

感染人類的禽流感 (H5N1, H7N9 及 H10N8)：過去與現在

許玉龍¹ 黃高彬^{1,2}

中國醫藥大學附設醫院 ¹兒童醫院感染科 ²感染管制小組

1997 年，人類對禽流感既是陌生又是恐懼，爾後每年擔心的便是禽流感何時又會出現，根據多年來的觀察，禽流感病毒感染人類已經不是會不會出現的問題，而是會不會又有新興的禽流感病毒株產生，進而造成人類生命健康的威脅。目前對於禽流感病毒感染人類，能使用的武器無論是使用疫苗來預防或是抗病毒的藥物治療，皆有相當不足的地方。比較重要的是當病人併發嚴重肺炎或急性呼吸窘迫症候群時的加護病房照顧及隔離措施的落實，避免散播，這也是未來醫界努力的方向。所以，面對日新月異的禽流感病毒的威脅，便必須在感染管制措施多加著墨，包括禽鳥疫情監控、人類疫情監控、加強邊境檢疫措施、適當的感染管制措施、衛教民眾養成良好衛生習慣等，才能使禽流感病毒的衝擊減至最低。
(感控雜誌 2015:25:69-76)

關鍵詞： 禽流感、人類感染

緒言

時序進入冬令，就如同進補，對國人而言，是這季節的例行公事，流感也在同時蓄勢待發。也如同麻油雞跟薑母鴨常扮演著進補的主角，禽鳥類對流感病毒的散布，有可能感染人類的威脅，也不容小覷。

本文內容將聚焦於目前對人類造

成感染的禽流感病毒如 H5N1、H7N9 及 H10N8 等，作一回顧及整理。

禽流感病毒

禽流感，顧名思義，即是禽類的流感，由流感病毒所造成的感染。流感病毒隸屬於正黏液病毒科 (*Orthomyxoviridae*)，在電子顯微鏡下

民國 103 年 12 月 1 日受理
民國 104 年 2 月 6 日接受刊載

通訊作者：黃高彬
通訊地址：台中市北區育德路2號
連絡電話：(04) 22052121 轉 1930

DOI: 10.6526/ICJ.2015.203

中華民國 104 年 4 月第二十五卷二期

呈球狀，其直徑約為 100 奈米，為一種單股 RNA 病毒，其單股 RNA 內含有八個遺傳基因節段。並根據核蛋白 (nucleoprotein) 的差異，可將流感病毒區分為 A、B、C 三型。病毒外套上附著兩個重要的抗原，分別為：血球凝集素 (hemagglutinin, HA) 及神經胺酸酵素 (neuraminidase, NA)。血球凝集素是使病毒能夠黏附在呼吸道黏膜上皮細胞受器 (receptor) 上，也是誘導宿主體內產生中和抗體的主要抗原；而神經胺酸酵素主要作用是幫助病毒顆粒由細胞內釋放出來。一般而言，A 型流感病毒在自然界的宿主較為廣泛，包含有人類、哺乳動物 (如豬、馬)、還有禽鳥類。且可經由本身病毒基因的點突變，造成 HA 或 NA 這兩個抗原小部分的改變，稱為抗原微變 (antigenic drift)；或者是有不同來源的病毒株同時感染同一宿主時，病毒於複製過程就可能產生基因段互換及重新排列組合 (reassortment)，導致 HA 或 NA 抗原的大幅改變，稱為抗原移型 (antigenic shift)，以這二種方式來產生新型的流感病毒。一般而言，抗原微變所產生的變異較小，所引發的流行規模也較小，但抗原移型所造成的變異較大，常形成全新的流感病毒，進而造成跨物種全球性的大流行 [1]。

而今天所要討論的禽流感病毒 (avian influenza virus) 便屬於 A 型流感病毒。禽流感依病毒的病原性可分

為高病原性及低病原性。世界動物衛生組織 (OIE) 所規範高病原性禽流感 (high pathogenicity avian influenza, HPAI) 定義為將病毒接種 8 隻 4~8 週齡雞，若死亡 6 隻 (75%) 以上者為高病原性毒株。若非，則稱為低病原性禽流感 (low pathogenicity avian influenza, LPAI)。

歷史回顧

歷史上第一次描述禽流感，可追溯到 1878 年，由 Perroncito 在義大利北部發現有家禽高死亡率的傳染病，當時被稱為「雞瘟」。從此之後，禽流感病毒在禽鳥類造成的大流行在文獻上便不少見 [2]。然而，禽流感造成人類的感染則是到 1996 年才首次被發表出來。該病例是一位英國成年男性，在清洗鴨舍時眼睛飛進一片稻草屑，而後造成結膜炎，最終證實造成結膜炎的兇手是禽流感病毒 H7N7。人類史上第一次紀載因得到禽流感病毒而致死的案例，則發生在 1997 年的香港，當時發現禽流感病毒 H5N1 可跨越物種從家禽傳染給人類，造成呼吸道的疾患。在這次的疫情，共有 18 位病患住院，其中有六位死亡 [3]。

2013 年 3 月，中國大陸公布世界首次人類感染 H7N9 禽流感的案例，三位分別居住在上海及安徽的成人，發生呼吸道感染，進而快速進展至嚴重肺炎、呼吸衰竭、急性呼吸

窘迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)，之後死亡[4]。

大陸江西省在 2013 年 11 月也出現了全球首例人類感染 H10N8 禽流感致死病例。根據台灣疾病管制署的報導，該病例為一名 73 歲女性，有高血壓、糖尿病和重症肌無力等病史，且曾進行胸腺摘除術，免疫功能低下，有明確活禽市場接觸史，臨床診斷為重症肺炎，僅歷經九天時間便死亡。全球歷年來人類感染禽流感的大事記如圖一所示。

由以上論述，可見禽流感病毒對於人類的威脅與日俱增，且其病毒型別也日新月異，台灣在 2015 年一月，於南部鴨鵝場陸續傳出水禽感染 H5N2、H5N8 新型禽流感疫情，H5N2 及 H5N8 病毒皆有「高病原性」及「低病原性」兩種，主要於禽鳥間傳播。根據農委會所偵測到的 H5N2 與 H5N8 禽流感病毒，為國內首見的新病毒株，其 HA 切割點之序列資訊有 96% 以上近似南韓在 2014 年 1 月於野鳥、肉鴨及種鴨所發現 3 株病毒株，均為高致病原病毒；其後 4 月於日本爆發流行，之後陸續於中國、德國、荷蘭、英國、義大利、俄國及美國陸續發生家禽疫情或出現該病毒蹤跡。世界衛生組織推測候鳥可能扮演著將病毒自亞洲傳到歐洲的媒介，並預期未來可能有更多國家發生禽類感染禽流感疫情[5]。所幸全球尚未傳出人類感染案例，但由於禽場與防疫人員相較其他人士有較大機率

暴露於大量的新型禽流感病毒中，因此需密切監測禽場與防疫人員健康，以便提早發現是否新型禽流感病毒有越界感染人類的跡象。

流行病學

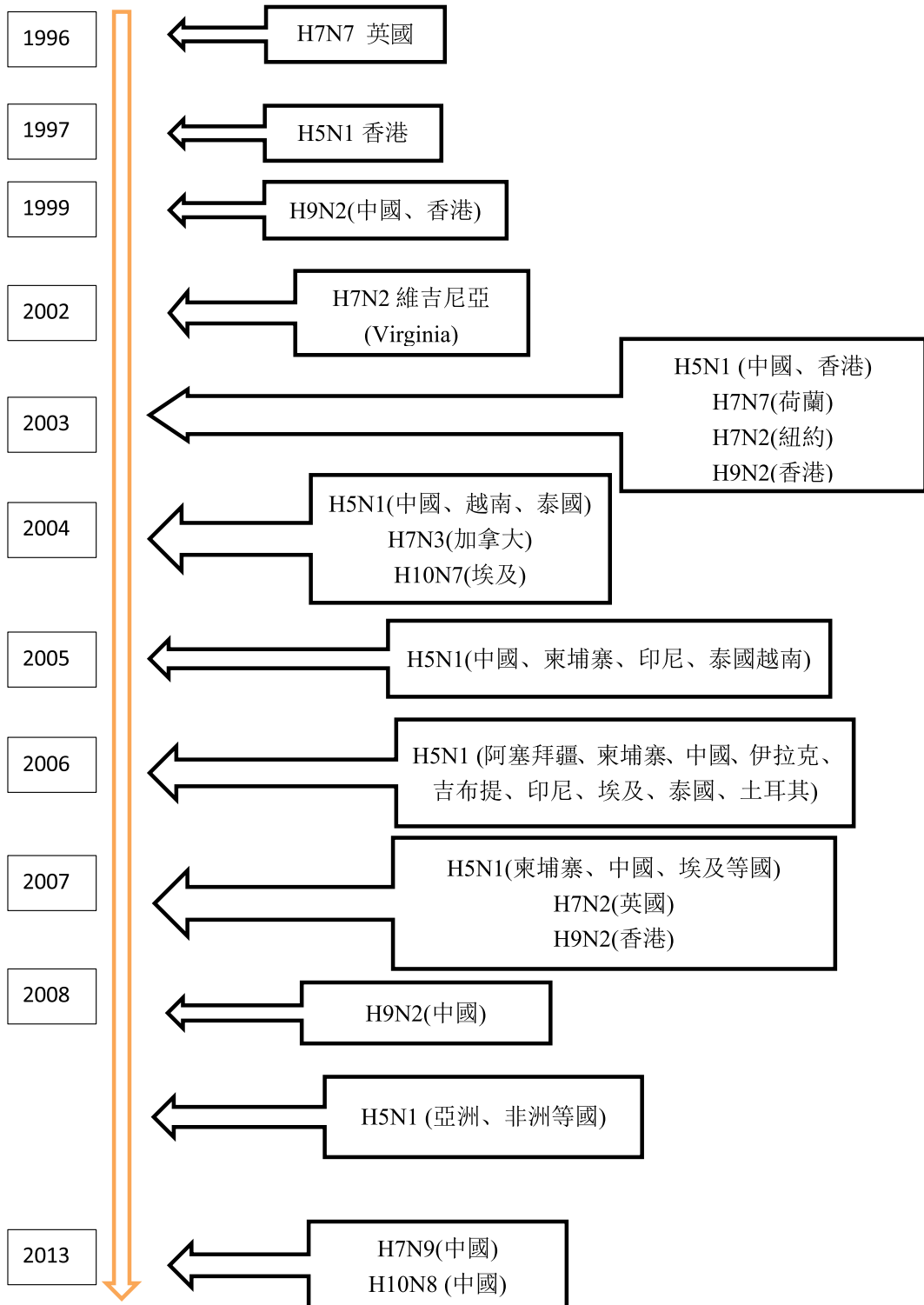
就感染年齡層而言，H5N1 多為幼童及年輕人，而 H7N9 及 H10N8 多為老年人[6-8]。H5N1 多感染男性 (69%)，H7N9 (57%) 及 H10N8 (66.7%) 病人以女性居多。不論是 H5N1、H7N9 或 H10N8 感染的病人多有禽鳥接觸史 (55.9~83%)，特別是至家禽市場採買。H5N1 及 H7N9 皆有發現有限性人傳人的案例，H10N8 目前則無。就致死率而言，H10N8 為 66.7% (2/3)、H5N1 約為 59%、H7N9 約為 39% (表一) [9]。

臨床表現

發燒及咳嗽為常見人類感染禽流感的表徵。但流鼻水及喉嚨痛在感染 H5N1 的病患中相較於其他兩者較常被提及。呼吸困難 (dyspnea)、嚴重肺炎、急性呼吸窘迫症候群也是常見的表現，分別是 H5N1 (85%)、H7N9 (62%)、H10N8 (66.7%, 2/3) [8,9]。但腸胃道症狀多出現於 H5N1 患者上。

實驗數據

在 H5N1 及 H7N9 的患者



圖一 人類感染禽流感年表
(修改自參考文獻17. Pathogens and global health. 2013 Jul;107(5):217-23.)

表一 H5N1、H7N9、H10N8相關流行病學

	H5N1	H7N9	H10N8
最後資料收集日	2014.05.05	2014.04.05	2014.01.30
人類感染首例時間	1997	2013	2013
全球病例數	650	407	3
全球死亡人數	386	158	2
死亡率(%)	59	39	67
近三年病例數分布			
2014	1	257	2
2013	39	150	1
2012	32	0	0
病患年齡(歲,中位數)	14	61	73
年齡範圍	3~88	1~58	55~75
性別(女,%)	31	57	67
禽鳥暴露史(%)	55.9	83	67

修改自參考文獻 8. Chinese medical journal. 2014;127(18):3238-42. 及 9. Current infectious disease reports. 2015 Jan;17(1):456.

身上，實驗數據常以白血球減少 (leukopenia)、血小板低下 (thrombocytopenia) 及丙胺酸轉胺酶上升 (raised alanine transaminase) 為最主要的三種表現。丙胺酸轉胺酶上升則較常發生在 H7N9 的患者。但出人意外的是，目前三例 H10N8 患者，都沒出現白血球減少及血小板降低，丙胺酸轉胺酶上升則發生在其中兩例上。

治 療

目前，抗流感病毒藥物主要有兩大類，一類為 M2 protein 抑制劑，另一類為 neuraminidase 抑制劑。M2 protein 抑制劑，包括 amantadine 與

rimantadin，主要作用是阻斷病毒外膜上由 M2 protein 組成的離子通道 (ion channel)。由於禽流感病毒已對 M2 protein 抑制劑產生抗藥性，此類藥物已非治療的主流。neuraminidase 抑制劑，包括 oseltamivir、zanamivir 及 peramivir。作用的機轉為透過抑制 neuraminidase，阻止流感病毒自宿主細胞中釋出，來避免其他健康細胞受感染。在過往經驗發現，oseltamivir 可使感染 H5N1 的致死率下降至 49% [10]。也發現 H7N9 的患者，在投與 oseltamivir 後，平均六天，血液中病毒 PCR 檢測呈現陰性反應[11]。在實驗室的分析中，發現 H10N8 對於 oseltamivir and zanamivir 具有感受性[12]。因此，neuraminidase 抑制劑

仍是治療人類禽流感的主要武器。值得注意的是，在 2005 年時已出現 H5N1 抗藥性病毒株，其發生 H274Y 突變，並對 neuraminidase 抑制劑產生抗藥性[13]，近來的報導也發現 H7N9 及 H10N8 出現 R292K 的變異時，也會對 neuraminidase 抑制劑失去敏感性[14,15]。

感染預防及控制

疫苗永遠是預防傳染性疾病流行最好的方法，可惜的是除了 H5N1 有三種已上市不活化裂解病毒體的疫苗 (split virion, inactivated vaccine) 外，H7N9 及 H10N8 的疫苗仍在努力中。因而，面臨這高死亡率的疾病，等於沒有利器來防禦，所以感染控制的措施便顯得非常重要。

目前，H5N1 的病例在亞洲、非洲、大洋洲、歐洲等地仍不定時被發現，其中，以印尼、埃及及越南通報至 WHO 的病例數最多[16]。而 H7N9 及 H10N8 的病例仍集中在中國大陸，而 H7N9 目前在其他地區，如香港、馬來西亞、台灣的病例，皆是從中國大陸移入。因此，若要旅遊至上述疫區，要避免接觸禽鳥及其排泄物、若有食用禽類、蛋類或相關製品，一定要完全煮熟、養成良好衛生習慣 (如多洗手、良好咳嗽禮節)，若不幸出現類流感症狀，務必就醫尋求協助，並告知旅遊史。而邊境檢疫措施也相當重要，以防堵疫情自國外傳

入，對於從疫區入境有發燒等相關症狀旅客，應協助就醫治療，並進行適當的檢驗及隔離措施。也應加強衛教疫區入境的旅客，若入境後出現身體不適也須儘快就醫。

禽流感最主要會在禽鳥類傳播及感染，因此，對於禽鳥類疫情的控管是最重要，不僅需要對飼養的家禽做定期的監控外，最重要的是對候鳥的監控，因為候鳥的牽徙，常造成禽流感病毒跨越區域的傳播，甚至造成停留地區養殖家禽的大規模感染。而從 H7N9 的經驗中，發現關閉活禽傳統市場，可下降 H7N9 的感染達 99% [7]，這也提供在禽流感疫情爆發時一個可行的感控作為。

參考文獻

1. 謝育嘉, 劉定萍, 黃立民: 流感與疫苗-季節性流感與疫苗。感染與疫苗: 行政院衛生署疾病管制局 2013:180-191。
2. Lupiani B, Reddy SM: The history of avian influenza. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2009;32:311-23.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Avian influenza A virus infections of humans. Available: <http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/avian-flu-humans.htm>
4. Gao R, Cao B, Hu Y, et al: Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med* 2013;368:1888-97.
5. 行政院衛生福利部疾病管制署 (2015, Jan 11): 國內禽場傳出 H5N2、H5N8 禽流感雖屬新型病毒，仍未有禽傳人案例。摘自 <https://www.cdc.gov.tw/info.aspx?treeid=45DA8E73A81D495D&nowtreeid=1BD193ED6DABAE6&tid=EE491D1E469EC321>
6. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al: Clinical features and rapid viral diagnosis of human

- disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998;351:467-71.
7. Li Q, Zhou L, Zhou M, et al: Epidemiology of human infections with avian influenza A (H7N9) virus in China. *N Engl J Med* 2014;370:520-32.
 8. Zhang W, Wan J, Qian K, et al: Clinical characteristics of human infection with a novel avian-origin influenza A (H10N8) virus. *Chin Med J* 2014;127:3238-42.
 9. Lazarus R, Lim PL: Avian influenza: recent epidemiology, travel-related risk, and management. *Curr Infect Dis Rep* 2015;17:456.
 10. Govorkova EA, Ilyushina NA, Boltz DA, et al: Efficacy of oseltamivir therapy in ferrets inoculated with different clades of H5N1 influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1414-24.
 11. Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al: Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *N Engl J Med* 2013;368:2277-85.
 12. Chen H, Yuan H, Gao R, et al: Clinical and epidemiological characteristics of a fatal case of avian influenza A H10N8 virus infection: a descriptive study. *Lancet* 2014;383:714-21.
 13. de Jong MD, Tran TT, Truong HK, et al: Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005;353:2667-72.
 14. Sleeman K, Guo Z, Barnes J, et al: R292K substitution and drug susceptibility of influenza A (H7N9) viruses. *Emerging Infect Dis* 2013;19:1521-4.
 15. Qi W, Zhou X, Shi W, et al: Genesis of the novel human-infecting influenza A (H10N8) virus and potential genetic diversity of the virus in poultry, China. *Euro surveil*: 2014:19.
 16. WHO: Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A (H5N1) reported to WHO, 2003-2015. Available: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_2015_0106CumulativeNumberH5N1cases.pdf?ua=1
 17. Poovorawan Y, Pyungporn S, Prachayangprecha S, et al: Global alert to avian influenza virus infection: from H5N1 to H7N9. *Pathog Glob Health* 2013;107:217-23.

Human Avian Influenza: Past and Present (H5N1, H7N9, and H10N8)

Yu-Lung Hsu¹, Kao-Pin Hwang^{1,2}

¹Departments of Pediatric Infectious Diseases and ²Infection Control Team,
Children's Hospital, China Medical University Hospital, China Medical University, Taichung, Taiwan

In 1878, avian influenza was first described as a fowl plague in Italy, indicating a contagious disease in poultry associated with high mortality rates. The first human case infected by a low pathogenic avian influenza virus (H7N7) resulting in conjunctivitis was reported in the United Kingdom in 1996. Transmission of H5N1, a highly pathogenic avian influenza A virus, from poultry to humans was confirmed, causing respiratory illness and mortality. Subsequently, there have been several outbreaks in humans infected with avian influenza viruses. The two avian influenza viruses to most recently break the species barrier into humans are H7N9 and H10N8. The fatality rates associated with three viral infections in humans are high (H5N1, 59%; H7N9, 39%; and H10N8, 66.7%). Vaccination is the best preventive method against avian influenza infection. However, licensed vaccines only exist globally for H5N1; there are no licensed vaccines for H7N9 or H10N8. Neuraminidase inhibitors, such as oseltamivir, zanamivir, and peramivir, remain the primary treatment for humans infected with avian influenza. Unfortunately, resistance to neuraminidase inhibitors has been reported. Therefore, prevention and control of infection is the most important strategy to reduce damage from avian influenza infection.

Key words: Avian influenza, human infection