

伊波拉病毒感染之檢驗診斷、治療藥物及疫苗概況

高慧芸*、柯海韻、池宜倩、周淑玫、陳昶勳

摘要

近年非洲持續出現伊波拉病毒感染疫情，尤其是 2013 年至 2016 年西非爆發史上最大規模伊波拉病毒感染疫情，世界衛生組織(WHO)宣佈為國際關注的公共衛生緊急事件(Public Health Emergency of International Concern, PHEIC)。此波疫情不僅影響西非地區，並造成其他國家出現境外移入病例，甚至發生醫護人員受感染的情形。為有效防治疫情，此波疫情流行期間，國際紛紛投入伊波拉病毒感染實驗室診斷、治療藥物及疫苗等研究，並獲得進展。直至疫情結束，我國並未有人員遭受感染，但為防範未然、制敵機先，故收集彙整國際間最新研究撰擬本文，包括疾病特性、實驗室診斷、治療藥物及疫苗等，做為訂定公共衛生政策之參考，並利醫護人員及防疫人員因應未來可能之挑戰。

關鍵字：伊波拉病毒感染、伊波拉治療、伊波拉檢驗、伊波拉藥物、伊波拉疫苗

前言

伊波拉病毒(Ebola virus)感染首度出現在 1976 年於蘇丹及薩伊共和國(現剛果民主共和國)，之後陸續於象牙海岸、加彭、烏干達、剛果等國家發生零星疫情。至 2013 年 12 月至 2016 年西非首度發生大規模伊波拉病毒感染疫情，美國、英國、西班牙及義大利等國亦分別傳出境外移入確診案例，同時在西班牙及美國發生醫護人員照護伊波拉病毒感染病人而受感染之本土疫情[1]，震驚國際。世界衛生組織(World Health Organization, WHO)宣布該疫情為國際關注的公共衛生緊急事件(public health emergency of international concern, PHEIC)，至疫情結束通報病例共計超過 2 萬 8 千例，其中約 1 萬 1 千例死亡[1]。隨後 2018 年 4 月剛果民主共和國

衛生福利部疾病管制署新興傳染病整備組

通訊作者：高慧芸*

E-mail : hykao@cdc.gov.tw

投稿日期：2018 年 11 月 28 日

接受日期：2019 年 06 月 19 日

DOI : 10.6524/EB.201907_35(14).0001

發生第 9 次伊波拉病毒感染疫情，及同年 8 月第 10 次疫情。WHO 鑑於因應西非疫情經驗，立即啟動緊急應變機制，派遣人員、疫苗、藥物及資金給予援助。我國於 2007 年 10 月 9 日將伊波拉病毒感染列為第五類法定傳染病，國內迄今並無確診病例。但近年國際貿易交流頻繁，大大增加境外移入病例風險。因此疾病管制署除持續監測國際疫情，並隨時蒐集最新資訊，以適時調整因應策略。本文依據國際對於伊波拉病毒感染最新研究，簡述疾病特性，包含症狀、病理及免疫學、傳染方式及傳染力，並彙整檢驗診斷、治療及疫苗等發展現況，以及討論病人痊癒後可能出現症狀、不顯性或無症狀感染、現今檢驗診斷及藥物疫苗研發計畫、疫情間使用研究中藥物與疫苗可能面臨的挑戰等項目，提供我國醫護人員及防疫人員新知及公共衛生政策參考。

材料與方法

本文係利用搜尋引擎如 PubMed 及 Google Scholar 等資料庫，以「Ebola pathogenesis」、「Ebola immunity/immunopathogenesis」、「Ebola transmissibility」、「Ebola diagnosis」、「Ebola treatment/drugs」、「Ebola Vaccine」等關鍵字串，以及文章類型為「文獻回顧」搜尋 1976 年至 2019 年 5 月前相關文獻。此外，以文獻內所提檢驗診斷儀器、治療藥物、疫苗名稱為關鍵字，再次搜尋 2013 年至 2019 年 5 月前相關之原始文章及產品使用手冊，彙整並簡述目前研究發展概況。

結果

疾病特性

一、症狀

伊波拉病毒感染為伊波拉病毒所引起的急性出血熱疾病，受感染者初期症狀為發燒、倦怠、頭痛、肌肉痛。接著出現嘔吐、腹痛、腹瀉及皮膚斑點狀丘疹。感染者後期可能有出血、中樞神經損傷及休克等現象，然而約有 9% 伊波拉病毒感染者沒有發燒且無暴露之風險因子[2]。

二、病理及免疫學

人類受伊波拉病毒感染後，病毒在抗原呈現細胞(antigen presenting cells, APC)如巨噬細胞及樹狀細胞中大量複製，並隨著淋巴系統及血液循環分別進入淋巴結及肝臟、脾臟及腎臟，破壞淋巴細胞的生成。T 細胞及自然殺手細胞與 APC 交互作用後引發自我凋亡，造成後續細胞免疫反應功能降低。肝細胞及腎臟細胞受到病毒破壞而壞死，造成凝血功能、肝臟、腎臟及其他器官功能異常。受感染細胞大量釋出的細胞激素與化學激素（如 NO⁻、TNF、IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、CCL2、CCL3、CCL4 等）在病程後期引發細胞激素風暴，不僅吸引且讓病毒感染更多 APC，亦增加血管及表皮通透性，周邊血管收縮及瀰漫性血管內凝血導致出血症狀，在腸道、肝臟、心肌、肺及腦部可見。此外，病毒抑制第一型干擾素生成而抑制先天性免疫反應路徑，

而受感染的樹狀細胞雖然釋出細胞激素及化學激素，卻不能活化體液性免疫反應路徑；又 $CD4^+$ T 細胞死亡影響 B 細胞抗體分型，造成免疫抑制及不能生成抗體，在致死病例中可觀察到 IgG 及 IgM 濃度降低[3,4]。相反地，輕微症狀感染者或存活在感染初期即有良好發炎反應及免疫反應，感染初期活化較強的 T 細胞免疫與存活度相關[4]。

三、傳染方式及傳染力

伊波拉病毒透過受感染的果蝠，直接傳染給人類，或是透過中間宿主之野生動物，如受感染的猴、猿等再傳染給人。人與人的傳染因為直接接觸到被感染者或其屍體之血液、分泌物、器官、精液，尤以破損皮膚與黏膜接觸感染風險更大；或是間接接觸被感染者體液污染的環境而感染。歷年疫情中院內感染頗為常見，且有疑似性行為傳染的報告[5]，惟迄今尚無藉由空氣微粒傳播的案例。

伊波拉病毒感染的潛伏期為 2 至 21 天，潛伏期不具傳染力，發病後隨病程演進而增加感染力。Vetter 等人文獻回顧指出，伊波拉病毒感染病人可在發病後於各項檢體檢出病毒片段之最長時間分別為：唾液(22 天)、糞便(29 天)、陰道分泌物(33 天)、羊水(38 天)、水晶體(101 天)、腦脊髓液(9 個月)、母乳(16 個月)及精液(18 個月)[6]。

伊波拉病毒感染病人可在痊癒後，於因生理屏障而使免疫細胞難以進入或組織分泌免疫因子而產生免疫耐受的免疫豁免區(immune privileged sites) (如眼球、神經系統及生殖器官等) 檢測到病毒或病毒基因片段。根據痊癒病人追蹤報告發現，約 76% 病人有後遺症，如關節痛、肌肉痛、眼睛疾病等[7]。痊癒病人甚至出現復發情形，曾有案例報告伊波拉病毒感染痊癒病人出現葡萄膜炎及腦膜炎，並分別從眼球及腦脊液檢測出病毒[8,9]。

檢驗診斷

實驗室檢測病人是否感染的方法，主要為病原體分離鑑定、聚合酶連鎖反應、核酸檢測或抗體檢測。因發病 3 日內之血液內伊波拉病毒量可能未達可檢測閾值，故發病 3 日內血液檢體檢測結果若為陰性，應再次採檢送驗，以排除感染。另因應 2013 年至 2016 年西非伊波拉病毒感染疫情，WHO 召開多次專家會議，並公告相關臨床照護點(point of care, POC)檢驗儀器或試劑之緊急使用評估與列表(Emergency Use Assessment and Listing, EUAL)[10]。另美國食品藥物管理署(Food and Drug Administration, FDA)亦核准多家 POC 儀器或試劑之緊急使用授權(Emergency Use Authorization, EUA)[11]。綜整上述 POC 檢驗器材列表如表一，初步檢測伊波拉病毒，技術包含自動化核酸放大檢驗(automated nucleic acid amplification tests, NAATs)或快速抗原偵測，一般可在 6 小時內得知檢驗結果，部分廠商研製的試劑最快可於 30 分鐘內得知檢驗結果[12]。

表一、WHO 公告 EUAL 及美國 FDA 核准 EUA 之伊波拉病毒感染檢驗器材列表

產品名稱	製造單位	適用檢體	檢測原理	檢測目標	儲存環境	檢驗所需時間	許可單位 (許可日期)	敏感度；特異度	備註
OraQuick® Ebola Rapid Antigen Test Kit	OraSure Technologies, Inc	全血、屍體、口腔液	免疫層析法	VP40	2–30°C	30 分鐘	WHO (2016 年 3 月) 美國 FDA (2015 年 7 月)	94%；100%#	1.可測薩伊株、蘇丹株及 Bundibugyo 株 2.可採集指尖血液
RealStar® Filovirus Screen RT-PCR Kit 1.0	Altona Diagnostics GmbH	血漿	RT-PCR	L 段 RNA	-20°C	4–6 小時	WHO (2014 年 11 月)	NA*	可測薩伊株、蘇丹株、Taï Forest 株、Bundibugyo 株及 Reston 株
RealStar® Ebola virus RT-PCR Kit 1.0	Altona Diagnostics GmbH	血漿	RT-PCR	L 段 RNA	-20°C	4–6 小時	美國 FDA (2014 年 11 月)	NA*	1.可測薩伊株、蘇丹株、Taï Forest 株、Bundibugyo 株及 Reston 株 2.僅曾以特定 RNA 萃取套組測試效能
Xpert® Ebola Test	Cepheid AB	全血	RT-PCR	NP、GP 之 RNA	2–28°C	100 分鐘	WHO (2015 年 5 月) 美國 FDA (2015 年 3 月)	100%；96%–100% [12]	可測薩伊株
Liferiver™ Ebola Virus (EBOV) Real Time RT-PCR Kit	Shanghai ZJ BioTech Co., Ltd.	全血、血漿、血清	RT-PCR	NP 之 RNA	-20°C	4–6 小時	WHO (2015 年 4 月)	NA	可測薩伊株、蘇丹株、Taï Forest 株及 Bundibugyo 株
SD Q Line Ebola Zaire Ag	SD Biosensor Inc.	全血、血漿、血清	免疫層析法	NP、GP、VP40	1–40°C	20–30 分鐘	WHO (2015 年 8 月)	84.9%；99.7%#	可測薩伊株
ReEBOV™ Antigen Rapid Test	Corgenix Medical Corporation	全血、血漿、血清	免疫層析法	VP40	2–8°C	15–25 分鐘	WHO (2015 年 2 月)	100%；92% [12]	1.可測薩伊株、蘇丹株及 Bundibugyo 株 2.2018 年 10 月因不符合申請規定自 WHO 名單刪除
FilmArray™ Biothreat-E	BioFire Defense LLC	全血、尿液 (須與全血併檢)	RT-PCR	3.L 段 RNA	15–25°C	75 分鐘	WHO (2015 年 8 月) 美國 FDA (2014 年 10 月)	75%–100%；71%–100% [12]	1.可測薩伊株 2.2018 年 10 月因不符合申請規定自 WHO 名單刪除
FilmArray NGDS BT-E Assay	BioFire Defense LLC	全血、血漿、血清	RT-PCR	L 段 RNA	15–25°C	75 分鐘	美國 FDA (2015 年 3 月)	NA*	可測薩伊株
EZ1 Real-time RT-PCR Assay	美國國防部	全血、血漿	RT-PCR	GP 之 RNA	-20°C	4–6 小時	美國 FDA (2014 年 10 月)	NA*	可測薩伊株
CDC Ebola Virus NP Real-time RT-PCR Assay	美國疾病管制及預防中心	全血、血漿、血清、尿液 (須與前三項檢體擇一併檢)	RT-PCR	NP 之 RNA	-20°C	4–6 小時	美國 FDA (2015 年 3 月)	NA*	可測薩伊株

(續上頁) 表一、WHO 公告 EUAL 及美國 FDA 核准 EUA 之伊波拉病毒感染檢驗器材列表

產品名稱	製造單位	適用檢體	檢測原理	檢測目標	儲存環境	檢驗所需時間	許可單位 (許可日期)	敏感度；特異度	備註
CDC Ebola Virus VP40 Real-time RT-PCR Assay	美國疾病管制及預防中心	全血、血漿、血清、尿液 (須與前三項檢體擇一併檢)	RT-PCR	VP40 之 RNA	-20°C	4-6 小時	美國 FDA (2015 年 3 月)	NA*	可測薩伊株
LightMix® Ebola Zaire rRT-PCR Test	Roche Molecular Systems, Inc	血清	RT-PCR	L 段 RNA	2-24°C	4-6 小時	美國 FDA (2014 年 12 月)	NA*	可測薩伊株
Idylla Ebola Virus Triage Test	Biocartis NV	全血	RT-PCR	GP 之 RNA	15-30°C	100 分鐘	美國 FDA (2016 年 5 月)	NA*	可測薩伊株及蘇丹株
DPP Ebola Antigen System	Chembio Diagnostic Systems, Inc.	全血、血漿	免疫層析法	VP40	2-30°C	15-20 分鐘	美國 FDA (2018 年 11 月)	NA；約 98%†	1.可測薩伊株 2.可採集指尖血液且判讀機攜帶方便 3.檢體如有瘧原蟲或肺炎鏈球菌陽性可能有錯誤判讀

#數據取自 WHO 之 EUAL 產品報告

*產品使用手冊之敏感度分析一節以偵測極限(Limit of Detection)為指標，特異度分析一節測試不同病原之交叉反應情形，無公開之敏感度或特異度

†數據取自產品使用手冊敏感度分析及特異度分析一節

藥物治療

目前對於伊波拉病毒感染病人無特定或標準的治療方法，故仍以支持性療法為主，依症狀給予治療，包括補充體液及電解質平衡、維持血壓及氧氣狀況、降低嘔吐及腹瀉症狀、緩解發燒及疼痛、併發性感染的治療等。且越早治療，存活率越高。

目前尚無核准有效抗病毒藥劑或療法，多數藥物仍停留在動物實驗階段。WHO 於 2014 至 2015 年間因應西非伊波拉病毒感染疫情，啟動相關藥物疫苗研發，並建議緊急事件期間可對病人給予恩慈治療(compassionate use)。根據 WHO 資料顯示，已有恢復期血漿、單株或多株抗體（如 ZMapp、MIL-77）、核苷類似物（如 Favipiravir、BCX4430）、小分子干擾核糖核苷（siRNA，如 TKM）等療法正在評估中[13]。因應 2018 年剛果民主共和國的伊波拉病毒感染疫情，該國政府研議同意部分試驗階段藥物，包含 ZMapp、Remdesivir (GS-5734)、REGN3470-3471-3479、Favipiravir 及 mAb114 等投入治療使用。WHO 亦針對緊急事件中使用上述五種試驗藥物召開諮詢會議[14]，茲就該些藥物之研究進展及 WHO 評估建議摘要如表二。

表二、因應 2018 年剛果民主共和國的伊波拉病毒感染疫情，WHO 諮詢會議建議緊急事件期間使用試驗中藥物列表

產品名稱	製造單位	種類	治療機制	1.臨床試驗階段 2.最新試驗結果	WHO 諮詢會議評估
ZMapp	Mapp Biopharmaceutical	3 種菸草 生產的人鼠 嵌合式單株 抗體	抑制 RNA 聚合酶	1.臨床試驗第二期 2.第二期試驗結果顯示使用 ZMapp 組較控制組死亡率低 15%，由於當時受試者 人數未達目標門檻，且統計 分析結果未達顯著治療效果 而尚未有明確結論[15]	1.需要冷鏈儲備設備及充足 藥品供應 2.WHO 專家評估該藥物 效益仍大於風險
Remdesivir (GS-5734)	Gilead Sciences	核苷類似物	抑制 RNA 聚合酶	1.臨床試驗第二期 2.非人類靈長類動物實驗結果 顯示 100% 保護力[16]	1.尚無病人服藥的安全及 藥效相關實證資料 2.使用該藥物時應監測 ALT/AST
REGN3470 -3471-3479	Regeneron Pharmaceuticals	3 種人類 單株抗體	與病毒糖 蛋白(GP) 結合，阻止 病毒進入細胞	1.臨床試驗第一期 2.動物實驗結果在發病後 5 天 給藥亦有良好療效[17]	1.第一期臨床試驗尚無病人 安全數據，但結果顯示大 致有良好耐受度 2.建議無法取得 ZMapp 或 Remdesivir 時選擇該藥物
Favipiravir	Fujifilm/ Toyama	核苷類似物	抑制 RNA 聚合酶	1.臨床試驗第二期 2.於 2014 年伊波拉病毒感染 疫情期間的臨床研究顯示 可顯著提升病人（平均 Ct>25）存活率及並降低病 毒血量[18]；第二期臨床試 驗結果 Favipiravir 對高病毒 血症(Ct<20)病人不能降低 病毒血量及死亡率，對中病 毒血症(Ct ≥ 20 或病毒量 <10 ⁸ copies/ml)病人能降低 病毒血量及死亡率，該研究 尚無法結論療效 [19]	1.建議無法取得 ZMapp、 Remdesivir 或 REGN 3470-3471-3479 時選擇 該藥物 2.本藥物係口服使用，較其 他藥物以靜脈注射方便
mAb114	美國國家衛 生研究院 (NIH)研發， 藥商 MedImmune 公司製造	人類單株 抗體	與病毒糖 蛋白(GP) 結合，阻止 病毒進入細胞	1.臨床試驗第一期 2.第一期臨床試驗結果顯示良 好耐受性[20]	本藥物尚在研發及試驗 初期，初期結果顯示有 藥效潛力

疫苗

目前尚無核准上市之有效疫苗。有多種伊波拉病毒感染疫苗正在動物試驗期，或是臨床試驗階段，包含水疱性口炎病毒載體(rVSV-ZEBOV)疫苗、黑猩猩腺病毒 3 型載體(ChAd3-ZEBOV)疫苗，及人類腺病毒 26 型為載體疫苗追加注射牛痘修飾病毒載體疫苗(Ad26-MVA)等三種候選疫苗正進行第三期臨床實驗。此外重組病毒糖蛋白疫苗進入第一期臨床試驗階段[21] (表三)。其中以 rVSV-ZEBOV 疫苗發展最為快速。因應剛果民主共和國的伊波拉病毒感染疫情，該國已著手進行環狀疫苗接種計畫(ring vaccination)，針對流行地區的高風險族群，如病人的接觸者與接觸者的接觸者，以及醫護人員施打 rVSV-ZEBOV 疫苗。另 WHO 諮詢委員會於 2019 年 5 月針對低風險族群建議施打 Ad26-MVA 疫苗[22]。

表三、進入臨床試驗階段之伊波拉病毒感染候選疫苗列表

產品名稱	研發及製造單位	種類	臨床試驗及儲放	備註
rVSV-ZEBOV	Merck & Co Sharp & Dohme Corp, NewLink Genetics, Public Health Agency of Canada	活性減毒疫苗	1.臨床試驗第三期 2.研究顯示免疫保護效力100%[23]，視劑量濃度抗體維持至少1至2年[24] 3.可存放於-60—80°C達36個月；2-8°C達2週	WHO 之 EUAL 審查中 [25]
ChAd3-ZEBOV	GlaxoSmithKline, National Institute of Allergy and Infectious Diseases	活性非複製型疫苗	1.臨床試驗第三期 2.研究顯示抗體維持至少6個月 [26] 3.可存放於-60°C以下達24個月	研究顯示施打本疫苗後追加嵌合相同 GP 片段之 MVA 疫苗，其受試者抗體濃度為單一施打本疫苗的12倍，另中和抗體濃度亦有顯著增加[27]
Ad26.ZEBOV/MV A-BN-Filo	Johnson & Johnson , Crucell Holland BV, Bavarian Nordic GmbH	活性非複製型疫苗	1.臨床試驗第三期 2.研究顯示抗體維持至少1年 [28] 3.存放：-20—60°C分別達48個月及42個月；2-8°C分別達6個月及12個月	1.WHO 之 EUAL 審查中 [25] 2.接種方式為 prime-boost 策略[22]
重組病毒醣蛋白疫苗	Novavax	次單位疫苗	1.臨床試驗第一期 2.存放：NA	無發表之研究結果報告 [22]
GamEvac-Combi (嵌合病毒 GP 之 rVSV 及 Ad5 病毒載體)	Ministry of Health of Russian Federation	活性減毒疫苗	1.臨床試驗第三期及第四期 2.可存放於-16—20°C達12個月	1.無第三期臨床試驗相關文獻 2.接種方式為 prime-boost 策略[25] 3.俄羅斯核准作為緊急使用疫苗[25]
Ad5-EBOV	Chinese Academy of Military Medical Sciences, National Research Council of Canada, Tianjin CanSino Biologics	活性非複製型疫苗	1.臨床試驗第二期 2.研究顯示能引發良好免疫反應，曾感染 Ad5 者可能會影響注射後免疫力[29] 3.可存放於2-8°C達12個月	1.Ad5 為冷凍乾燥粉末疫苗，更易儲存及運輸 2.中國政府於2017年核准作為緊急使用疫苗[30]
其他尚於臨床試驗第一期階段之研發疫苗：HPIV3-EbovZ GP、MAV-EbolaZ、INO-4201-4202-4212、N4CT1-EBOVGP1 等				

討論

2014年西非發生大規模伊波拉病毒感染疫情，WHO 宣布該疫情為 PHEIC，國際間紛紛投入資金、動員人力及物資，加速該疾病特性研究及醫藥研發。例如在疾病特性研究方面，報告揭露病人痊癒後可於免疫豁免區測得病毒或病毒基因片段，及可能出現後遺症或復發等情形。在醫藥研發方面，目前 WHO 公告 EUAL 以及美國 FDA 核准多家 EUA 可做 POC 之檢驗診斷，另已有多種臨床試驗藥物及疫苗評估中，並且部分藥物及疫苗已投入 2018 年剛果民主共和國疫情，提升應變效能。本文蒐集伊波拉病毒感染相關研究，簡述疾病特性，包含症狀、病理及免疫學、傳染方式及傳染力，並彙整檢驗診斷、治療及疫苗等發展現況。

相關研究結果顯示，伊波拉病毒感染病人可在痊癒後於免疫豁免區檢測到病毒或病毒基因片段，且研究報告指出約七成以上痊癒病人出現後遺症甚至復發[7-9]。由於2014年西非疫情後已有1萬餘名痊癒病人，該些痊癒病人的後續追蹤及健康照護亦成為新的焦點議題。其中值得注意的是，因有痊癒病人疑似性行為傳播的報告[5]，男性痊癒病人應接受衛教宣導，避免各種性行為或性行為時全程使用保險套，並定期檢測精液，直到間隔1週之兩次精液檢驗結果陰性為止。另痊癒的哺乳期女性如於母乳檢測出病毒RNA，則應立即停止哺乳，並以配方奶取代母乳，直到間隔48小時之兩次母乳檢驗結果陰性。此外，痊癒病人可能因受感染家人病逝或是癒後工作與生活的變動，出現情緒低落或被社會歧視與隔離感，因此應特別注意心理健康。

為縮短疑似病例的檢驗時程，目前已開發多種伊波拉病毒感染的POC檢驗器材。有關檢驗器材列表之比較(表一)，其中WHO評估OraQuick® Ebola Rapid Antigen Test Kit相較於實驗室RT-PCR之敏感度及特異度低，可作為疑似病患的初步檢測工具，以防社區間傳播，但仍須以實驗室NAAT及流行病學與臨床數據作為最終診斷。另FilmArray™ Biothreat-E、FilmArray NGDS BT-E Assay及Idylla Ebola Virus Triage Test等檢驗產品可直接儲放於室溫，不需冷鏈系統，使儲備更加簡便。此外，OraQuick® Ebola Rapid Antigen Test Kit及DPP Ebola Antigen System可採集指尖全血進行檢驗，且DPP Ebola Antigen System配備攜帶型判讀機，可在實驗室以外或病室使用。考量Xpert® Ebola Test列為WHO之EUAL及FDA核准之EUA，且曾在2014年西非及2018年剛果民主共和國伊波拉病毒感染疫情間使用，已有臨床數據之效能評估發表，可評估該項產品在我國緊急疫情中優先採購。另部分檢驗器材係美國政府單位開發，限定於指定實驗室及人員使用，我國可評估透過政府雙邊合作方式取得之可行性。

自2014年西非爆發伊波拉病毒感染疫情，WHO亦啟動「研發藍圖(R&D Blueprint)」，將新興及重大傳染病如伊波拉病毒感染、馬堡病毒出血熱、拉薩熱等列入優先研發疾病名單。並建立全球合作機制(Global Coordination Mechanism)，與資助單位如Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)合作，加速疫苗及抗病毒藥劑的研製進展，希望能預防下一次新興傳染病的侵襲。此外WHO亦評估制定緊急事件中未核准上市或臨床試驗藥品的倫理管理及使用原則，因此在2018年剛果民主共和國伊波拉病毒感染疫情，得以動員相關產業協助疫情的控制。然而試驗中藥品的安全性、療效、劑量濃度及反應、不良反應等仍須進一步評估。故於緊急事件使用時，政府及醫療團隊須謹慎使用及評估。另試驗中藥物的研究需招募病人為受試者，在無疫情或疫情病例數少時可能會終止臨床試驗，造成試驗療效尚不明確，亦相當程度地影響伊波拉病毒感染的研究進展。此外，使用該些藥品亦衍生後勤問題，如rVSV-ZEBOV疫苗須存放在-80°C冷鏈系統，在基礎建設薄弱且電力供應設備不足的流行地區，疫苗的運送及儲放即是挑戰。在2018年剛果民主共和國伊波拉病毒感染疫情中，WHO是利用直升機及摩托車運輸攜帶型冰箱克服後勤問題。

結語

自 1976 年伊波拉病毒感染疫情出現迄今，已有十餘次疫情。因地理環境及人口分布特性，除 2014 年西非的大規模疫情及 2018 年持續至今的剛果民主共和國疫情，其他疫情均很快受控制。此外，疫情發生時，偶發其他國家通報境外移入個案事件，係因病人在疫情國家受感染而返國發病。我國目前尚無確診個案，但因頻繁國際交流及便捷交通，從境外移入的可能性增加，因此應持續蒐集疾病新知與其應變整備相關資訊，並進行綜整，以強化我國公共衛生防治措施及防疫政策，提升防疫量能。

參考文獻

1. U.S. Center for Disease Control and Prevention. 40 years of Ebola virus disease outbreak around the world. Available at: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/chronology.html>.
2. Lado M, Walker NF, Baker P, et al. Clinical features of patients isolated for suspected Ebola virus disease at Connaught Hospital, Freetown, Sierra Leone: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 1024–33.
3. Leroy EM, Gonzalez JP, Baize S. Ebola and Marburg haemorrhagic fever viruses: major scientific advances, but a relatively minor public health threat for Africa. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 964–76.
4. Rougeron V, Feldmann H, Grard G, et al. Ebola and Marburg haemorrhagic fever. *J Clin Virol* 2015; 64: 111–9.
5. Mate SE, Kugelman JR, Nyenswah TG, et al. Molecular evidence of sexual transmission of Ebola virus. *N Engl J Med* 2015; 373: 2448–54.
6. Vetter P, Fischer WA 2nd, Schibler M, et al. Ebola virus shedding and transmission: review of current evidence. *J Infect Dis* 2016; 214 (suppl 3): S177–84.
7. Etard JF, Sow MS, Leroy S, et al. Multidisciplinary assessment of post-Ebola sequelae in Guinea (Postebogui): an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(5): 545–52.
8. Varkey JB, Shantha JG, Crozier I, et al. Persistence of Ebola Virus in Ocular Fluid during Convalescence. *N Engl J Med* 2015; 372: 2423–7.
9. Jacobs M, Rodger A, Bell D, et al. Late Ebola virus relapse causing meningoencephalitis: a case report. *Lancet* 2016; 388: 498–503.
10. WHO. Ebola EUAL Status After PHEIC Termination. Available at: https://www.who.int/diagnostics_laboratory/procurement/ebola/en/.
11. U.S. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorizations. Available at: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm#ebola>.

12. Broadhurst MJ, Brooks TJ, Pollock NR. Diagnosis of Ebola virus disease: past, present, and future. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 773–93.
13. WHO. Categorization and prioritization of drugs for consideration for testing or use in patients infected with Ebola. Available at: http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/cat_prioritization_drugs_testing/en/.
14. WHO. Consultation on Monitored Emergency Use of Unregistered and Investigational Interventions for Ebola virus disease. Available at: <http://www.who.int/emergencies/ebola/MEURI-Ebola.pdf?ua=1>.
15. PREVAIL II Writing Group; Multi-National PREVAIL II Study Team, Davey RT Jr, et al. A Randomized, Controlled Trial of ZMapp for Ebola Virus Infection. *N Engl J Med* 2016; 375: 1448–56.
16. Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature* 2016; 531: 381–5.
17. Pascal KE, Dudgeon D, Trefry JC, et al. Development of clinical-stage human monoclonal antibodies that treat advanced Ebola virus disease in non-human primates. *J Infect Dis* 2018; 218(suppl 5): S612–26.
18. Bai CQ, Mu JS, Kargbo D, et al. Clinical and Virological Characteristics of Ebola Virus Disease Patients Treated with Favipiravir (T-705), Sierra Leone, 2014. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1288–94.
19. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLoS Med* 2016; 13(3): e1001967.
20. Gaudinski MR, Coates EE, Novik L, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of the therapeutic monoclonal antibody mAb114 targeting Ebola virus glycoprotein (VRC 608): an open-label phase 1 study. *Lancet* 2019; 393: 889–98.
21. Martins KA, Jahrling PB, Bavari S, et al. Ebola virus disease candidate vaccines under evaluation in clinical trials. *Expert Rev Vaccines* 2016; 15: 1101–12.
22. WHO. WHO Adapts Ebola Vaccination Strategy in the Democratic Republic of the Congo to Account for Insecurity and Community Feedback. Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/07-05-2019-who-adapts-ebola-vaccination-strategy-in-the-democratic-republic-of-the-congo-to-account-for-insecurity-and-community-feedback>.
23. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet* 2016; 389(10068): 505–18.

24. Huttner A and Siegrist CA. Durability of single-dose rVSV-ZEBOV vaccine responses: what do we know? *Expert Rev Vaccines* 2018; 17(12): 1105–10.
25. WHO. Ebola Vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2017; 92: 313–5.
26. De Santis O, Audran R, Pothin E, et al. Safety and immunogenicity of a chimpanzee adenovirus-vectored Ebola vaccine in healthy adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 1/2a study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 311–20.
27. Ewer K, Rampling T, Venkatraman N, et al. A Monovalent Chimpanzee Adenovirus Ebola Vaccine Boosted with MVA. *N Engl J Med* 2016; 374: 1635–46.
28. Winslow RL, Milligan ID, Voysey M, et al. Immune Responses to Novel Adenovirus Type 26 and Modified Vaccinia Virus Ankara-Vectored Ebola Vaccines at 1 Year. *JAMA* 2017; 317: 1075–7.
29. Li JX, Hou LH, Meng FY, et al. Immunity duration of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine and a homologous prime-boost immunisation in healthy adults in China: final report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet Glob Health* 2017; 5: e324–34.
30. CanSino Biologics Inc. A best shot at global public health response. Available at: <https://www.nature.com/articles/d42473-018-00219-5>.