

禽類流行性感冒

王唯堯

童綜合醫院 內科部感染科 台中榮民總醫院 內科部感染科

禽類流行性感冒(avian influenza, bird flu)，常被簡稱為禽流感，顧名思義為發生在鳥類(野生禽類如野雁和海鷗與家禽如雞、鴨、鵝等)的流行性感冒病變。雖然說禽流感最常發生在鳥類。事實上，禽流感病毒還可感染豬、馬、海豹和鯨等動物，引起被感染動物在短時間大量動物出現呼吸道感染的症狀，可在野鳥造成輕微的症狀或無任何症狀(輕微型)，但可以在家禽引起大量和快速的死亡 [(特別是高致病性禽流感-highly pathogenic avian influenza (HPAI))].

禽流感病毒為流行性感冒病毒(influenza virus)的一種，依據表面蛋白質(血凝素 hemagglutinin-HA 和神經氨酸 neuraminic acid-NA) 分型，分 15 種 HA 亞型(H1-H15)(可全部在鳥類發現)和 9 種 NA 亞型(N1-N9)。在 1997 年之前，只有 3 種 HA 亞型(H1, H2 和 H3)和 2 種 NA 亞型(N1 和 N2)在人類族群中廣泛傳佈。流行性感冒病毒屬於 RNA 病毒，為反轉錄病毒(retrovirus)的一種，侵入宿主細胞後利用宿主細胞的酵素系統和核糖核酸，製造病毒 RNA 的前身 DNA (viral proDNA)，在宿主細胞的細胞核內嵌入宿主細胞的 DNA 並合成大量的病毒 RNA，核心蛋白，與外鞘蛋白，再從宿主細胞脫離。其中由於 RNA 病毒合成時容易造成基因序列的改變(基因突變)，又不會如 DNA 有修復有害突變的機制，因此形成基因突變的比率較 DNA 病毒為高，小規模的基因序列改變稱為抗原漂移(antigen drift)，大規模的基因序列改變稱為抗原移動(antigen shift)。根據流行病學與分子生物學的研究，每年都會產生抗原漂移，大約每 10 年造成抗原移動，而大規模的抗原移動就會產生對宿主族群而言是一種全新的病毒，造成感染能力更強，傳播速率更快，更大規模的流行性感冒感染，和更高的罹病率和死亡率。

根據文獻與血清學和微生物學的調查結果，人類族群的大規模流行性感冒流行發生於 1918 至 1919 年的歐洲和美國，史上稱為 "西班牙流感" (Spanish flu)，為 A 型流感病毒(H1N1)感染，為已知感冒引起死亡數目最多的一次流行，美國有 50 多萬人死亡，全世界可能有 2 千萬至 5 千萬人死亡，許多人在感染後頭幾天內死亡，其他人則很快死於併發症，死去的人幾乎一半是年輕、健康成人。接著在 1957 至 1958 年，被稱為 "亞洲流感" (Asian flu)，為 A 型流感病毒(H2N2) 感染，最初在 1957 年 2 月下旬於中國發現，1957 年 6 月傳至美國，在美國大約引起 7 萬人死亡。

在 1968 至 1969 年，被稱為 "香港流感" (Hong Kong flu)，為 A 型流感病毒(H3N2) 感染，最初在 1968 年於香港發現，並在當年稍後傳到美國，在美國大約引起 3 萬 4 千人死亡，而 A 型(H3N2)病毒至現在仍在傳播，對人類族群的影響有高罹病率，高死亡率，社會分裂和龐大經濟損失。世界衛生組織每年根據最近一年在人類族群中流行的流行性感冒病毒株制定流行性感冒疫苗的內容，其中含 A 型(H1N1)，A 型(H3N2)，和 B 流行性感冒病毒，並建議在每年的 9 至 12 月對建議族群如老年人(50 歲以上)，有心肺疾病、免疫功能疾病和醫療人員等接種流行性感冒疫苗。

流行性感冒的特性為飛沫傳染，在短暫的潛伏期後出現發燒、咽喉疼痛、乾咳、極度疲倦、肌肉和關節疼痛等，傳染力高，臨床常見同一家族親密接觸者均受到感染，並在感染後短期出現上述症狀。診斷需要臨床高度懷疑(病史、理學檢查和流行病學資料等)，血清學診斷、免疫螢光染色和呼吸道分泌物的病毒培養等。

禽流感病毒常流行於鳥類，但少見於豬，所有鳥類對禽流感病毒均有感受性，畜養的家禽比野生禽類更易感染禽流感病毒，並造成大規模的疫情。禽流感的疫情最早於1878年於義大利發現，在鳥類出現快速感染與大量死亡的病例(死亡率接近100%)。野鳥(wild birds)為A型(H5N1)病毒的天然宿主。而A型(H5N1)病毒於1961年在南非的鳥(燕鷗)中首次分離[1]，在全球的鳥中傳佈，傳染性很強，特別是雞類的家禽，屬於高致病性的禽流感病毒。在1997年之前並由微生物學確診人類感染禽類流行性感冒病毒的病例。

在1997年發生於香港的A型禽流感病毒(H5N1)傳染雞與人，為首次發現人類感染禽流感病毒，共有18個人住院，其中6人死亡，主管當局3天內共撲殺150萬隻雞以去除病毒源[2]，流行病學[3]與分子生物學調查[3,4]發現病毒主要由鳥傳染至人，極少發現人與人之間的傳染。根據香港大學微生物研究所所長袁國勇對於1997年香港禽流感(H5N1)的研究[3]顯示，感染人員均為接觸染病雞隻的農場人員和家屬，大部分為嬰兒(出生1月至3月)、幼童(1歲至5歲)和年青人(13歲至25歲)(只有1人年齡到達60歲)，感染症狀和臨床表現與人類流行性感冒病毒相似(臨床無法區分)，他也分析香港禽流感病人嚴重病情需要加護照護與呼吸器治療的危險因子，包括出現症狀至住院中間的時間較長，出現下呼吸道感染症狀，出現胃腸道不適症狀，血管週邊白血球數目降低，淋巴球數目降低，肝功能異常，腎功能異常和之後因禽流感病毒感染死亡的病例。他並以分子生物學的方法[對A型流行性感冒病毒(H5N1)的基因(H5)以特異性的聚合酶連鎖反應(RT-PCR)和南方墨點法(Southern Blot hybridization assay)來偵測，發現為同一株病毒引起的疾病。

另外，在1999年發生於香港，2個孩子被確認感染A型禽流感病毒(H9N2)，2個患者均恢復健康；證據顯示家禽為感染源，傳染的主要模式是從鳥到人，但是人之間傳染的可能性無法排除。在1998至99年間，更多人感染H9N2的數個病例在中國大陸被報告。在2003年某一至中國福建省旅行的香港家庭發生禽流感(H5N1)，1人恢復、1人死亡，另一家庭成員在中國死於一種呼吸道疾病，並未作測試。2003年發生於荷蘭，在爆發家禽的禽流感期間，共有86個家禽工作人員與其家庭成員被證實感染A型禽流感病毒(H7N7)，症狀大多集中於眼睛感染，部分出現呼吸道感染症狀，有1名患者死亡(獸醫曾至被禽流感病毒感染的農場出診)。證據顯示部分為人與人之間傳佈[2]。在2003年有一個兒童在香港被證實感染禽流感(H9N2)，兒童住院治療後恢復健康[2]。

最近的禽流感疫情可分家禽動物感染和人類感染兩大部分，先從2003年11月起，陸續於亞洲各國(中國大陸、日本、南韓、越南、柬埔寨、印尼和泰國等)的家禽(雞、鴨和鵝等)養殖場，發生家禽大量生病死亡，病毒培養與免疫學檢查確定感染禽流感的A型(H5N1)禽流感病毒。人類病例為從2004年1月上旬開始，在越南和泰國陸續有實驗室確定診斷的人類禽流感病例發生[5]，截至2004年3月10日止，共造成33個人感染禽流感病毒(越南22人泰國11人)，有22人死亡(越南15人泰國7人)，死亡率高達66%[6]。幾乎所有亞洲各國均發現家禽感染高致病性A型(H5N1)禽流感病毒，包括南韓、日本、越南、泰國、中國、

印尼、寮國和柬埔寨等，台灣家禽發現感染低致病性 A 型禽流感病毒(H5N2)，美國和巴基斯坦出現 A 型禽流感病毒(H7)[7]。

流行病學的調查以發生在越南北部的太平省(Thai Binh Province)家族性感染為例。共有 4 人感染，包括 1 位 31 歲男性(死亡)，3 位女性(包括他的 28 歲新婚妻子，已恢復健康，與他的 2 位 30 歲與 23 歲的妹妹)。家族成員從 2003 年 12 月後期，開始籌備 2004 年 1 月 3 日的婚禮，他與其中一名妹妹於 2004 年 1 月 4 日共同處理鴨體料理食物，他的妻子與他的另一妹妹並無與家禽直接接觸的病史。他的 2 位妹妹曾於他罹病出現症狀後，照護他，而家族其他成員，社區所在人員和照護病人的醫療人員並無人出現症狀。他於 2004 年 1 月 7 日因為嚴重呼吸道疾病住進越南河內醫院，於 2004 年 1 月 12 日死亡，他的兩位妹妹於 2004 年 1 月 10 日因感覺不適，於 1 月 13 日住進醫院，於 1 月 23 日死亡，病人檢體經實驗室檢查確定診斷為禽流感的 A(H5N1)型病毒。推測此家族感染禽流感的可能途徑為與病人直接接觸(未確定)，與感染的家禽接觸，或與受到禽流感病毒污染的環境有過接觸[5,8]。

對從感染家禽與人類所取得的 A 型禽流感病毒(H5N1)遺傳基因定序，發現所有基因源於鳥類，這表示此病毒還未獲得人類流感病毒的基因，若禽流感病毒與人類流感病毒基因重組可能導致人與人之間的傳染。目前推測可能有 H5N1 病毒的不同變異在散佈；來自南韓和越南的病毒樣本的遺傳基因定序顯示這 2 個國家的病毒有微小差異。在對抗病毒藥物的藥物敏感度方面，來自越南的人類禽流感病例的 A(H5N1)型病毒樣本的遺傳基因定序顯示對 amantadine 和 rimantadine 具有抗藥性，其他 2 種抗流行性感冒病毒的藥物(oseltamivir 和 zanamivir)對防止 A(H5N1)型病毒感染仍屬有效[9]。

美國疾病管制局(Center for Disease Control and Prevention; CDC)於 2004 年 2 月 3 日提出對於住院病人建議接受 A 型禽流感(H5N1)檢驗的適應症，包括放射線學檢查證實為肺炎，急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress syndrome)，或其他呼吸道疾病無其他確定診斷者和在症狀出現前 10 天內曾旅行至發生人類和/或家禽 A 型禽流感(H5N1)的國家。另外依個案而定的適應症為確定發燒[體溫大於 38°C(100.4°F)]，並出現一項或一項以上下列的症狀，如咳嗽、喉嚨痛、呼吸困難和在症狀出現前 10 天內曾在 A 型禽流感(H5N1)的國家中與家禽(養殖家禽農場、養殖家禽的家庭或鳥類市場)或者與疑似感染 A 型禽流感(H5N1)的病人接觸[10]。

有關控制禽流感疫情的有效措施，根據 1997 年香港政府處理人類和家禽禽流感的經驗，剔除(殺死)病鳥或與病鳥有過接觸的鳥類，被認為是最關鍵的步驟；對於感染禽流感的病人進行適當治療與隔離；養殖被禽流感病毒感染家禽的農場需執行嚴格的檢疫措施，防止農場間家禽的流通；農場人員，處理受到禽流感病毒感染家禽的人員和獸醫等均需接受人類流行性感冒疫苗注射，以便在流行期時，與人類流行性感冒區別，並防止在流行性感冒流行期間，人類禽流感病毒與家禽的禽流感病毒不會在病人體內作遺傳物質的交換，形成全新流行性感冒的病毒[11]，若能大量快速的感染，根據第一次世界大戰末期人類第一次流行性感冒大流行的經驗，全新病毒可以造成更大的感染率、罹病率和死亡率，這是令全世界的衛生主管機關流行病學家、醫療人員與一般人民恐慌的事情。

世界衛生組織(World Health Organization; WHO)於 2004 年 2 月 20 日提出報告，接獲泰國通報家貓感染 A 型

禽流感病例(H5N1)，仍在接受進一步調查，目前並無任何結論，但是人類與染病的貓隻密切接觸後是否感染已被提出討論，泰國 Kasetsart 大學農業科學系報告 2 隻死亡家貓感染 A 型禽流感(H5N1)，這些家貓為住在一起 15 隻家貓一部分，目前已 14 隻家貓死亡，泰國公共衛生部門密切注意人類與這些貓隻有密切接觸的人的健康狀態。目前家貓感染 A 型禽流感病例 (H5N1)並不認為會增加人類感染的危險或會增加人類感染的群突發的危險程度。目前研究已知少部分的哺乳動物，如豬、海豹、鯨、貂和鼬類可在自然狀況下感染基因全為禽類的流感病毒，其中只有豬可以成為人類與禽類流感病毒共存的帶源者，提供兩種病毒基因交換的機會，形成一種新型流感病毒，可以感染人類，專家認為 1957 年和 1968 年流行性感冒全球大流行與豬有關。目前為止，並不認為家貓可以在自然界感染流感病毒，只能在實驗室感染，而感染的家貓並不會出現典型的流行性感冒症狀如發燒，流鼻水、咳嗽或打噴嚏，這可能代表感染禽流感病毒(H5N1)家貓並不會攜帶或傳播大量病毒，剛好相反的是，H5N1 病毒可以在鳥類的腸道和呼吸道繁殖，可以在鳥類的糞便中被大量釋放於環境中，這可以造成人類接觸病毒並感染的最重要的危險因子[12]。

禽流感病毒(包括目前流行的 H5N1 病毒株)，缺乏有效的受體，將病毒傳遞至哺乳類動物；目前的少數人類病例顯示，H5N1 病毒株傳播至哺乳類動物，如貓和人等，是種罕見的事件，由於流感病毒的高度不穩定性與行為模式的不確定性，對不同哺乳類動物疑似病例採取監控措施目前仍為高度警戒狀態，並建議持續下去，由獸醫通報主管機關為重要有效措施之一，WHO 與 FAO (世界糧食與農業組織)和 OIE(世界動物衛生組織)持續追蹤對人類與禽類流感病例的演進狀態[12]。

世界人口的逐年增加，加上持續的工業化，人類族群與野生動植物和其上附著的微生物如細菌和病毒接觸的機會大為增加，2003 年春天與夏天造成的嚴重急性呼吸道症候群(severe acute respiratory syndrome; SARS)的慘痛教訓讓吾人仍記憶猶新，雖然分子生物學和網際網路的快速發展讓人類在最短的時間內分離出致病病原，但是仍造成全球包括台灣數千名病人感染，其中有數百名病患的死亡。2004 年再浮現禽類流行性感冒感染的病例，提醒吾人除了持續接受新知與研究方法外，完全遵行相關感染控制規定包括檢疫與隔離與教育醫療人員和一般民眾新興和浮現感染性疾病是為目前社會與醫療機構的非常重要的問題。

參考文獻

1. Basic Information About Avian Influenza (Bird Flu), CDC, January 29,2004. <http://www.cdc.gov/flu/avian/facts.htm>
2. Announcement, CDC, January 15, 2004. <http://www.cdc.gov/flu/avian>
3. 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.
4. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, et al: Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. Lancet 1998;351:1292.
5. Avian influenza A (H5N1) - update 15: Additional confirmed human case in Thailand; China announces suspected spread of infection in poultry; investigation of possible human-to-human transmission. WHO, February 2, 2004. http://www.who.int/csr/don/2004_02_02/en/
6. Confirmed Human Cases of Avian Influenza A (H5N1), WHO, March 10,2004. http://www.who.int/csr/don/2004_03_10/en/
7. Announcement, OIE (World Organisation for Animal Health), February 23,2004. <http://www.oie.org/>

8. Avian influenza A(H5N1)-update 14: Two additional human cases of H5N1 infection laboratory confirmed in Viet Nam, Investigation of a family cluster. WHO, February 1,2004. http://www.who.int/csr/don/2004_02_01/en/
9. Announcement, CDC, January 31,2004. <http://www.cdc.gov/flu/avian>
10. Update on Influenza A (H5N1) and SARS: Interim Recommendations for Enhanced U.S. Surveillance, Testing, and Infection Control. CDC, February 3,2004. <http://www.cdc.gov/flu/han020302.htm>
11. Announcement, CDC, January 30,2004. <http://www.cdc.gov/flu/avian>
12. Avian influenza A (H5N1)-update 28: Reports of infection in domestic cats (Thailand), Situation (human) in Thailand, Situation (poultry) in Japan and China. WHO. February 20,2004. http://www.who.int/csr/don/2004_02_20/en/