12 vaccine phase 2 clinical trial: safety, immunogenicity, and genetic characterization of virus isolates. *Vaccine* 2016; 34: 523–30.
51. Rusnak JM, Gibbs P, Boudreau E, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated Rift Valley fever vaccine in a 19-year study. *Vaccine* 2011; 29: 3222–9.
52. Dulal P, Wright D, Ashfield R, et al. Potency of a thermostabilised chimpanzee adenovirus Rift Valley fever vaccine in cattle. *Vaccine* 2016; 34: 2296–8.
53. Warimwe GM, Gesharisha J, Carr BV, et al. Chimpanzee adenovirus vaccine provides multispecies protection against Rift Valley fever. *Sci Rep* 2016; 6: 20617.
54. Smith DR, Johnston SC, Piper A, et al. Attenuation and efficacy of live attenuated Rift Valley fever virus vaccine candidates in non-human primates. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12(5): e0006474.
55. Wichgers Schreur PJ, Oreshkova N, Moormann RJM, et al. Creation of Rift Valley fever viruses with four-segmented genomes reveals flexibility in bunyavirus genome packaging. *J Virol* 2014; 88z: 10883–93.
56. The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI). Efforts to advance Rift Valley fever vaccines progress with new CEPI partnership. 2021. Available at: [https://cepi.net/news\\_cepi/](https://cepi.net/news_cepi/).
57. WHO. WHO consultation on Rift Valley Fever therapeutics and vaccine evaluation. Available at: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2019/11/01/default-calendar/who-consultation-on-rift-valley-fever-therapeutics-and-vaccine-evaluation>.