

對克流感產生抗藥之 H5N1 禽流感病毒

編輯部

2005 年 10 月，美國威斯康辛大學的 Le 的研究團隊發表在「自然」雜誌上的一篇短文，是有關於越南一名罹患 H5N1 禽流感的小女孩身上分離出具抗藥性的病毒株。

2005 年 2 月 24 到 27 日，14 歲的越南籍女孩，爲了照顧確定罹患 H5N1 禽流感的哥哥，遵循醫囑，每日服用 75mg 的預防性克流感(Tamiflu)，但仍然被傳染而發病。2 月 28 日之後，改爲每日服用兩次 75mg 克流感的治療劑量，共七日。

2 月 27 日從女孩身上發現的 H5N1 禽流感病毒的 neuraminidase 蛋白(簡稱 NA)在第 274 個位置的氨基酸，證實從 histidine，突變爲 tyrosine，這個位置的突變，已知是流感病毒對克流感產生抗藥性的其中一個原因。

進一步實驗，發現抑制此病毒 neuraminidase 50%的活性所需要的克流感濃度(IC50)爲 90nM，遠超過未產生抗藥性病毒的 0.1-10nM。其實，這群病毒對藥物感受性是多樣化的。再進一步分析，可分爲高抗藥性(IC50>763nM)、輕度抗藥(IC50 7.1-12.5 nM)及無抗藥性(IC50 0.6 nM)三組。高抗藥性者帶有 274 個位置的突變，輕度抗藥者則突變位置在 294。

女孩並未接觸禽鳥，唯一接觸的禽流感患者哥哥，身上分離出的病毒基因序列，與小女孩身上的病毒幾乎完全相同，故這抗藥性病毒可能是從哥哥傳來的病毒，在給予克流感預防時，把對藥物具有感受性的病毒殺死，而發生突變型大量複製的現象。這名女孩最後痊癒出院。

Le 等也做了雪貂模型的動物實驗，發現抗藥的病毒生長得比未抗藥的差；而以克流感治療得病雪貂，感染非抗藥者病毒量會下降，有抗藥者則否；但以 zanamivir(另一種 neur-aminidase 抑制劑)治療，則即使是對克流感高抗藥的病毒所感染者，也有效的減少病毒量。

2006 年一月，發表在新英格蘭雜誌的報告，分析八名越南籍 H5N1 禽流感的臨床資料，發現另外兩名病患帶有 neuraminidase 蛋白在第 274 個位置突變的病毒，最後兩人均死亡。

第一名死亡的病患，13 歲女孩，住院前一日，其母親才剛因 H5N1 禽流感的併發症過世。母親的病毒證實不帶有 neuraminidase 蛋白 274 個位置的突變。女孩接受 75mg，每日兩劑的克流感治療，共七日。開始治療第四日與完成治療後兩日，女孩的咽喉均培養出帶有 274 個位置突變的病毒，且第二次的病毒量高很多。仔細分析，除了大量突變病毒外，仍存在少數未突變的病毒。第二位死亡的 18 歲女性，在完成治療後三日，也發現大量突變病毒及混有少數未突變病毒的現象。第一名女孩，在治療初期還狀況穩定，直到第四天，病情急轉直下，抗藥性病毒的產生與快速增殖，應是死亡的重要因素。第二名病患，在治療期間，病毒量有下降，且在治療完成 2 日後仍只有未突變的病毒在體內，卻在之後病情快速惡化，抗藥病毒發生之快速，實在值得注意。

[譯者評]讀完這兩篇短文，簡單的結論是，禽流感病毒爲了適應人體，會持續不斷的進行突變，直到適合生存的病毒型產生，重要的基因會世代保留。可能是因爲克流感治療禽流感的劑量不足，或其它不明原因，使病毒得以有機會產生突變株，破解藥物，適者生存，在藥物給予的狀況下，抗藥株被篩選出來，大量繁殖，造成藥物治療失敗。雖說 zanamivir 還未有抗藥的報告，但是克流感抗藥的例子，應要深植在每位醫療人員的心中。[長庚兒童醫院 李文珍摘評]

參考文獻

1. Le QM, Kiso M, Someya K, et al: Isolation of drug-resistant H5N1 virus. Nature 2005;437:1108.
2. de Jong MD, Thanh TT, Khanh TT, et al: Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. N Engl J Med 2005; 353:2667-72.