

人類 H5N1 流感的新方向

徐鳳謙¹ 林伯昌¹ 王任賢²

中國醫藥大學附設醫院¹內科²感染科

人類 H5N1 流感原來主要是禽鳥類流行的傳染病，高病原性的禽流感病毒已經可以直接傳染給人類，造成嚴重的疾病或快速死亡，而引起全球的恐慌。亞洲國家相繼有疫情發生，台灣目前仍非疫區，仍未證實有人傳人，但我們仍要警覺“禽流感已經不是會不會來的問題，而是什麼時候來的問題”。世界衛生組織更指出：若爆發禽流感疫情，全球預估可能有 1.5 億人死亡。雖然抗藥性病毒株日趨增多，目前仍以神經胺酸酉每抑制劑治療為主流；並且幾十種疫苗正在研發中。落實疫區的治療並解決藥物的及時送達，是目前最適當的預防方法。

禽流感簡介

自西元二十世紀以來流行性感冒有 3 次大流行：第一次是在 1918 年，流感大流行引起美國至少 50 萬人和全世界多達 4 千萬人死亡；第二次是在 1957 年，大流行引起美國至少 7 萬人和全世界 100-200 萬人死亡，最後一次則是在 1968 年，大流行引起美國 3 萬 4 千人和全世界 70 萬人的死亡。

病毒的構造很簡單，只由去氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)的遺傳物質外加上蛋白質外套所組成。病毒自己不能單獨成長或繁衍後代，病毒必須先進入活的細胞，利用活細胞作工廠，才能夠產生更多的病毒後代。因為它的表層蛋白質的獨特結構，一種病毒只能夠感染某些特定種類的生物。流行感冒病毒是一種 RNA 的粘液病毒(myxovirus)，在電子顯微鏡下呈球狀，直徑大約為 100 nm。其基因訊息儲存於核糖核酸，能夠製造三類用來複製自己的蛋白質。這三類用來複製病毒的蛋白質包括包膜的血凝素(hemagglutinin, H)、神經胺酸酉每(neuraminidase, N)和 M2 蛋白。各類型的流行性感冒病毒就是根據它不同型的 H 和 N 來初步辨認。到目前為止，引起人類疾病流行的病毒株，只發現三種 H 抗原(H1,H2,H3)與二種 N 抗原(N1,N2)，並以此進一步分為各種亞型；人、豬、鳥都是流行性感冒病毒的寄主。A 型流感病毒有 16 種 H 抗原與 9 種 N 抗原，H5 和 H7 在家禽中是低病原性的，經過循環地傳播突變成高病原性。

在 1997 年 5 月 9 日，香港發生 3 歲小男孩有發燒、喉嚨痛和咳嗽等病徵，後來因病情惡化於 5 月 15 日入院，5 月 21 日死於肺炎所導致的呼吸衰竭。事後於美國疾病管制中心(Centers for Disease Control and Prevention; CDC)、荷蘭鹿特丹的國立流感研究中心和英國倫敦的國立藥物研究機構完成化驗，都一起證實該男童是受 A 型病毒(H5N1)感染。禽流感影響人類是從 1997 年香港的家禽流行性感冒病毒同時感染人類及鳥類開始，那次香港發生感染人的 H5N1 亞型病毒原本只會感染禽類。這個新型態的流行性感冒病毒應該只在鳥禽類身上流傳，現在卻在人類身上發現感染的病例[1]。

禽流感通常只感染鳥類，並具高度物種特異性的，很少跨過物種障礙而感染給人。在畜養的家禽裡，禽流感病毒引起的疾病主要有兩種形式(依病原性高低來區分)。所謂低病原性疾病指的是引起輕微(如羽毛變皺，生蛋數減少)或者是根本察覺不到的症狀。高病原性的疾病是較戲劇性的，它可以引起多重器官疾病，

迅速在家禽中傳播造成幾乎百分之百的死亡率，且通常在 48 個小時之內發生。H5N1 病毒因它會不定時發生基因突變，衍生新品種，導致原來僅感染禽類的流感病毒，變得可以影響人類。由於這些突變的流感病毒對人類是全新的病毒，大多數人對這種病毒沒有抗體，因此容易導致嚴重病症。

H5N1 流感現況

從 2003 年 12 月中旬至 2004 年 2 月初，H5N1 病毒在 8 個亞洲國家爆發，造成家禽的感染，按報告列舉被報告的國家有：韓國、越南、日本、泰國、高棉、寮國、印尼和中國。大多數國家以前從未經歷過高病原性禽流感的爆發。

在 2004 年 8 月初，馬來西亞第一次爆發家禽的 H5N1 感染，成為第 9 個受影響的亞洲國家。俄羅斯在 2005 年 7 月下旬報告第一例 H5N1 家禽感染，隨後 8 月初，哈薩克的臨近地區也有報告案例。在此同時，蒙古報告死亡的候鳥裡分離出 H5N1。在 2005 年 10 月，在土耳其和羅馬尼亞的家禽也確認有 H5N1。2005 年 7 月至 2006 年 6 月於中國南部 6 省(福建、廣東、廣西、雲南、貴州、湖南)採檢的 53,220 件家禽樣本中，H5N1 占了 1,294 件，其中新變種的福建型病毒基因大幅增加，占 95%(2005 年底占 53%)，逐漸替代原來的病毒類型，並對疫苗出現抗藥性。其它地方死亡的野鳥和候鳥則正在調查中。

2006 年 12 月初南韓全羅北道金堤市 1 個養殖場，有 1 千多隻鵝鴨病死，當局化驗後，證實是 H5N1 禽流感病毒。相距不遠的益山市，也發生 H5N1 禽流感疫情。因此，當局撲殺 77 萬隻活雞，阻遏病毒擴散[2]。鄰近的日本和馬來西亞已經宣佈他們的家禽爆發已獲得控制，並且沒有新個案發現。但全球其他地區，仍繼續出現不同程度的疫情。

依據世界衛生組織 2007 年 2 月 19 日的公布資料顯示，感染人類 H5N1 流感確定病例數累計達 274 例，其中 167 例死亡，病例集中在印尼、越南、泰國、中國四個國家[3]。

人類之可能感染途徑？

直接與感染的家禽或者和被牠們的糞便污染表面的物體接觸，被認為是人類感染的主要途徑。受感染的家禽在他們的糞便裡會釋放大量的病毒，因此直接接觸排泄物或是接觸到被病毒污染的環境都可能因此感染人禽流感。在亞洲很多家庭依靠畜養家禽作為主要經濟收入，同時也是食物來源之一，人們會出售或者屠殺那些在群體裡看起來是有病的家禽。最有可能的接觸是在宰殺、脫毛、剝肉、以及烹飪家禽當中的過程[4]。

H5N1 流感流行之條件？

當以下 3 種條件都被滿足時，大流行就會開始：一個新型流感病毒亞型出現；它會感染人，引起重症；並且它容易且持續在人群中傳播。H5N1 病毒充分滿足前兩種條件：它對人類而言是陌生的新病毒(H5N1 病毒從未在人類中廣泛地循環)，並且它已經感染超過 100 人，死亡率高達 50%。造成大流行的必要條件中還有一個，就是必須能有效且持續的經由人傳染給人，H5N1 病毒可能會有這個能力，勢必會對人類生命帶來嚴重威脅。

病毒透過兩個主要機制改變它在人類中的傳染力：第一個是重組，在禽類感染的期間，人和禽流感的病毒交換遺傳物質，而增加人類的易感性。重組會導致全面大流行的發生，且感染的人會在很短的時間內暴增。第二個機制是一個逐漸修飾突變的過程，即此病毒在人類感染之後感染到細胞的能力增加。這個修飾突變的過程在剛開始的表現就是群聚性個案，這些表現或許可以給我們一些時間用來採取防禦。

症狀與治療

通常會感染到人類 H5N1 流感病毒，之前大多是健康的人，通常在感染後平均 3 到 5 天會出現症狀，發生症狀後平均 6 天內會住院。常見的症狀包括：發燒、頭痛、咳嗽、鼻塞、喘或肌肉酸痛等。急性結膜炎或上呼吸道症狀比流行性感冒少見。胸部 X 光的表現可以是瀰漫性、多發性或斑塊狀的浸潤；間質性的表現；實質化併氣管樣等變化。胸部 X 光的異常在症狀發生後第 4 天開始出現，可以持續到第 3 星期。實驗室檢驗可以發現到白血球低下(尤其是淋巴球不足)、血小板低下、T 細胞減少(尤其是 CD4)。嚴重的併發症包括：肺炎、急性呼吸衰竭、多器官衰竭或死亡等。死亡率很高(約 80%)，通常在發病後第 10 天(6 到 30 天)；死亡率最高的是小孩(2004 年泰國報導小於 15 歲死亡率約 89%)；兩側肺部都受到影響的死亡率較高[5]。

已知有兩種神經胺酸酯抑制劑，oseltamivir(商品名為克流感)和 zanamivir(商品名為瑞樂莎)能降低季節性流感引起的疾病嚴重度和縮短病程。神經胺酯抑制劑必須在症狀開始的 48 個小時內給予。對那些感染(H5N1)的病例來說，如果早期給予會改善存活率，但是臨床的數據是有限的。近來發現克流感對人禽流感的治療失敗，最可能是因為產生抗藥性的病毒株(H5274Y)；另外，劑量不夠而沒有完整抑制住病毒、病毒複製力太強、或是延遲性的肺部傷害等，也可能有關[6]。但由於抗藥病毒株傳染力不大，繁殖能力差，而且發生臨床症候少見。即使克流感無效，但也許瑞樂莎仍是有效。並且可以考慮加大劑量、延長治療時間、或是利用替代藥物合併治療。

對許多國家來說，使用神經胺酸酯抑制劑的困難在於：無法克服量產技術以及價格過於昂貴。克流感的生產過程複雜且費時，因此不容易使用其他設備來製造。目前開發廠商已經將生產力增加 4 倍，但若要製造足夠的克流感去治療全世界人口的 20%預估要耗費 10 年的時間。

此外，另一種舊的抗病毒藥物-- M2 抑制劑 amantadine(金剛胺)和 rimantadine(龜剛胺，金剛乙胺)，或許可以用在輔助流感大流行的治療，但因其抗藥性產生迅速，限制了它們的效力。目前已知的人禽流感對這種 M2 抑制劑有抗藥性。

疫苗的地位

由於克流感的治療效果未獲全面證實；而每年施打季節性流感疫苗，也未能完全對全球性禽流感產生保護力；因此，開發有效疫苗接種(特別是 H5N1 病毒)是目前主要目標。

由 Treanor 等人研究的 subvirion influenza A (H5N1)1203 疫苗(H5N1 病毒之分化枝 1A/Vietnam/1203/2004 衍生)是現今人類流感疫苗的新希望[7]。但根據研究結果，其免疫效果仍有待改善。此研究血清抗體滴定濃度以 1：40 為標準，是否代表了病人有抵抗力；而 1203 疫苗使用在其它 H5N1 病毒分化枝；是否仍有效力，仍需多一些證實。其他還有近 30 種實驗性的疫苗、併用佐藥(如鋁製物、MF59)或使用皮下注射等方式，希望

以極少量的抗原製造出有效的疫苗，來增加效力而且同時對抗兩個不同分化株的 H5N1 病毒的研究正在進行[8]。

另一問題，面對人類 H5N1 流感大流行時，疫苗的數量要足夠。因此，發展以極少量的抗原製造出有效的疫苗、利用分子生物或遺傳物質等，來增加疫苗的數量是很重要的。解決疫苗數量後，規畫妥善即時的配送路線也是必要環節，疫苗要能儘快送到所需要的地區，才能產生有效的保護及防止大流行爆發。

預 防

要做到適度的預防，對檢疫隔離區的病人及早診斷，並在 3 星期內預防性投藥，使病人傳染未防護人數 RO 值小於 1.8，以期達到九成以上的預防效果；並至少可提供 3 百萬人次的藥量，使得疫區九成以上的民眾可以得到治療[9]；對於未經防護並有暴露或接觸人禽流感病患之虞者，48 小時內需使用預防性投藥(克流感每日一劑 75mg，至少 7 天)，開始預防治療要持續到最後一次未保護的暴露 7 天後；藥物可以快速送達至疫區；國際間合作並隨時監測疫情。

另外，高暴露性的健康照護人員、親密的家屬，在接觸人禽流感病患後，也需要預防性投藥。並且，需健康自我管理 10 天；當懷疑遭到禽流感病毒感染，需自我隔離一星期。

結 論

流感大流行造成的疾病嚴重度和死亡數量的變化是很大的，無法在病毒出現前預估。由於 H5N1 病毒現在已深植大部分的亞洲地區，更多人類感染案例的風險將會持續增加。每一個病例都提供了病毒增加傳播力的機會，進一步發展成為大流行的病毒株。最近新增的家禽和野鳥暴斃的區域，正好擴大人類感染的機會。我們無法預估下一個大流行的時間點或嚴重性，但是發生的機會只會有增無減。由過去大流行的經驗顯示其發病率是總人口數的 25-35%。在最好的情況下，假定新病毒只引起溫和的症狀，估計將造成全世界 200 萬到 740 萬的人死亡(根據 1957 年大流行的數據)。如果是較毒的病毒(如 1918 年)，將預期會有 4,000 萬人次死亡，當時美國的死亡率約為 2.5%左右[1]。

大流行會使得很多的人們須要醫療的協助或住院治療，這些需求勢必對醫療衛生服務引起非常大的衝擊。而社會各階層因為高比率的感染人數，影響總體社會經濟的運作和服務。因此，世界各國都針對流感大流行，預作許多推估與防範，例如司法的執行、運輸業和通訊業等。

目前人類 H5N1 流感病毒仍屬於侷限性的傳播，維護自身健康，養成良好的衛生習慣；咳嗽、打噴嚏時應遮住口鼻；雙手應避免觸摸眼、口、鼻，以避免增加病毒入侵的機會，儘量避免接觸禽鳥及其排泄物，如有需要接觸則應注意防護，事後要確實清潔雙手；食用禽肉及蛋類應徹底煮熟。自國外流行地區返國後 10 天內，如有發燒和呼吸道症狀且有禽畜接觸史，請戴上口罩，聯絡衛生單位協助儘速就醫，並確實告知醫師旅遊史。注意政府所公佈的疫情等級與防治措施，務必配合相關的隔離與活動限制策略。

參考文獻

1. Centers for Disease Control and Prevention.
Avian Influenza.
<http://www.cdc.gov/flu/avian/>

2. 衛生署疾病管制局：2006年12月11日每日疫情監測報告。
http://www.cdc.gov.tw/file/39063_4275115741.pdf

3. World Health Organization: Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO.
http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/en/index.html

4. World Health Organization: Avian influenza frequently asked questions. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/avian_faqs/en/index.html

5. Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al: Writing committee of the World Health Organization (WHO) consultation on human influenza A/H5: avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005;353:1374-85.

6. 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.

7. Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, et al: Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion Influenza A (H5N1) vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:1343-51.

8. Poland GA: Vaccines against avian influenza- a race against time. *N Engl J Med* 2006;354:1411-3.

9. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S,
et al: Strategies for
containing an
emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature*
2005;437:209-14.