

謝顯森

長庚紀念醫院 感染科

流行性感冒係經由飛沫或直接接觸病者的分泌物，透過呼吸道傳染，可發生在所有年齡層，其重要性在於爆發流行快速、散播範圍廣泛以及併發症嚴重，如肺炎重症等。爆發流行時，重症及死亡者多見於老年人、嬰幼兒及免疫功能低下者。

流感病毒可以分為 A、B、C 三型，其中 A 型流感病毒變異快速，歷史上有三次流感大流行，皆由 A 型病毒引發，並造成慘重傷亡。禽流感亦為 A 型流感病毒，原來只在禽鳥類間傳播，但香港於 1997 年開始出現人類禽流感案例。其後自 2003 年 12 月以來，又陸續在東南亞及中東等國出現人類疫情，至目前(2006 年 4 月)為止，全球約有超過 200 個人類案例，雖然目前尚未大量傳播，但死亡率高達五成，且禽流感病毒可能正逐漸調適，有潛力發展為可有效地人傳人的病毒，而造成大流行。目前每年施打的流感疫苗，對老年人或免疫力較差的高危險群可減少罹病或出現嚴重併發症的機會，但對禽流感則無預防作用。抗病毒藥物包含 M2 protein 抑制劑及神經胺酸酵素(neuraminidase)抑制劑兩大類，前者只對 A 型流感有效，後者可對抗 A 及 B 型流感。至於治療禽流感，只有神經胺酸酵素抑制劑可能有療效。值得注意的是，有關流感及禽流感病毒出現抗藥性的報導正不斷地增加中。

前 言

流行性感冒(influenza)，一種不斷變異、無國界、傳染性強、傳播速度快的疾病，與人類併存的關係由來已久，流感近百年來數次大流行造成極大的震撼，其中 1918 年的流行性感冒造成全球四、五千萬人死亡，死亡人數超過第一、二次世界大戰及二十世紀所有戰爭。雖然這麼高的死亡人數可能與當時的醫藥科學不及今日發達有關，然而歷史上血淋淋的教訓似乎仍無法給人深刻的警覺，如今早已被人們所淡忘。1997 年自香港爆發人類禽流感以來，歷史又再一次提醒人們：如果我們稍有懈怠，一場比嚴重急性呼吸道症候群(severe acute respiratory syndrome; SARS)更兇猛的疾病大流行就會再次向我們襲來，所造成的感染及死亡人數難以估計，對人類社會秩序及經濟活動將形成莫大的衝擊。

流行性感冒

流行性感冒(簡稱流感)是指由流行性感冒病毒(influenza virus)所引起的呼吸道傳染性疾病，它有別於一般感冒。所造成的症狀從輕微到很嚴重都有可能，有時可導致死亡。流感可發生在所有的年齡層，但以老年人、嬰幼兒或免疫力缺陷者較易出現嚴重的併發症[1]。

一、流感的症狀

流感的潛伏期約 1-4 日[1]，在潛伏期就可能將病毒傳染給他人，典型的流感症狀包括：發燒(通常為高燒)、頭痛、咳嗽、喉嚨痛、鼻塞、流鼻水、全身肌肉酸痛、疲倦及腸胃道症狀等[2]。一般認為流感的症狀可以比普通感冒來得嚴重，持續時間也較久。大部份人都能在三天至一星期內自行痊癒，但是，年老者及慢性疾病患者(如：心臟病、慢性呼吸道疾病患者)，則有較大機會出現併發

症，例如：支氣管炎、肺炎等[3]。根據過去的文獻報告，其實並無法單從臨床症狀的輕重來區分病患是否得到流感或是一般感

冒[4]，尤其在非流感流行期間，上述各項症狀用來預測流感的準確性更差，所以確診仍需參考當時流行趨勢並依賴病毒培養或分子生物學等診斷工具。

二、病毒學

流行性感冒病毒屬於正黏液病毒(orthomyxovirus)，在電子顯微鏡下呈球狀，其直徑大約為 100 nm，是一種單股 RNA 病毒，它的 RNA 分成八個節段，而分別製造十種不同的蛋白質。病毒的外表有兩種重要的抗原：血球凝集素(hemagglutinin, H 抗原)及神經胺酸酵素(neuraminidase, N 抗原)。

流感病毒依核蛋白的不同，可分為 A、B、C 三型，其中只有 A 型與 B 型可以引起大規模的季節性流行，C 型流感在臨床上不太重要。A 型流感病毒依表面抗原血球凝集素 (H 抗原, H1-15) 及神經胺酸酵素(N 抗原, N1-9)的不同，還可分為許多亞型，如 H1N1、H3N2 等；而 B 型流感病毒則不區分亞型。A 型流感病毒除了感染人類，還可能出現跨物種間的傳播，如豬、馬、雞、鴨等，而 B 型及 C 型則至今只會出現在人類。自 1977 年開始，A 型 H1N1、H3N2 及 B 型流感病毒不斷循環出現在全球人類的季節性流感。在 2001 年，據推測可能有 H1N1 與 H3N2 的病毒出現基因重組的現象，而生成 A 型 H1N2 流感病毒，亦開始出現流行。

流感病毒的命名格式如下: 型別/來源區域/病毒株號/分離年份(HN)。如: A/Taiwan/1/1986(H1N1)，表示它是 1986 年在台灣分離出而具有 H1N1 亞型的 A 型流感病毒，其病毒株編號為 1。 B/Hong Kong/330/2001，表示它是 2001 年在香港分離出的 B 型流感病毒，其病毒株編號為 330。

流感病毒之遺傳物質為 RNA，發生突變機率較 DNA 高，當病毒產生抗原微變(antigenic drift)，即病毒 RNA 發生點變異，這樣的情形會發生在 A 及 B 型流感病毒，所以每年都會有流感的小流行出現，其中 B 型較 A 型發生變異的速度來得慢。抗原巨變(antigenic shift)主要發生在 A 型流感病毒，是指 RNA 節段發生基因重組，因人類普遍對新抗原缺乏免疫力，這樣的變化可能釀成大流行。

對病毒抗原尤其是血球凝集素所產生的免疫反應，可以減少被感染的可能性，即使被感染也可減輕疾病嚴重度[5]。但是對某一病毒株或其亞型產生的抗體，對其他病毒株或其亞型並無法提供或僅能提供部分保護作用[6]。同樣的，如果病毒出現新的變異，原有的抗體也無法完全發揮保護作用。

三、歷史上的大流行

人類近代史上有三次流感大流行，皆由 A 型流感病毒引發，每一次都造成龐大的死傷。(1)1918 年西班牙流感：1918 年至 1919 年，H1N1 型流感分別在法國、美國波士頓及非洲塞外里昂開始爆發，在全球傳播，導致罕見的嚴重性及致死率，死亡人數約 4,000 萬。死亡者有許多是二十至三十歲，身體健壯的年輕人，十八個月後疾病突然消失。(2)1957 年亞洲流感：1957 年至 1958 年的 H2N2 型流感，死亡人數估計為 200 萬。(3)1968 年香港流感：1968 年至 1969 年的 H3N2 型流感，死亡人數估計為 100 萬。隨著科技的進步，目前已有能力還原出 1918 年西班牙流感的病毒基因序列，科學家從三位受害者保留下來的肺部組織中，將史上死傷最慘重的 1918 年流感病毒在實驗室內重生(resurrection)，並成功的感染實驗動物及造成 100%的致死率，於是拼湊出罪魁禍首的完整面貌[7]。重現這種病毒，讓科學家得以研究它高致死率的原因，並且追查其起源。

四、新型流感

流感病毒之基因容易突變，並可存在於多重宿主，當不同來源的流感病毒發生重組，常使抗原發生重大改變，或因不明原因，造成症狀及感染宿主發生變化之新病毒，即為「新型流行性感冒(novel

influenza)」之概念。在防治上，「新型流感」係指民眾就醫後，其臨床症狀、流行病學資料符合採檢條件，並經檢驗結果確認其為 A 型流感病毒，且亞型為 H1、H3 以外者。人類感染禽流感亦屬於新型流感之一。

五、流感之實驗室診斷

- (1)病毒培養：傳統上，取鼻咽或喉頭拭子檢體於雞胚胎培養，缺點為費時，約需 3 至 10 天。
- (2)檢測病毒 RNA：利用反轉錄聚合酉每鏈反應(RT-PCR)等分子生物學檢驗方法，可較快且準確地作出診斷。結果可在 1 天內得知，是目前最受歡迎的檢測方法。
- (3)快速抗原診斷法：取鼻咽或喉頭拭子檢體，檢測流感病毒抗原，可在 30 分鐘內得知結果，但其敏感性及專一性較差[1,8]。
- (4)檢測血中抗體：必須檢測急性期與恢復期血清，比對是否抗體陽轉或 4 倍以上上升，需兩週以上才可得知結果，因此通常只用於流行病學之調查[9]。

禽流感

禽流感是由禽型流行性感胃病毒感染所引起，所有的禽型流行性感胃病毒都是 A 型流感病毒，宿主有雞、鴨、鵝、水鳥、鯨魚、海豹及水貂等。病毒在自然宿主野鴨的消化道表皮細胞繁殖，但不致病，僅在糞便內排出病毒，且可達兩個星期之久。其他家禽若接觸到此種糞便，便可能吸入病毒至呼吸道內而發病。一般而言，禽流感病毒可分為高致病性和低致病性兩種，受高致病性禽流感病毒感染的鳥類，家禽致死率可高達 80%以上。最近被高度注意的高致病性禽流感病毒主要為 H5N1 流感病毒，此禽流感病毒亞型最初於 1961 年在南非從鳥類(燕鷗)中首次分離。H5N1 病毒在鳥類中傳染性非常強。

H5N1 病毒在人類身上的增生效率不佳，直接傳給人類相當罕見。然而近年來情況卻悄悄地發生了變化。禽流感的傳播已經跨越了原先的物種範圍，開始侵襲人類，而其高致死率也引起廣泛的注意。人類感染禽流感後，潛伏期一般為 2-5 天，症狀與其它流感相似，主要為發燒、流鼻涕、鼻塞、咳嗽、咽痛、頭痛、全身不適，有些會有噁心、腹痛、腹瀉、稀水便等消化道症狀，超過 6 成的患者可見肝指數異常，病情嚴重者會發展成進行性肺炎、急性呼吸窘迫症、肺出血、腎衰竭、敗血症休克等多種併發症，甚至死亡[10]。

禽流感病毒在禽類造成的大流行在文獻上並不少見，而造成人類的感染則是到 1996 年才首次被發表出來。隔年(1997 年)，在香港即發生 18 例人類感染禽流感病毒(H5N1)，其中 6 人死亡。1999 年，香港有 2 個孩子被確認感染禽流感 H9N2 病毒。證據顯示家禽是感染源，傳染的主要模式是從鳥傳人。1998-99 年間，中國大陸報告了更多人感染 H9N2 的病例。2003 年，去中國旅行的一香港家庭的兩個成員發生禽流感(H5N1)感染，一人死亡。2003 年，在荷蘭家禽爆發禽流感期間，家禽工作人員和其家庭成員被證實感染禽流感(H7N7)者，共有 80 多個病例，1 個患者死亡。2003 年，一個兒童在香港被證實感染 H9N2。兒童住院治療，但恢復了健康。最近的也是最嚴重的禽流感病毒 H5N1 疫情，始自 2003 年 12 月，韓國首先在禽類爆發疫情；2004 年 1 月起，越南、日本、泰國、柬埔寨、寮國、印尼、中國以及馬來西亞等亞洲國家接續爆出禽類感染的疫情，其中越南及泰國甚至爆發人類感染的病例。2004 年 10 月泰國動物園爆發老虎感染群突發，2005 年 4 月大量野鳥在青海死亡，並在一些候鵝身上分離出 H5N1 禽流感病毒，暗示禽流感病毒可經由候鳥遷移路線傳播。同年 7 月起，果真陸續在俄羅斯的西伯利亞、哈薩克、土耳其、羅馬尼亞及克羅埃西亞等歐陸國家爆出禽類感染的疫情。2005 年，除了越南及泰國，柬埔寨、印尼、中國也發生人類感染禽流感病毒 H5N1 的病例。2006 年 1-4 月，土耳其、伊拉克、亞塞拜然、埃及也陸續出現 H5N1 感染及死亡的案例；迄 2006 年 4 月 21 日止，總計有 204 例人類感染禽流感病毒 H5N1 的病例，其中 113 例死亡，詳如表一。間接證據顯示可能有一些人傳人的案例[10,12]。

在這一波疫情中，自 2005 年 1 月起，發生在越南的個案，其流行病學有了明顯的改變：病例集中在北部，年齡層變大，病例持續發生，暗示著傳染方式的多樣性以及病毒在環境中存在的時間延長；而死亡率的降低，甚至出現無症狀的感染個案，則反映著病毒正逐漸調適中。而病毒學的分析也顯示，

這些從人類分離出來的 H5N1 病毒都來自禽類，並未發生基因重組的現象。但 2005 年分離出來的病毒已有抗原微變(antigenic drift)的情形，這代表病毒正逐漸調適人類細胞的接受器。台灣目前並無發現高致病性的 H5N1 病毒，2003 年於彰化縣及嘉義縣養雞場檢出之病毒均為 H5N2 家禽流行性感弱毒株。

流行性感弱疫苗

目前流感疫苗可分為兩種，一為不活化疫苗，僅含有抗原成份而沒有病毒殘餘的活性；一為活性減毒疫苗，這是無致病力的活性病毒。流感疫苗之選用，具有全球一致性，係世界衛生組織(World Health Organization;WHO)依據每年於全球 83 個國家地區，超過 110 個監測點所偵測之流感病毒，每年 2 月中召集會議研商選定病毒株，公開宣佈推介，由製造廠商據以生產供應給各國使用，全世界完全相同，台灣亦涵蓋其中。最近幾年，因為一直有 A 型 H1N1 與 A 型 H3N2 流感病毒的同時流行，所以疫苗的成分都包括了這兩種 A 型流感病毒與一種 B 型流感病毒。目前我國所使用的疫苗屬於不活化疫苗。

根據國外研究報告顯示：流感疫苗對健康的年輕人有 70%防護效果。對老年人則可減少 50%罹患流感之嚴重性及其併發症，並可減少 80%之死亡率[13-15]。

接種後最常見的副作用反應是接種部位局部疼痛、紅腫，另有極少數出現全身性反應，例如發燒、肌肉痛、倦怠感等。過敏及神經系統等反應則罕見[16-18]。疫苗之保護力約可持續 1 年，且由於流感病毒的變異性極大，幾乎每年均會發生變異，原施打疫苗對不同抗原型之病毒並不具免疫力，致保護效果降低。即使病毒未發生變異，疫苗成分相同，其保護效果亦約只能維持 1 年，因此建議每年均須接種 1 次。

對於成人及大於 36 個月的兒童，其接種劑量為施打 0.5mL 一劑；對於介於 6 個月至 35 個月齡的兒童，則為施打 0.25mL 一劑。但若該兒童(小於 8 歲)過去並未接種過流感疫苗或未曾感染過流感，則應在間隔 4 星期後施打第二劑。在下列情況不能接種流感疫苗：

- 1.已知對蛋之蛋白質(egg-protein)或疫苗其他成份有過敏性休克反應者。
- 2.年齡六個月以下者。
- 3.過去注射曾經發生不良反應者。
- 4.發燒或急性疾病，宜予延後接種。
- 5.其他經醫師評估不適合接種者，不予接種。

直至今日為止，仍未有可供人類使用而能有效預防禽流感 H5N1 的疫苗上市。而流感疫苗不能預防禽流感，但有助減低因感染流感而引致併發症及住院的可能性，故建議年老者及患有慢性疾病的人士接種流感疫苗。接種流感疫苗亦能減低人們同時感染人及禽流感病毒而出現基因重組的機會，避免將來出現能引起流感大流行的新病毒種類。

抗病毒藥物

抗流感病毒藥物主要包含兩大類，一類為 M2 protein 抑制劑，另一類為 neuraminidase 抑制劑。M2 protein 抑制劑用於預防與治療 A 型流感病毒感染症，而 neuraminidase 抑制劑可用於預防與治療 A、B 型流感病毒感染症。

(1) M2 protein 抑制劑：包括 amantadine 與 rimantadine，均可作用於病毒外膜上由 M2 protein 組成的離子通道(ion channel)。當病毒進入細胞內時，氫離子會進入病毒的 M2 protein 離子通道，並引發病毒複製之後續機序。一旦 amantadine 與 rimantadine 進入 M2 protein 離子通道，則將阻斷氫離子進入病毒的 M2 protein 離子通道，抑制病毒於細胞內複製。但這些藥物只對 A 型流感病毒有效，且伴存一些不良反應(神經及胃腸副作用)。目前已經有許多具有抗藥性的病毒產生，因此這類藥物被用來治療流感之角色已大為降低。

(2) 神經胺酸酵素(neuraminidase)抑制劑：包括 zanamivir (Relenza, 瑞樂莎)與 oseltamivir (Tamiflu, 克流感)。A 型流感表面具有 hemagglutinin 及 neuraminidase 兩種糖蛋白分子。N-acetylneuraminic acid (即 sialic acid)為流感病毒接受體成份之一，病毒顆粒表面之 hemagglutinin 會與之接合，而 neuraminidase 負責切斷此接合部位，可讓已複製完成之病毒自宿主細胞中釋出，感染其他健康細胞。Sialic acid 同時為呼吸道分泌物中的具保護作用之黏蛋白成分之一，被 neuraminidase 破壞後，呼吸道表皮細胞即失去自然屏障，而讓病毒有機可趁。藉由抑制 neuraminidase 可預防疾病之發生，並降低病毒感染之嚴重性，減輕症狀與縮短病程。

這類藥物不只對 A 型流感病毒有效，對 B 型流感病毒也有治療效果。Zanamivir 為乾粉吸入劑型，投與途徑為經口吸入呼吸道，約有 78%會沉積於口咽部，約只有 15%會到達支氣管與肺，其中 5-15%被吸收，並由尿液排除，身體可用率僅 2%。Oseltamivir 為口服藥，約有 75%的藥物會進入全身循環中，半衰期是 6-10 小時，由腎臟排出，腎衰竭病人必須調整劑量。

這類藥物必須盡早投與，病人感染流感病毒後 36-48 小時內接受 zanamivir 或 oseltamivir，可在 1-2 天內減輕症狀。目前已知成人流感病毒約有 0.4%對 neuraminidase 產生抗藥性，小孩感染之流感病毒抗藥性更可高達 4%[19]。禽流感對 amantadine 類藥物已經具有抗藥性[20-21]，而 oseltamivir 對禽流感可能具有潛在的治療或預防效果。但在越南發表的研究報告顯示，H5N1 病毒已經出現對 oseltamivir 的抗藥性[22]。檢驗結果顯示，在其中兩名患者體內，病毒對 oseltamivir 已經產生抗藥性；一名婦女和她十幾歲的女兒在感染禽流感的早期階段，接受了醫生推薦的 oseltamivir 劑量治療，但仍然死亡。想用 neuraminidase 抑制劑治療禽流感，可能需要更高劑量和更長療程才能見效。

結 語

由全球的案例看來，禽鳥病毒極不容易傳染給其它物種，包括豬和人類。絕大多數禽流感病毒不會傳給人類，但 H5N1 禽流感病毒是一種具有大流行潛力的病毒株，因為它極有可能變異為一種能在人類中傳染的病毒株，如果 H5N1 型病毒發展為像普通流感一樣可以有效率地人傳人，並且在人類產生大規模群突發，後果極可能會是「災難性」的。根據歷史上流感大流行的時間表來看，目前人類世界可能處

在另一次新型流感大流行的邊緣。而目前在治療藥物存量不足，以及效用仍有疑慮的情形下，若新型流感爆發大流行，在擔心死亡的恐懼下，民眾將產生非理性的恐慌，屆時將對各項產業產生全面性衝擊。因此，無論是政府、廠商或民眾，都應做最壞的打算以及最好的準備，因應各種情況，進行沙盤推演，以建構對應計畫，避免措手不及。若能及早進行危機處理與應變準備，將可望使疫情的影響降至最低。

表一 WHO 公布人類 H5N1 實驗室證實的禽流感病例數 (2003 年 12 月至 2006 年 4 月 21 日止)

發病年	柬埔寨		中國		印尼		泰國		土耳其		越南		伊拉克		亞拜塞然		埃及		總計	
	確定	死亡	確定	死亡	確定	死亡	確定	死亡	確定	死亡	確定	死亡	確定	死亡	確定	死亡	確定	死亡	確定	死亡
2003	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	3	3
2004	0	0	0	0	0	0	17	12	0	0	29	20	0	0	0	0	0	0	46	32
2005	4	4	8	5	17	11	5	2	0	0	61	19	0	0	0	0	0	0	95	41
2006	2	2	9	7	15	13	0	0	12	4	0	0	2	2	8	5	12	4	60	37
總計	6	6	17	12	32	24	22	14	12	4	93	42	2	2	8	5	12	4	204	113

註：摘自參考文獻 [11]

參考文獻

1.Cox NJ, Subbarao K: Influenza. Lancet 1999; 354:1277-82.

2.Nicholson KG: Clinical features of influenza. Semin Respir Infect 1992;7:26-37.

3.Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al: Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA 2003;289:179-86.

4.Stephanie AC, Mark AV, Carlton AH, et al: Does this patient have influenza? JAMA 2005;293:987-97.

5.Clements ML, Betts RF, Tierney EL, et al: Serum and nasal wash antibodies associated with resistance to experimental challenge with

influenza A wild-type virus. *J Clin Microbiol* 1986;24:157-60.

6.Couch RB, Kasel JA: Immunity to influenza in man. *Annu Rev Microbiol* 1983;37:529-49.

7.Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, et al: Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005;310:77-80.

8.Schmid ML, Kudesia G, Wake S, et al: Prospective comparative study of culture specimens and methods in diagnosing influenza in adults. *BMJ* 1998;316:275.

9.Wiselka M: Influenza: diagnosis, management, and prophylaxis. *BMJ* 1994;308:1341-5.

10.WHO: Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005;353:1374-85.

11.台灣衛生署疾病管制局。疫情資訊。2006年1月國內外重要疫情。摘自 http://www.cdc.gov.tw/file/38733_7101157407950116 國內外重要疫情.pdf

12.Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al: Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005; 352:333-40.

13.Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, et al: Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA* 1999;281:908-13.

14.Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al: Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1655-63.

15. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al: The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995; 333:889-93.
16. Govaert TM, Dinant GJ, Aretz K, et al: Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 1993;307:988-90.
17. Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, et al: Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly. A randomized, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990;264:1139-41.
18. Nichol KL, Margolis KL, Lind A, et al: Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults. A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1996;156:1546-50.
19. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, et al: Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004;364:759-65.
20. Guan Y, Chen H: Resistance to anti-influenza agents. *Lancet* 2005;366:1139-40.
21. Belshe RB, Smith MH, Hall CB, et al: Genetic basis of resistance to rimantadine emerging during treatment of influenza virus infection. *J Virol* 1988;62:1508-12.
22. de John MD, Tran TT, Truong HK, et al: Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005; 353:2667-72.