

某醫院院民 A 型流感群聚感染投予 oseltamivir 的經驗

曾淑慧¹ 陳春妃¹ 陳素琴¹ 劉曉芸¹
李雅芬² 王貞仁³ 陳燕婉² 蘇娟娟¹

1 衛生署疾病管制局第四分局

2 財團法人天主教聖馬爾定醫院

3 國立成功大學醫事技術學系

流行性感冒(Influenza)是由流行性感冒病毒所引起的。可分為 A 型、B 型 及 C 型三種，其中 A 型病毒所引起的流行性感冒病人的症狀最為嚴重，也會造 成大規模 的流行。2004 年 2 月份於某醫院慢性精神科病房發生群聚發燒的事件，該樓層共 59 名 病患，發燒個案有 22 例，檢驗結果 15 例 PCR 陽性，5 例流感快速診斷試劑陽性。發燒病患都立即依性別分開集中隔離，並全面投以 oseltamivir 藥物。本案為國內截 至目前大規模使用 oseltamivir 之首例。該院給予發燒個案 oseltamivir 治療性用藥 後， 大部分患者於投藥後隔日症狀即獲得緩解，平均發燒天數為 2.2 日。同時，也給予 同樓層未發燒的其他人員預防性用藥，皆未再出現發燒個案。初步評估 oseltamivir 用 於治療性與預防性若在正確的時間內投予，確實可以減低流行性感冒擴大感 染的 機會。(感控雜誌 2004;14:354-60)

關鍵詞：流行性感冒、克流感藥物

前 言

流行性感冒(influenza)是由流行性感冒病毒所引起的，可分為 A 型、B 型、 及 C 型三種，其中 A 型病毒所引起的流行性感冒病人的症狀最為嚴重，也會造成大規模 的流行[1-2]。流行性感冒病毒的外表附有兩種重要抗原：紅血球凝集素(Hemagglutinin; H)與 神經胺酵素(Neuraminidase; N)，為變異發生的主要位置。A 型流 感 病毒可根據此兩種抗原區 分成各種亞型，由人類身上所分離出的病毒株以 H1、H2、H3 為主。

流感病毒主要藉飛沫傳染，當罹患流行性感冒的人咳嗽或打噴嚏時，病毒在空 中傳播並且可能被周圍的任 何人吸入，因此容易在人多的場所(學校、安養院等)發 生群聚性感染，造成大規模的流行。93 年 2 月份於 某醫院慢性精神科病房發生群聚 發燒的事件，經確認為 A 型流感的群聚感染，可藉此分析該年 A 型流感 之臨床表徵， 並窺知其傳染力與個案病程之關聯性。本案也為國內截至目前大規模使用治療流感 藥物 oseltamivir 報告之首例，故藉此初步觀察個案使用此藥物之臨床反應。

由於本案發生於慢性精神科病房，因此個案體溫監測及用藥方式可確實掌控， 除有利於了解 A 型流行性 感冒之臨床症狀與使用 oseltamivir 之效果評估外，並可進 而建立 本土資料庫以提供相關單位擬定防疫政 策之參考。

材料與方法

研究對象

某院慢性精神科病患，自 93 年 1 月 29 日出現 第一名發燒個案起至 2 月 6 日止共累計有 22 名發燒個案(圖一)，該樓層共 住有 59 名病患。該病房工作人員共有 38 人，其中有一名職能治療師有症狀。

發燒個案臨床症狀

22 名發燒個案持續發燒天數最多為 5 日，最少為 1 日，平均發燒日數為 2.2 日。 全部發燒個案於發燒當日之臨床主要症狀半數以上為咳嗽、鼻塞、呼吸道有痰，少 數有流鼻水、喉嚨痛、及肌肉酸痛等(表一)。

病例定義

類流感定義：病患出現發燒(大於等於攝氏 37.5 度)、咳嗽、喉嚨痛、肌肉酸痛 的呼吸道感染，經醫師診斷排除輕微的鼻竇炎、扁桃腺炎、支氣管炎等。 確定病例：病人咽喉拭子中利用 PCR 可測得 A 型流行感冒病毒 RNA，或透過細胞培養可分離出 A 型流行感冒病毒者。

檢體

22 名發燒個案於發病三日內以咽喉拭子採集上呼吸道檢體，其餘 37 名同樓層 但無症狀的病患也以咽喉拭子採取上呼吸道檢體、並採取血清，檢體在 4°C 輸送。

檢驗方法

依照呼吸道病毒檢體檢驗流程[3]，檢驗程序為先以流感快速診斷試劑 (Influ A • B-Quick "SEIKEN")初步篩檢，陽性者即刻進行治療，全部檢體並進行病毒核酸偵 測及病毒分離。流感病毒的分離為將咽喉拭子處理後接種於 Madin-Darby Caine Kidney(MDCK)細胞，於 35°C 培養 7-10 日後觀察細胞病變(C.P.E.)的情形，再以間接免疫螢光法鑑定是 A 型或 B 型 流感病毒。病毒核酸的偵測為利用 real-time PCR 檢測咽喉拭子病毒 RNA 含量。

發燒個案隔離方式

該院為三面圍繞之建築物，二樓精神科慢性病房為一平面空間，分為前、中、 東棟，前、中棟為 2 至 4 人隔間式病房，東棟為病患共同生活作息空間，包括團體治 療、職能治療、用餐等空間。自 93 年 1 月 29 日前棟出現第一名發燒個案，陸續前棟與中棟皆有出現發燒個案 。該院自 2 月 3 日起，一出現發燒個案便進行隔離，女性個案 隔離於前棟左側病房，男性個案隔離於前棟右側病房。

用藥方式

該院給予 oseltamivir 治療性用藥方式為一日兩顆連續服用五日，總用藥量為 10 顆(75mg/顆)。治療性用藥人數合計 31 人(包括病患 30 人，工作人員 1 人)。此外，同樓層其他未發病人員(病患、醫護人員及相關工作人員)也全面授予 預防性用藥。用藥方式為每天一顆連續服用十日，總用藥量為 10 顆(75mg/顆)，預防性用藥人數合計 67 人(包括病患 30 人，工作人員 37 人)。

結 果

檢驗結果

發燒個案有 22 例，檢驗結果 15 例 PCR 陽性，5 例流感快速診斷試劑陽性。

用藥後之效果

該院給予發燒個案 oseltamivir 治療性用藥後，大部分患者於投藥後隔日症狀即 獲得緩解，平均發燒天數為 2.2 日。此外，全面給予同樓層其他人員預防性用藥後，並未出現其他新增個案。

討 論

自 92 年 12 月中旬以來，亞洲地區已有包括日本等國之禽鳥發生 H5N1 型禽流感疫情，台灣也爆發短暫疫情。從 1933 年首度分離出流感病毒至今，首次報告人類 感染 H5N1 新型流感是 1997 年發生在香港，顯示新型流感病毒正逐漸變異並威脅人類生命[4]。此外，依據法國以流感病毒型演化及種種天候因素進行的數理模 式推估，今年流疫情可能較去年升高一倍。因此，為避免人類流感的快速擴散，以及可能 產生新型病毒造成全世界大流行，對於本次醫院內院民發燒聚集事件，相關衛生單 位是全力動員，除全面給予 oseltamivir 用藥，並快速採取隔離防疫措施，以阻斷病 原的擴散。

藉由發燒個案流病曲線圖(圖一)自 1 月 29 日出現第一名發燒個案，陸續出現新增個 案於 2 月 5 日達到高峰，由此可以推測病患於發燒後第二日至第三日可能為高傳染 力時期。直到 2 月 5 日給予治療性 oseltamivir，發燒個案流病曲線便迅速下降，2 月 6 日 發燒個案大多緩解。且 2 月 3 日進行發燒個案隔離措施，至 2 月 6 日後皆無 個案出現。

22 例發燒個案，檢驗結果 15 例 PCR 陽性，5 例流感快速診斷試劑陽性，其中 有一名個案是於採檢後次日才出現發燒症狀，故陽性率與採檢日相關之統計(表二)分 析皆以 21 例符合條件之發燒 個案來分析。14 件 PCR 陽性個案，其中有 4 件為流感快速檢驗陽性，其採檢時間為 發燒第一日及第二日。另外 7 例 PCR 陰 性個案採檢時間為發燒第二日至第十日，個 案多數只有發燒一日。因此，初步推斷 PCR 技術對於發燒第 一日至第五日內的檢體 有較高檢出率(N=14)，此與病人血清中病毒含量有關。而流感快速檢驗試劑的敏感 度，則受限於發燒第一日至第二日所採檢的檢體(N=4)。由兩者的靈敏度可知，流感 快速檢驗試劑只能做 為初步篩檢的參考，須輔以其他檢驗方法及臨床診斷才能作正 確判斷。

過去治療流行性感冒的選擇很有限，絕大多數的病患以症狀療法治療，只能緩 解某些症狀而非作用在病毒 本身，因此無法顯著的縮短患病的時間與減低嚴重度。極少數的病患接受抗病毒藥物之治療(amantadine 或

rimantadine)，它們是 M2 離子通道阻斷劑，只對 A 型流行性感冒有效，此外它們的使用受限於中樞神經與胃腸的副作用，而且容易產生抗藥性[5]。

Oseltamivir 是一種流行性感冒病毒的神經胺酸酉每抑制劑 (neuraminidase inhibitor)，可阻止新形成的病毒從感染細胞釋出，降低流感病毒的散播率，並可使上呼吸道黏膜易於將病毒去活化。這些藥物並不會影響疫苗產生抗體的作用，也較不易產生抗藥性[6]。至於副作用最常見的為噁心和嘔吐，這些現象通常是短暫的，且多發生在服用第一個劑量時，若與食物一起服用，則可減少這些副作用 [7]。此藥在 2000 年 6 月正式引進台灣。

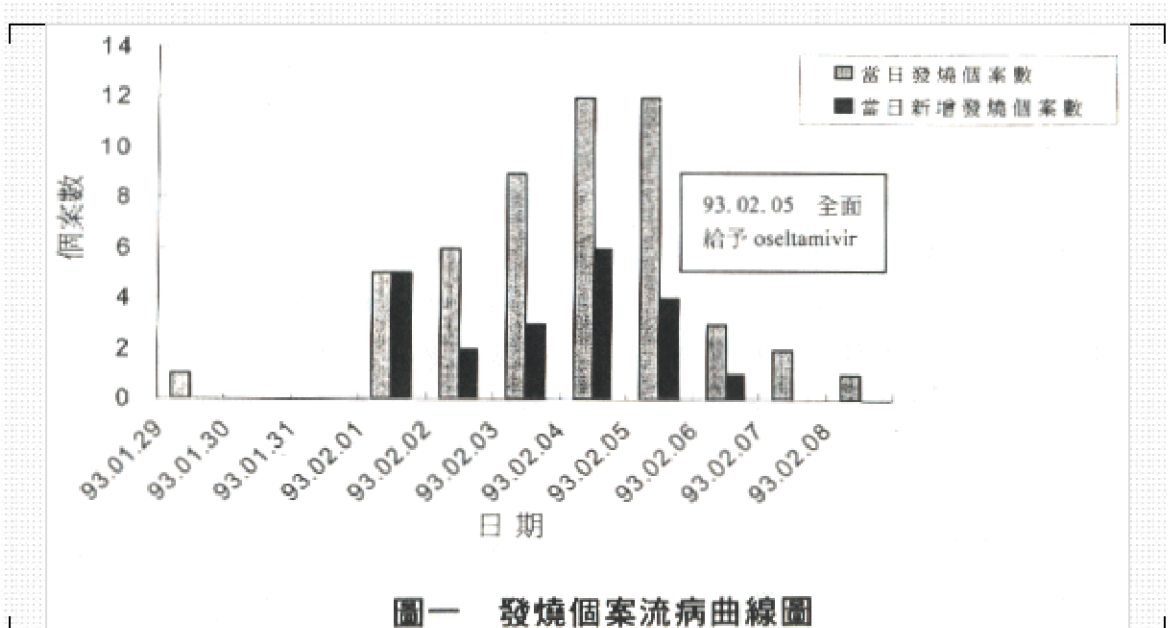
本事件是國內截至目前大規模使用 oseltamivir 之首例，而其治療性用藥之使用結果，有 83% 之發燒個案於投藥隔日獲得緩解與美國 FDA 於給藥後不到兩天的時間可以緩解症狀的報告相符[8]，表示給藥能縮短病毒的排出時間，其發燒症狀的減輕應為自然病程。此外，全面給予同樓層其他人員預防性用藥後，確實未出現其他新增個案。初步評估 oseltamivir 用於治療性與預防性若在正確的時間內投予，確實可以減低流行性感冒擴大感染的機會。

發生在醫院內的聚集感染事件，最重要的控制措施就是迅速隔離病人，加強院內感染管制防護，以遏止疫情在院內擴散。

嘔痛、及肌肉酸痛等(表一)。

表一 22 例發燒個案的臨床症狀

臨床症狀	個案數 (%)
發燒天數	
平均	2.2
一日	7(31.8%)
二日	8(36.4%)
三日	3(13.7%)
四日	3(13.7%)
五日	5(22.7%)
咳嗽	16(72.7%)
鼻塞	15(68.2%)
有痰	13(59.1%)
流鼻水	6(27.3%)
喉嚨痛	2(9.1%)



表二 21例發燒個案檢體的檢驗時間與實驗室檢查的結果

發燒後採檢日	檢體數	PCR 陽性個數 No.(%)	快速抗原鑑定陽性個數 / PCR 陽性個數 (%)
1	4	4(28.6%)	1/4(25%)
2	5	4(28.6%)	3/4(75%)
3	3	2(14.3%)	0/2
4	3	1(7.1%)	0/1
5	4	3(21.4%)	0/3
>5	2	0	---
總計	21	14(66.7%)	4/14(28%)

參考文獻

1. Kao HT, Huang YC, Lin TY: Influenza A virus infection in infants. J Microbiol Immunol Infect 2000;33:105-8.
2. Wang YH, Huang YC, Chang LY, et al: Clinical characteristics of children with influenza A virus infection requiring hospitalization. J Microbiol Immunol Infect 2003;36:111-6.
3. 行政院衛生署疾病管制局：檢驗方法標準操作程序手冊。
4. 行政院衛生署疾病管制局：流感及新型流感面面觀(2004)。
5. Monto AS: The role of antivirals in the control of influenza. Vaccine 2003;21:1796-800.
6. Williamson JC, Pegram PS: Neuraminidase inhibitors in patients with underlying airways disease. Am J Respir Med 2002;1:85-90.
7. Stiver G: The treatment of influenza with antiviral drugs. Can Med Assoc J 2003;168:49-57.
8. FDA TALK PAPER • (1999、10、27) • FDA APPROVES TAMIFLU FOR INFLUENZA • 美國 FDA 網站 • 摘自 <http://www.fda.gov.tw/bbs/topics/answers/ans00982.html>

The Assessment of Oseltamivir Usage in an Influenza A Outbreaks

Shu-Hui Tseng¹, Chun-Fei Chen¹, Su-Chin Chen¹, Hsiao-Yun Liu¹, Yan-Fen Lee², Jen-Ren Wang³, Yan-Wan Chen², Juan-Juan Su¹

¹Southern Branch Center for Disease Control Taiwan; ²St. Martin De Porres Hospital; ³Department of Medical Technology, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan

Influenza is caused by influenza viruses with 3 different types, A, B and C. Influenza A virus is the one that often causes the most serious symptoms in patients and also results in a major epidemic. An outbreak in the psychiatric ward at a Medical Center in southern Taiwan was observed in February, 2004. There were 59 patients on the same floor of the psychiatric ward. Twenty-two of them had fever, 15 were PCR positive for influenza A, and 5 were influenza rapid test positive. Most of the 22 cases had symptoms of cough, nasal construction, and sputum production. Oseltamivir was administered to the patients, and, as prophylaxis, to the other residents and hospital staff. With the drug, fever subsided after 2 days in about 70% of the cases, ranging 1-5 days (average of 2.2 days). There were no additional cases noted after the drug administration. The prompt oseltamivir administering controlled the outbreak with no further cases reported. This article is a report of an outbreak, with the largest number of influenza patients, which was controlled by the use of oseltamivir in Taiwan. (Infect Control J 2004;14:354-60)

Key words: Influenza, oseltamivir