

防疫新挑戰—2014 伊波拉病毒大流行

陳星航 黃玉成

長庚紀念醫院 兒童感染科

前 言

自 2014 年三月世界衛生組織接獲通報迄 2015 年 1 月 26 日公布，累計病例數為 21,832 例，8,690 例死亡，西非的伊波拉病毒已經在世界上包含獅子山 (Sierra Leone)、幾內亞 (Guinea)、賴比瑞亞 (Liberia)、奈及利亞 (Nigeria)、馬利 (Mali)、塞內加爾 (Senegal)、美國、西班牙、及英國在內的 9 個國家出現病例。推估應有 40% 以上的高死亡率也讓全世界還沒有出現疫情的國家戒慎恐懼。伊波拉病毒的流行最早可以追溯到 1976 年的薩伊共和國 (現稱剛果民主共和國)，其後至今偶有零星的疫情，但受感染及死亡人數皆遠不及目前源自西非的疫情。

歷 史

伊波拉病毒是絲狀病毒科 (Filoviridae) 的一員，屬於負股 RNA

病毒，其中曾經造成流行的病毒種除了本次的 Zaire ebolavirus 之外還有出現在蘇丹、剛果、烏干達等薩哈拉沙漠南方地區的 Sudan ebolavirus、Bundibugyo ebolavirus 共三種伊波拉病毒。除了非洲之外，亞洲也有伊波拉病毒的蹤跡，但在菲律賓及中國大陸地區出現的這種 Reston ebolavirus 並沒有任何造成人傳人流行的紀錄。雖然伊波拉病毒在歷史上主要活躍在薩哈拉以南一帶，但西非的歷史上也曾發現過 Tai forest ebolavirus。這株伊波拉病毒唯一的人類感染案例是一位在象牙海岸 Tai forest 國家公園研究野生人猿的瑞士科學家，在這位科學家長期追蹤的人猿群體中發生了異常的大量死亡事件，她在解剖死亡人猿屍體時發現這些人猿體內的血液都還處於流動狀態，自己也在解剖後第八天漸漸出現發燒等症狀，最後比對檢體發現是伊波拉病毒的感染。除了這唯一個案以外，西非地區一直以來都不在伊波拉病毒的流行範圍內。

西非大流行

不幸的，2013 年 12 月 6 日在幾內亞共和國南方與賴比瑞亞和獅子山共和國交界三角地帶一個名為 Guéckédou 的小鎮裡，一位兩歲的小男孩在歷時五天的發燒、嘔吐與黑便後死亡，隨後小男孩的母親、祖母、姐姐相繼在出現發燒、胃腸道症狀及出血後逝世；接著同樣的症狀出現在村落裡的護理師與助產士身上，之後並傳遞到他們所居住的區域。隨著葬禮的舉行，更多的人們因當地風俗與遺體有直接的接觸，返家後便將伊波拉病毒傳遞到鄰近的城鎮，而城鎮中為這些患者提供照護服務的醫師、護理師也紛紛染病。伊波拉病毒更隨著轉診的過程四散各地，約四個月後才由 Guéckédou 當地政府及長期在當地進行醫療援助的無國界醫師 (Médecins sans Frontières) 向上通報這種「神秘的高致死率發燒腹瀉嘔吐相關疾病」並採檢證實了這一波 Zaire ebolavirus 大流行。在這段期間內伊波拉病毒已經攻陷鄰近的三個國家，甚至包含了幾內亞的首都科納克里 (Conakry)。根據新英格蘭醫學期刊報導當地在今年三月至四月的統計數據中，在這一個月內科納克里的醫院共收治了 37 位確診為伊波拉病毒感染的患者，其中 16 位不治；這些患者中約有 62% 可以追溯到有親人被確診為伊波拉病毒感染，16% 曾參加確診病例的葬禮，另外有 35% 的患者曾經以健康照護人

員的身分接觸到確診病例。

健康照護人員的感染與死亡加深了伊波拉病毒在世人心中的恐懼，恐懼與迷信結合衍生出對醫學的不信任甚至排拒、仇視。2014 年 7 月底，賴比瑞亞首都蒙羅維亞 (Monrovia) 最大的醫學中心 John F. Kennedy Memorial Medical Center 首席臨床醫師 Samuel Brisbane 因感染伊波拉病毒逝世，該醫學中心也在此後暫時關閉。雪上加霜的是第一線的非政府組織 Samaritan's Purse 醫療站證實美籍醫師 Kent Brantly 與同單位的醫療照護人員 Nancy Writebol 受到伊波拉病毒的感染。許多非洲國家開始關閉國界，並在機場設立重重的篩檢機制，但伊波拉病毒的潛伏期讓這些措施形同虛設。一位賴比瑞亞的政府官員飛行至奈及利亞首都拉哥斯 (Lagos) 訪問，卻在抵達拉哥斯後因伊波拉病毒身亡，自此引起世界各國對伊波拉病毒疫情的關注。

臨床表現與診斷

2014 年 10 月起，在新英格蘭醫學期刊相繼有西非各地關於伊波拉病毒感染的臨床文獻發表。這些文獻不約而同地指出，伊波拉病毒感染後可能有二至二十一天的潛伏期 (此次大流行多半在 9 至 15 天)，而症狀出現後至死亡大約有十天左右的時間。發病時主要以發燒、倦怠、全身疼痛加上胃腸道症狀為主，而顯著的出血症

狀僅有在約一半的患者身上出現且發現時多已進入感染中後期，主要的臨床分期與表現如表一。由於發燒及胃腸道症狀可以在許多的疾病中出現，相關地區旅遊史與果蝠等動物宿主的接觸史遂成為篩檢伊波拉感染患者

的關鍵資訊(表二)。實驗室檢驗的部分在傳統觀念中認為發病前一日即可透過 RT-PCR 鑑定出伊波拉病毒感染，但在賴比瑞亞遭到感染的美籍醫師 Kent Brantly 的臨床紀錄中，發燒第一天接受的 RT-PCR 檢驗仍呈陰性

表一 伊波拉病毒感染的臨床表現

疾病分期	發病後出現的天數	臨床表現
早期發燒期 (early febrile)	0~3	發燒、不舒服無力 (malaise)、倦怠 (fatigue)、身體疼痛
腸胃道期 (gastrointestinal)	3~10	主要症狀：上腹疼痛、噁心、嘔吐、腹瀉。 相關症狀：持續發燒、虛弱無力 (asthenia)、頭痛、結膜充血、胸痛、腹痛、關節痛、肌肉痛、打嗝、譫妄 (delirium)
休克或復元 (shock or recovery)	7~12	休克：意識降低或昏迷、快速微弱的脈搏、乏尿、無尿、呼吸急促 復元：腸胃道症狀緩解、進食增加、恢復力氣
晚期合併症 (late complication)	> 10	腸胃道出血、繼發性感染、腦膜腦炎、持續性神經認知異常

表二 WHO 訂定伊波拉病毒流行區內之疑似感染個案指標

曾處在伊波拉流行區且符合任一下列症候及病史條件者應視為疑似個案

1. 與伊波拉病毒疑似或確診感染個案有接觸且發燒體溫超過攝氏 38 度者
2. 「與伊波拉病毒疑似或確診感染個案有接觸」或「發燒體溫超過攝氏 38 度」並有下列症狀中三項以上者
 - 頭痛
 - 腹痛
 - 全身痠痛或關節痛
 - 強烈疲倦感
 - 呼吸困難
 - 噁心嘔吐或異常打嗝
 - 食慾不振
 - 腹瀉
 - 吞嚥困難
 - 流產
3. 有任何異常出血 (尤其是胃腸道及泌尿道) 或流產者
4. 不明原因死亡者

反應，直到第四日再度採檢時才呈現陽性，這暗示著伊波拉病毒感染可能有一至二日的血清空窗期存在。對於死亡病例的研究結果則顯示，死亡患者感染初期身上的伊波拉病毒量 (viral load) 即顯著高於生還者；感染後的死亡率與患者年齡呈現顯著正相關，尤其是四十歲以上的感染患者，其死亡率可能高達八成。死亡患者相較於生還者有較多的、明顯的胃腸道症狀，嚴重的酸血症及較高的發燒體溫，但兩組患者在性別、心跳、呼吸次數、血壓及血氧飽和度上並沒有統計上的顯著差異。

防疫與治療

世界衛生組織執行長 (Director-general of WHO) Margaret Chan 曾以「無助與絕望 (Hopeless and Helpless)」形容這次的非洲的伊波拉病毒大流行。在過往因為伊波拉病毒的高致死率，導致科學界鮮少對於伊波拉病毒進行如病理解剖等基礎醫學相關研究，對於伊波拉病毒如何感染，如何引發致命疾病的機轉也沒有明確的瞭解。迄9月14日，WHO分析非洲四國3,343個確認病例及667個極可能病例，發現60%在15~44歲，男女各半，潛伏期約11.4天，發病間隔約15.3天，初期的傳染指數 (reproductive number, R_0 值) 在幾內亞約1.71，賴比瑞亞約1.83，獅子山約2.02；迄9月則分別變為1.81、1.51及1.38。在治

療方面，美國的生技公司 Mapp Biopharmaceutical 將本身研發中的三合一單株抗體藥物「MB-003」與加拿大 Defyrus 公司針對伊波拉病毒表面糖蛋白抗原設計的三合一單株抗體藥物「ZMAb」做結合，在兩者共六種單株抗體中選擇其中三株。透過農桿菌 (Agrobacterium) 對菸草進行基因轉殖後從轉殖成功的菸草葉中提煉出雞尾酒式的單株抗體藥物「ZMapp」。這些單株抗體藥物在恆河猴 (Macaca mulatta) 的實驗中曾顯示在伊波拉病毒感染後24至48小時內施打可以提高實驗動物的存活率。美國食品藥物管理局因應時態批准了ZMapp在本次西非伊波拉疫情中受感染的患者的使用，其中包括了兩位在賴比瑞亞受到感染的醫療人員 Kent Brantly 及 Nancy Writebol。這兩位美籍患者在發病後的第九至第十日接受了第一劑的ZMapp注射，並在後送回美國後完成總共三劑的ZMapp療程。雖然兩位患者都在醫療人員的努力下成功生存，但仍有其他接受ZMapp治療的患者無法逃離死亡的魔掌。加上各個患者從出現症狀到接受ZMapp治療的時間並不一致，截至目前為止ZMapp對伊波拉病毒的療效尚無確切定論。在疫苗研發方面，目前已經有研究團隊針對 Zaire ebolavirus 及 Sudan ebolavirus 研發出以腺病毒為載體的活性減毒疫苗，且在第一期的臨床試驗中證實可誘發對伊波拉病毒抗原的免疫反應，後續的臨床試驗繼續進行中。

隨著西非伊波拉疫情的蔓延，美國本土對於曾經照護伊波拉病毒患者的醫護人員一直爭議不斷，部分地區政府開始要求所有自伊波拉流行地區返國的醫療志工必須接受為期二十一天的隔離觀察。在如此的恐慌氛圍下，新英格蘭醫學期刊的編輯群在今年十月底公開呼籲政府應該停止這種不科學且令人恐慌的防疫措施。截至目前為止，所有受到感染的醫療照護人員都是在照護出現症狀的伊波拉患者後才發病，在美國德州死亡病例的所有接觸者中，在症狀初期與患者共同生活了五天的家人沒有任何一人發病，受到感染的反而是患者臨終前短暫接觸的照護人員，更加支持了伊波拉病毒「無症狀感染者不具傳染力」的假說。

從日治時代的漢生病到十年前的SARS，我們曾經習慣性的將隔離少部分群體視為保護公眾利益的必要手段。面對人類史上最大規模的伊波拉病毒流行，我們需要的進步是透過這些冒著生命危險阻止致命病毒擴散的工作者為世界帶回的寶貴資訊，即時的修正從篩檢到治療過程中的種種措施，一如世界專家們的集體呼籲——「讓科學為我們指路，方能脫離恐懼的驅使」。

參考文獻

1. Heinz F: Ebola-A growing threat. N Engl J Med 2014;371:1375-8.
2. Joel GB, and Karl MJ: Ebola then and now. N Engl J Med 2014;371:1663-6.
3. Baize S, Pannetier D, Oestereich L, et al: Emergence of Zaire Ebola Virus disease in Guinea. N Engl J Med 2014;371:1418-25.
4. Shiettelin JS, Shaffer JG, Goba A, et al: Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. N Engl J Med 2014;371:2092-100.
5. Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, et al: Clinical presentation of patients with Ebola Virus disease in Conakry, Guinea. N Engl J Med 2015;372:40-7.
6. Lyon GM, Mehta AK, Varkey JB, et al: Clinical care of two patients with Ebola Virus disease in the United States. N Engl J Med 2014;371:2402-9.
7. Margaret C: Ebola Virus disease in west Africa-No early end to the outbreak. N Engl J Med 2014;371:1183-5.
8. Mugele J, Priest C: A good death-ebola and sacrifice. N Engl J Med 2014;371:1185-7.
9. Frieden TR, Damon I, Bell BP, et al: Ebola 2014-new challenges, new global response and responsibility. N Engl J Med 2014;371:1177-80.
10. Fauci AS: Ebola-underscoring the global disparities in health care resources. N Engl J Med 2014;371:1084-6.
11. Briand S, Bertherat E, Cox P, et al: The international ebola emergency. N Engl J Med 2014;371:1180-3.
12. Chertow DS, Kleine C, Edwards JK, et al: Ebola virus disease in west africa-clinical manifestations and management. N Engl J Med 2014;371:2054-7.
13. Jesse LG: Studying "Secret Serums"-Toward Safe, effective ebola treatments. N Engl J Med 2014;371:1086-9.
14. Julie EL, Adam DD, Daphne AS, et al: Chimpanzee adenovirus vector ebola vaccine-preliminary report. Published online N Engl J Med 2014 (Epub ahead of print).
15. Jeffrey MD, Rupa K, Edward WC: Ebola and quarantine. N Engl J Med 2014;371:2029-30.