

流行性感冒與疫苗

流行性感冒(簡稱流感)可說是最嚴重的病毒性的呼吸道感染之一，臨床有兩個主要的特徵，一是除了呼吸道症狀外，全身不適症狀比一般感冒厲害。另一個特徵是流感的出現往往伴隨大小不等的流行，往往可以同時侵犯所有的年齡層，所以容易觀察到同時時間內多位家庭成員同時感染發病的情況。

歷史記載在紀元前五世紀時西波克拉底(Hippocrates)紀錄了類似流感的流行。表現為持續數日的突發性發燒、咳嗽與肌肉疼痛，隨後有一段時間的倦怠與情緒低落。第一個文獻記載、符合流感定義的世界性大流行在1580年；十九世紀已知至少有四次流感的世界大流行，廿世紀則有三次。1918-1919年的世界性大流行“Spanish flu”估計約在全球造成二千一百萬人死亡。

流感在發病時全身性症狀很厲害，可能導致暫時無法工作。此外流感也常常引起一些併發症，如中耳炎、肺炎、心肌炎、腦炎、雷氏症候群等，造成額外的住院或死亡。根據估計，流感造成美國每年有二十萬個額外住院病例與二萬個額外死亡。這些病情厲害的個案，大多是老人與有慢性心肺疾病的患者。最常見的併發症是肺炎，其中有些是病毒本身引起的，有些是有繼發性的細菌感染。

流行性感冒的流行季節因緯度與溫度而不同，在四季分明的地區，它大多在秋冬流行。位處亞熱帶與熱帶之間的台灣，一年四季有偶發的個案，A型較多。十二月以後則常有流行，A型與B型都有。兒童為主要被感染對象，1至12歲者佔了所有分離病毒株的68%。學童流行常比社區早一至兩個星期，且排放病毒時間較成年人為久，對整個社區流行散播十分關鍵。

流感病毒

流感病毒屬於正黏液病毒科(Orthomyxoviridae)之一，以單股RNA為其遺傳物質，它的RNA分成八個節段。根據核蛋白(nucleoprotein)的差異，可以把流感病毒分成A、B、C三型，其中A型常導致較嚴重的疾患並造成大規模的流行，B型多半侵襲孩童，引起較輕微的地方性流行，C型則很少有病例報告。病毒的外表帶有一層脂肪包被，上附有兩種重要抗原：血球凝集素(hemagglutinin,HA)與神經胺酸酵素(neuraminidase,NA)。流感病毒很容易突變，這使得它可以不斷地改變其抗原結構。病毒外表的HA和NA是變異發生的主要地方。HA負責使病毒黏附在人體細胞受體(receptor)上，如果人類有對抗此種抗原的中和性抗體，就具有保護效果。NA的作用在幫助病毒由細胞內釋放出來，加強病毒感染力。

A型流感病毒根據HA與NA可區分成各種亞型。到目前為止，一共發現了十五種HA(分別賦與H1至H15的名稱)與九種NA(分別賦與N1至N9的名稱)。由人類身上所分離出的病毒株，則只發現過五種HA(H1,H2,H3, H5, H9)與兩種NA(N1,N2)，但H5與H9至今都只有零星個案，未曾釀成明顯大規模地區性流行，而H1、H2、H3則都曾造成世界性大流行。即使是同一種亞型的病毒株之間各種抗原還是可能有些不同。所以，各個病毒株有一套命名系統，需要指明病毒發現的年份與地點，以區分這些抗原稍微不同的病毒株。舉例而言，標示A/Taiwan/1/86(H1N1)的病毒，表示它是1986年在台灣分離出而具有H1N1亞型的A型流行性感冒病毒，其病毒株編號為1。

由於流感病毒是RNA病毒且基因為分段式，很容易改變病毒所攜帶之基因。最容易出現的變異分成兩類:抗原的變異比較小的時候，稱為抗原微變(Antigenic drift)。抗原微變大多是導因於主管病毒HA或NA合成的RNA發生點變異(point mutations)，這時，只有一個或少數幾個胺基酸發生變化，所以抗原的變異性較小，它可以引起的流行規模也較小。如果病毒的RNA節段發生重組(reassortment)，可能造成亞型改變，成為一個新的病毒亞型，也就是所謂的抗原移型(Antigenic shift)，這種變異可能引起世界性流行(pandemic)。在1889(H3N2)、1918(H1N1)、1957(H2N2)、1968(H3N2)與1977(H1N1)年都曾經發生過這種全世界性流行。最嚴重的一次發生在1918到1919年，全世界總共有兩千一百萬名的報告死亡病例。

致病機轉或免疫學

流感病毒表面上的HA突出如三角狀，不只能啟動病毒感染，也能決定致病力。HA使病毒黏附(attach)在人體細胞受體上，接著病毒外套與細胞的漿質膜(endosomal membrane)融合並釋出病毒的核糖核蛋白(ribonucleoprotein)。NA的功能在於加速病毒的釋放及預防病毒間的凝集。此外，NA也幫助病毒穿透呼吸道上的黏液更容易感染上皮細胞。在病毒完成吸附作用並穿透氣管與支氣管的呼吸道上皮細胞後，病毒開始在細胞內複製，直接造成宿主細胞的破壞而致病。通常病人不會發生病毒血症(viremia)，但病毒會存在呼吸道分泌物中五至十天。

受到流感病毒感染時，具有對HA的抗體是最具保護力的；因為抗體會與病毒的HA結合，進一步預防病毒附著於細胞上。對抗HA的抗體在第一週出現之後逐漸上升至第十四到二十一天，然後持續多年。依照臨床觀察，抗體力價在1:32 或1:40以上具有保護能力。而對抗NA的抗體在動物身上也具有保護力，但需要較多的量。雖然它的角色並不如前者重要，但它可降低疾病的發生。

臨床表現

流感的潛伏期通常為兩天，但亦可能短到一天長至五天。A型流感病毒具相當典型的臨床症狀，通常是開始的相當突然，合併全身症狀如肌肉酸痛、關節酸痛、頭痛、發燒、顫抖、咳嗽、流鼻水、喉嚨疼痛、腸胃不舒服，高燒常可至41°C且持續二至三天，少數病人會有結膜炎黏膜充血，肺部聽診會有囉音。過去認為B型流感病毒較輕微，但最近的研究發現B型流感病毒同樣會造成嚴重的病症，而C型流感病毒相較於A型流感病毒及B型流感病毒之下，較為輕微，常是以沒有發燒的上呼吸道感染為表現，且常在孩童期就已感染。A型流感病毒和B型流感病毒都會引起嚴重的呼吸道症狀，但A型流感病毒會造成更大的罹病率與大流行。C型流感病毒則很少引起大流行。

流感病毒在成人與小孩身上，均可造成重大的罹病率及死亡率。流感病例的死亡率約在每千個病例0.5至1人；而疾病的嚴重度，一般認為與先前暴露於相關抗原性病毒變異株的經驗有關。通常只有50%的感染者會呈現流感的典型臨床症狀。學齡兒童最容易受到侵襲，並再次傳給家人。從流行病學上的觀察看來，每逢學校開學就有流感流行，當學校關閉流感就停止流行，易受感染的學齡兒童群在社區內流感的散播佔有重要角色。

流感病毒在兒童可造成上呼吸道感染、哮喘、氣管支氣管炎及肺炎。報導指出，百分之十六到百分之五十二感染到A型流感病毒的小孩會發展為下呼吸道感染。哮喘及肺炎是最常見的，而在嬰兒及小小孩身上更常合併噁心、嘔吐及腹瀉。

流感常見的併發症有中耳炎、原發性病毒性肺炎、繼發性細菌性肺炎和肌肉炎。最嚴重的併發症是雷氏症候群；要切記千萬不可對嬰幼兒及青少年使用Aspirin，以免引發雷氏症候群。

診斷

確定診斷的方法為病毒分離，血清免疫學檢驗及病毒抗原的偵測。

病毒分離是採取咽喉拭子或是鼻咽洗出液，將之接種至10到11天大的雞胚蛋或狗腎臟細胞(Madin-Darby canine kidney cell)來培養流感病毒，並進一步以免疫螢光抗體技術及血球凝集抑制試驗(hemagglutination inhibition, HI)來進行病毒鑑定及分型。此法可確定流感病毒的存在，且獲取病毒株進行詳細的血清分型與基因序列分析，故為流感檢驗的黃金標準(gold standard)。

血清免疫學檢驗在利用血清學方法偵測病患血清中流感IgG抗體是否有顯著上升(恢復期效價較急性期呈至少四倍以上上升)，在過去乃使用補體固定(complement

fixation)來建立診斷。流感病毒有兩個補體固定的抗原。對抗S抗原的抗體經常在病後一個星期內出現，且可持續3至6個月。而V抗原則較晚出現，一般在第三個星期末並可持續兩年之久。另外V抗原具有病毒株專一性，必須要與流感病毒的血球凝集素相似的V抗原抗體才可被偵測出來。由於補體固定的複雜性，對抗S抗原的抗體在小孩產生反應不好而大人反應偏好且持續很久，在感染後不能有有意義的抗體上升，現在大多數實驗室都使用血球凝集抑制試驗(HI)。血球凝集抑制試驗是簡單，快速且便宜的試驗方式。若體內含有抗血球凝集素(HA)抗體即可抑制流感病毒所造成的紅血球凝集。抗血球凝集素抗體持續時間很長，與中和抗體持續的時間相同。另外新增有酵素免疫分析法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)及放射免疫分析法(radioimmunoassay, RIA)的使用，來檢查對抗流感病毒的血清抗體反應。ELISA被發現敏感度不如血球凝集抑制試驗且無法區分不同型的血球凝集素。而RIA的發展可直接偵測對抗M protein，核糖核蛋白(RNP)，血球凝集素與神經胺酸酵素的抗體。這種特殊的免疫分析已被證明對於B型及C型流感病毒具有較血球凝集抑制試驗高的敏感度。

使用快速免疫螢光抗體以偵測病毒抗原早在1950年代就被報導，敏感性大於80%，特異性高達100%；不過要進一步確認病毒仍需繼續培養。目前最新的快速診斷方法係利用直接偵測流感病毒抗原，以ELISA的原理呈色進行判讀，只需要卅分鐘即可完成，不但快速而且簡易不需特殊儀器，可在一般診所操作；故可用於急需用藥病患的快速診斷。早期的試劑只能偵測A型流感病毒(如Directigen A)，新近在美國上市的試藥已能同時偵測A及B型病毒(如FLU OIA, Quickvue Influenza Test, Zstatflu)。不過這類試劑的專一性雖然很高(93-100%)，但是敏感度很低(僅65-80%)。

治療

Amantadine是預防及治療A型流感病毒的標準藥物。一般而言，預防的保護力約為百分之七十五左右。在A型流感病毒流行時，老年人合併有慢性疾病、醫護人員、與患病者有親密接觸的人、建議施打流感疫苗的病人因對蛋白過敏而無法施打流感疫苗者，均可給予amantadine，一天200mg或5mg/kg/day每天一至兩次給予，為期五至六天，以作為預防流感病毒感染之用。另一使用方式為，在施打流感疫苗後抗體未產生前給予amantadine 200mg或5mg/kg/day每天一至兩次給予，十至十四天，以保護病人。amantadine可用於治療無併發症的A型流行性感冒，尤其是在發病後四十八小時之內服用，可降低嚴重性及縮短病程，使患者早日恢復上課或上班，建議用法為每天200mg或 5mg/kg/day 每天一至兩次給予，使用五天。至於對A型流行性感冒

所造成嚴重或有併發症的病人，amantadine的效果如何，尚無定論，但可嘗試以5mg/kg/day的劑量或200mg/day給予。新上市的噴霧式amantadine已成功地用於許多研究，但其真正的實用性與效果仍需進一步的證明。

Rimantadine在預防A型流感病毒具有與amantadine相同的效果，且半衰期長，副作用較少，尤其是較amantadine少引起中樞神經的症狀。使用方式為一次100mg，每天兩次或5mg/kg/day每天一至兩次給予。對於無併發症的A型流行性感冒，rimantadine的每日使用劑量為150mg至250mg，rimantadine也有噴霧式的產品上市同樣的其效果仍待進一步研究。

美國FDA通過amantadine及rimantidine可用於一歲以上孩童及成人的治療及預防。不論是amantadine或rimantadine，在治療過程中可能會有抗藥性的病毒產生，但在臨床上並不造成影響。因為具抗藥性的病毒不易散播出來，且於停藥後不會持續存在。

Amantadine及rimantadine對於B型流感病毒並無效果。新發展的兩種藥物zanamivir及oseltamivir係屬於新的一群藥劑，稱之為neuraminidase inhibitors，對於A型流感病毒與B型流感病毒均有療效。兩者目前均僅通過用於無併發症病患的治療而非預防，zanamivir適用於十二歲以上的人，以吸入的方式一天給兩次，共給五天。oseltamivir適用於十八歲以上的人，口服給藥，一天兩次，共五天。

抗病毒藥劑僅能做為疫苗的輔助，而非疫苗之替代品；疫苗仍然是預防感染流感及其相關死亡的主要方法。

預後

大多為自限性，預後良好。但在年老者、有慢性心肺疾病、與免疫有缺陷的病人身上，有較大的機會發生病毒性肺炎或繼發性細菌性肺炎。其他的併發症包括：肌肉炎，心肌炎，休克，腦炎，脊椎炎及雷氏症後群。

非活性疫苗(Inactivated vaccine)

疫苗是預防流感最有效的方法。雖然各種型式疫苗都在發展中，包括減毒活疫苗及死疫苗，不過目前上市的只有死疫苗。疫苗是利用雞胚培養病毒，加以去活化後製成疫苗。早期的流感疫苗內含所有病毒顆粒成分，稱為全病毒疫苗(whole virus vaccine)。全病毒疫苗使用於兒童時，副作用較大。後來又發展出裂解病毒疫苗(split-virus or disrupted vaccine)，副作用較少，目前市面上所使用者幾乎都是裂解病毒疫苗。這種疫苗的保護效力大約只能維持一年，而且流行性感冒病毒常常發生變

異，所以必須每年接種一劑疫苗；九歲以下的孩童若為第一次接種，則需施打兩劑。每年一到二月時，世界上的流感專家都會齊聚一堂，根據前一個年度流行資料及各地所收集到的病毒株，預測北半球下一季可能造成流行的病毒株，進而決定下個年度該使用的疫苗病毒株；南半球由於季節顛倒，所以多在每年十月份宣佈下一年的疫苗株。如果預測準確，新年度的流感疫苗將會有很好的保護效益，否則效果會打折扣。

目前在世界上同時有三種亞型的流感病毒流行，所以目前所製造的流感疫苗就含有兩種A型流感病毒(H1及H3型)及一種B型流感病毒，希望能達到最大的保護效果。但是這並不代表流感疫苗只能含有三種亞型，也曾有含四種亞型的流感疫苗被使用，效果似乎也不錯。

基本上，專家們必須做三種預測，由每年流行病毒株來分析，但A型H1、B型往往是預測準確，出錯機會約為百分之十左右，但A型H3卻常猜錯，十二年來只對了百分之五十左右。但整體來說流感疫苗仍具一定的效果。一般而言，這種疫苗的保護效力大約在70-90%之間，約四分之一的接種者會出現局部注射部位的副作用，百分之一至二會出現發燒等全身性反應，算是安全而有效的疫苗。

由上述可知，流感疫苗並不同於其他疫苗，它有兩個缺點：一、是每年均需施打。即使連續兩年疫苗病毒株沒有改變，仍以每年接種才能提供最佳保護；二、是保護能力(效果)可能因預測不準確而不如預期。

疫苗接種的效益除了受到疫苗株是否與流行的病毒相似之外，另一個因素是接受施打者的年齡與健康狀態。根據國外的文獻，對於健康的成年人而言，流感疫苗可達到70-90%的保護力；相對地，對六十五歲以上的老年人可能就只有30-40%免於感染發病。不過接種疫苗仍可有效地預防併發症及死亡，可減少50-60%的人因流感住院，80%的人因感染流感而死亡。1982—1983年流感在美國密西根爆發流行，結果在老人安養院中未接種疫苗者的死亡率是已接種者四倍之多。

在北半球(包括台灣)流感流行的高峰期大約從十二月底至三月初，因此流感疫苗最適當接種時機應該在十月至十一月中旬，接種者恰好可以在流感季節到來時體內有足夠量抗體而保護種者。我國自1998年十月起開始提供六十五歲以上高危險群老人免費流感疫苗接種，將視經費狀況逐年擴大接種對象。一般而言，以下族群均建議接受流感疫苗接種：一、六十五歲以上老年人或兩歲以下兒童；二、需要長期照護者；三、六個月大以上罹患慢性病如肺疾(氣喘、COPD)、心血管疾病(CHF)、代謝性疾病(糖尿病)、腎衰竭、血紅素病變、以及免疫不全者，包括HIV帶原者；四、於流行季懷孕將超過十四週之孕婦；五、六個月大到十八歲需接受長期aspirin治療者；六、可能與高危險群接觸者，包括醫療人員，安養中心照護人員等等。由於流

感疫苗是一種死疫苗，保護期限較短，加上為因應每年改變的流感病毒，疫苗的成分每年修改，所以若想確實免於流感侵襲，必須每年接種一劑流感疫苗。

不過，施打流感疫苗後，並不能保證自此對流感免疫，只是保證得到流感後的症狀較輕，不可能完全不讓流感病毒侵入人體內。但總括而言，施打流感疫苗的效果不錯，可降低感冒嚴重的程度及心、肺衰竭等併發症，也可有效降低死亡率從百分之二十至百分之八十不等，這又涉及預測流感病毒改變的準確性問題。目前流感疫苗的缺點，有待更新的減毒活疫苗問世以克服。更新一代的流感疫苗是採取鼻噴劑型態出現的減毒活疫苗，預計一兩年後即可上市，將可進一步保障國人的健康。

減毒活性疫苗(Live Attenuated Vaccines)

減毒活性疫苗的發展歷經了廿餘年，在俄國被廣為應用於成人疫苗接種，但在美國目前尚未上市。此類疫苗是以鼻噴的方式給予，來達到增加局部分泌性抗體IgA生成的目的。經由此種途徑而產生的免疫力更強且持續時間更久。

新發展的重組活性減毒疫苗具適冷性，可引發比死菌疫苗更多的IgA。許多初期研究指出這種新疫苗在預防感染的效果會比死菌疫苗好。