

## 伊伯拉病毒出血熱

所謂病毒性出血熱 (Viral haemorrhagic fevers ; VHF) 乃是病毒感染所引起之出血性、熱性疾患之總稱，造成此種疾患之病原體在分類學上雖然各有所屬，但都屬 RNA 病毒，而且也具區域性。由於此種疾患致死率甚高，我國將此疾患列為「國際性傳染病」，但並非國際性檢疫疾病。雖然對人類造成出血性的病毒感染症種類甚多 (表一)，但藉由人與人接觸而感染的疾患祇有拉薩熱 (Lassa fever)、克里米亞剛果熱 (Crimean—Congo fever)、馬堡熱 (Marburg fever) 及伊伯拉出血熱 (Ebola haemorrhagic fever) 等 4 種 (表二)。

表一 病毒性出血熱之病原體及其傳播方式

傳播方式	出血熱病	病原病毒
蚊媒介性 Mosquito-borne	黃熱病 登革出血熱 裂谷熱	黃熱病病毒 登革病毒 ( I - IV ) 裂谷熱病毒
蝨媒介性 Tick - borne	克里米亞剛果熱 凱沙奴森林病 歐姆斯克出血熱	克里米亞剛果熱病毒 凱沙奴森林病毒 歐姆斯克出血熱病毒
齧齒動物媒介性 Rodent - borne	韓國出血熱 阿根廷出血熱 玻利維亞出血熱 拉薩熱	漢他病毒 Junin 病毒 Machupo 病毒 拉薩病毒
不明 unknown	伊伯拉出血熱 馬堡病	伊伯拉病毒 馬堡病毒

表二 病毒性出血熱

病患	病毒科	感染途徑	地理分布
拉薩熱	沙狀病毒科	齣齣→人→人	西非一帶
伊伯拉出血熱	線狀病毒科	不明→人→人	非洲中部 (蘇丹、薩伊)
馬堡病	線狀病毒科	不明→猴→人→人	非洲中、東 及南部
克里米亞剛果出血熱	布尼亞病毒科	壁蝨→人→人	非洲中、南、北部、 中東、俄羅斯、 中亞、東歐中國 大陸西部

伊伯拉病毒於 1976 年首度在非洲的薩伊 (Zaire) 被發現，6 月 27 日蘇丹南方與薩伊交界之 Nzara 地區，在倉庫工作的男性工人突然發高燒，並伴隨有頭痛及胸部疼痛的現象發生，於 6 月 30 日住院治療，一週後因鼻、口腔出血、消化道出血而死亡，在此期間其家人也有兩人被感染，雖發病但不久痊癒。第二例也是在同一倉庫工作的工人，發病後二天即死亡，接著其夫人也因出血而死亡。而第三例則是緊臨在此倉庫工作之工人，發病後三天內死亡。較特殊的是，第三例不僅沒有和前二例的病患接觸過，而且生活習慣也不同，不過第三例病患曾和不特定的多數人接觸過，在此病患之周邊有 67 名病患發生，其中 87% 的病患死亡。從第一病例發生後，在短短的一個月內有 61 名病患死亡。

第二次大悲劇是發生在同年同月，地點是鄰國的蘇丹。8 月 26 日 Yam-buku 教會學校的助教，突然發高燒而到教會醫院接受檢查，當初被懷疑是瘧疾，經治療後雖然很快就退燒，但 5 天後又發燒到 39.2°C，4 天後因消化道出血被送入醫院，3 天後因嚴重出血不治死亡。單是 9 月的第一週就有 9 位病患發生，也都在此醫院接受治療。此醫院一共有 17 位工作人員均與病患

過接觸，結果有 13 位受到感染，其中有 11 人死亡，這些人都感染一種新的病毒叫做「伊伯拉病毒」一由於第一位被分離到病毒的病患住在伊伯拉 (Ebola ) 而得名，Ebola 位於薩伊河支流。

病毒之性狀

在感染細胞或肝臟組織中，用電子顯微鏡區分伊伯拉病毒和馬堡病毒是相當困難的，因為這兩種病毒均屬多形性·長纖維狀、U 字狀、6 字狀等，形狀至為奇異，因此只能用病毒之抗原性加以區分。有時呈孢彈型，因此常被一些教科書誤列為彈狀病毒科 (Rhabdoviridae)。於 1982 年終於被歸類為線狀病毒科 (Filoviridae)。這兩種病毒之抗原並無交叉反應性。伊伯拉病毒當中以來自蘇丹的 Boniface 株及來自薩伊的 Mayinga 株，對人類的致死率最高各為 53 % 及 88 %。這兩種病毒株之差異如表三所示：

表三 伊伯拉病毒株間之生物學差異

	蘇丹株 ( Boniface )	蘇伊株 ( Mayinga )
1.病毒分離	用 Vero, SW - 13 細胞或天竺鼠分離繼代	直接用 Vero 細胞分離繼代
2.細胞病變效果 ( CPE )	- ~ + ( 依繼代而定 )	++ ( 3 天即圓形化並脫落 )
3.細胞質內包涵體	- ~ + ( 依繼代而定 )	+
4.RNA - free 欠陷病毒	++	+
5.中和反應 ( 恢復期血清 )	-	-
6.哺乳幼鼠之 LD50 值	不會死亡 ( >10 <sup>5</sup> TCID50 )	10 <sup>-6</sup> - 7
7.猴子感染	生存	致死亡

伊伯拉病毒為分子量約 4.0 × 10<sup>6</sup>道爾頓之不規則RNA 型病毒，短徑約 100nm 而直徑約 850 - 500nm (呈線狀) (如圖一)。和馬堡病毒一樣屬負鏈RNA 病毒，末端之mRNA 不具功能。由病毒RNA 之寡核苷酸圖譜

( Oligonucleotide mapping ) 分析，蘇丹株與薩伊株間約有 60 個差異存在。兩者之間在基因上雖屬不同的兩種病毒，但據推測可能是來自同一祖先。由構造分析兩者之 V . P - 2 均相同，但 V . P - 1 V . P - 3 則不相同。兩者之群抗原性雖有差異，但其差異並不具對稱性，用恢復期之血清做中和反應時，並無中和現象出現。



圖一 Electron micrograph of Ebola virus . ( Courtesy Centersfo : Disease Control )

此病毒在病原體的檢驗處理分類上和拉薩病毒及馬堡病毒一樣，屬第四級病原體，因此在處理此病原體時，不論是在 *in vitro* 或 *in vivo* 必須在 P4 也就是最高安全設施 ( MCL ; Maximum Containment Laboratory ) 內進行。感染實驗材料在安全上必須用  $^{60}\text{CO}\gamma$  - 照射處理，感染細胞用 50 萬 rad ，感染老鼠用 100 萬 rad 照射處理。

#### 流行病學及感染途徑

伊伯拉出血熱不像拉薩熱，遇有狀況時才在發生感染的周邊進行有限度的調查，因此流行病學之調查並不完全，流行狀況也不甚清楚。

1. 在蘇丹：1976 年 6 月到 11 月間約有 284 病例發生，其中 151 人死亡，致死率 53 。 Nzara 67 例，致死率 46 ； Marity 213 例，致死率 54 % 。在 Nzara 大多發生在家族間，而 Marity 則大多發生在醫療從業人員。感染途徑：人

與人間之傳播，大多是與急性期的病患接觸才感染。直接照顧病患的感染率高達 81 %，而此種感染都不是藉空氣傳染，而是接觸到病患的血液、嘔吐物及尿液才感染。

2. 在薩伊：1976 年 9 月 11 日第一個病例發生在南方的熱帶州文巴（bunba），到 10 月 24 日止一個半月間共有 318 個病例發生，病患大多發生在以文巴為中心半徑 70 公里以內，其中有 280 人死亡，致死率高達 88%。疫情因醫療行為而逐漸擴大。文巴的教會（Saint coeurde Marie）是於 1935 年由比利時的傳教士設立，醫院的規模約 120 床。在當時每天祇給 5 支注射筒（含針），用完後未經消毒滅菌繼續使用，因此在初期全都是因為注射直接感染，但到 10 月份則全部都是接觸感染。因注射而感染的潛伏期約 6.3 天，而由人傳染約 9.5 天，並無散發病例發生。
3. 薩伊之 Tandala 地區：第一個病例是九歲的女童，於 1977 年 6 月突然發生急性出血熱死亡，並自血液中分離出伊伯拉病毒。由於發生初期有發燒、腹痛及吐血等症狀，被懷疑是出血熱，隨即被隔離治療，因此並無 2 次感染現象發生。1978 年在此地區進行血清學調查結果發現，男性 497 例中有 5%，而女性 589 例中有 9% 檢測出伊伯拉病毒抗體。
4. 蘇丹：1979 年在南部地區又有病患發生，由 7 月 31 日到 10 月 6 日共有 5 個家族 34 名病患發生，其中 22 名死亡。其中有四個家族是在醫院內感染，因此均屬二次感染，其中 29 名與病患有過直接接觸。第一個病患死亡時，自肝臟及血液中分離到伊伯拉病毒，經調查這些病例都不是空氣傳染。病毒之毒性隨著人的傳遞而減弱。
5. 此後世界衛生組織（WHO）於 1983 年 9 - 12 月，在此地區進行猴子天花抗休調查時，在收集的 193 例血清中有 25 例抗休陽性，其中 2 例為 IgM 陽性。有關伊伯拉病毒之自然宿主目前仍不清楚。
6. 1 年在 Ivory Coast 曾發生小規模流行。
7. 1995 年 4 月 10 日在薩伊的奇威特市（Kikwit city）發生大規模流行，病患 211 名其中死亡數 115 人（WHO，5 月底止之資料），本次流行之病毒經分子生物學分析結果發現，其病毒基因與 1976 年發生之病毒相類似。

#### 臨床症狀與治療

潛伏期約 2 - 21 天，平均 7 天，發病後 3 天內死亡，經 7 天潛伏後（快者約 4 天）隨即發高燒（39°C 以上）並伴隨有頭痛、咽喉痛打噴嚏、腹痛、嘔吐及下痢等類似感冒症狀出現，接著（快者同時發生）可發現皮下、鼻孔、

口腔及消化器官出血，由於血管壁被病毒破壞及血液凝固系統機能低下，因此除自然出血外，打針時也很容易出血，在此同時可發現肝臟及脾臟壞死，此點與漢他病毒出血熱不太相同，漢他病毒出血熱除出血外，主要發生病變器官是腎臟。目前並無適當之治療及預防方法，由於病患血中抗體無法中和病毒，因此疫苗開發不易。

#### 實驗室診斷

伊伯拉病毒出血熱之實驗室診斷法大致可分為二，即病毒分離及抗體檢測。

1. 病毒分離：取病患之急性期血清或肝臟檢體用 vero cell 分離，所需時間約 7—10 天分離到之病毒可用電子顯微鏡觀察及螢光抗體法確認，但此法必須在 P4 高安全性實驗室內進行。
2. 抗體檢測：取病患之急性期血清用免疫螢光抗體法檢測 IgM 抗體，若大於 64 倍即為陽性或取病患之恢復期血清與急性期血清做比較檢測若有 4 倍上昇即為陽性，此外目前 CDC 正利用 ELISA 檢測中，成效如何目前尚不清楚。

#### 病理檢驗

僅有少數活組織檢查及 4 例解剖例，因此無法完全瞭解伊伯拉感染症之全貌。在少數的解剖例中，發現肝細胞有脂肪變性及肝臟有蜂巢狀或塊狀血壞死現象發生。肝細胞內有嗜酸性包涵體存在，細胞質發生嗜酸性變性並向內萎縮。用電顯觀察細胞質內之包涵體時發現包涵體呈管狀構造，這可能是核殼（nucleocapside）的集合體。在腎臟微尿管及絲球體發生變性壞死，脾臟中的淋巴球壞死。在肝臟之枯氏細胞（Kupffer cell），肝細胞類洞樣微血管內皮細胞均可檢測到病毒抗原。

#### 新型線病毒之出現

1989 年發生在美國，由菲律賓運送到美國的 12 頭猴子，分別在維吉尼亞、賓州及德州檢疫過程中全數死亡。經分離病原體時發現全為線狀病毒，抗原性近似伊伯拉病毒，但基因卻不相同。在美國雖然有人被感染但卻無病患出現。

**撰稿者：**陳豪勇（行政院衛生署預防醫學研究所病毒組）

## 參考文獻：

- 1 . WHO : Ebola haemorrhagic fever in Sudan 1976 : Report of a WHO / International Study Team . Bull WHO 1978 ; 56 , 247 —270 .
- 2 . Murphy F A , van der Groen G , Lange J V . Ebola and Marburg virus morphology and taxonomy . In Ebola virus haemorrhagic fever Edited by Pattyn S . R . Elsevier / North—Holland Biomedical Press , Amsterdam . New York . 1978 ; 61—84 .
- 3 . Johnson KM , Webb P A . Lange J V , et al . Isolation and partial characterization of a new virus causing acute haemorrhagic fever in Zaire . Lancet 1 977 ; 1 : 569—571 .
- 4 . McCoormick J B , Bauer S P , Elliott L H , et al . Biologic differences between strains of Ebola virus from Zaire and Sudan . J Infect Dis . 1983 ; 147 : 264—267 .
- 5 . Cox N J , McCoormick J B , Johnson K M , et al . Evidence for two subtypes of Ebola virus based on oligonucleotide mapping of RNA . J Infect Dis 1983 ; 147 : 272—275 .
- 6 . Regnery R L , Johnson K M , Kiley M P . Virion nucleic acid of Ebola virus J virol 1 980 ; 36 : 465 —469 .
- 7 . Buchmeier M J , De Fries R U , McCoormick J B , et al . Comparative analysis of the structural polypeptides of Ebola viruses from Sudan and Zaire . J Infect Dis 1 983 ; 147 : 276—281 .
- 8 . Elliott L H , McCoormick J B , Johnson K M . Inactivation of Lassa , Marburg and Ebola viruses by gamma irradiation . J clinical Microbiol 1982 ; 16 : 704—708 .
- 9 . CDC : Update : Ebola related filovirus infection in non—human primates and interim guidelines for handling non—human primates during transit and quarantine . MMWR 1990 ; 39 : 22—24 .
- 10 . CDC : Update : Filovirus infections among persons with occupational exposure to non—human primates . MMWR 1990 ; 39 : 266—267 .
- 11 . Ebola virus Haemorrhagic Fever , General Information , CDC Update May . 16 , 1995