

新興病原 H7N9 感染個案的臨床分析

中國大陸於 2013 年 3 月 31 日起陸續公布人類感染 H7N9 禽流感病毒病例，迄 8 月 11 日共確認 135 例 (44 例死亡)，死亡率約為 30%；國際間很快地注意到此高致死率的新興病原，並協同展開進一步的調查與防疫[1]。根據中國大陸的防疫政策，民眾有發燒併流感症狀，或肺炎，並曾接觸過鳥禽類或到流行地區，還是快速進展之肺炎對一般抗生素無反應者，皆須通報當地疾病管制局，再彙整至中央疾病管制中心。所採樣之呼吸道檢體以同步反轉錄聚合酶連鎖反應 (real-time polymerase chain reaction, RT-PCR) 檢測病毒 RNA，或以培養方法分離病毒，或以血球凝集抑制試驗 (hemagglutination test, HI test) 檢測抗體力價 (titer) 來確診感染與否。目前，感染個案多集中在大陸東岸，包含江蘇、浙江、安徽、河南、上海、北京以及廣東等省市[2]。本研究將確診為 H7N9 感染個案的資料做一回溯性臨床特性之整理分析，以期能在精確快速診斷染病個案之外，也能對此新興病原的致病過程，感染表現，可能的高危險族群，以及後續的治療照護有更多了解。

從疾病爆發至 5 月 10 日止共收集了 111 位確診感染 H7N9 的個案。大多數個案是經由呼吸道檢體以同步反轉錄聚合酶連鎖反應 (RT-PCR) 檢測病毒 RNA 有陽性反應而診斷。有 47 位個案 (42.3%) 年紀超過 65 歲，而男女比例約末是 2:1。超過半數的個案 (61.3%) 同時還有其他的慢性病，以高血壓、糖尿病、冠狀動脈心臟病及慢性阻塞性肺疾病為主。有 66 位個案 (59.5%) 能明確表示曾接觸過鳥禽類。而根據其鳥禽類暴露的病史推測，H7N9 感染的潛伏期大約是 5~10 天。

臨床上以發燒及咳嗽為最明顯的表徵。其次尚有疲累，咳嗽有痰以及呼吸喘等症狀。少部分個案 (13.5%) 亦有腹瀉、嘔吐等類似腸胃炎的症狀表現。在最初的血液檢驗報告中，大多數個案的白血球數是在正常範圍內或只是輕微低下。但有 98 位個案有淋巴球減少 (lymphocytopenia)，且 44 位個案有血小板低下 (thrombocytopenia) 的現象。另外其他異常指數包含肌肝酸 (creatinine) 上升，血清麩胺酸苯醋酸轉胺基酶 (aspartate aminotransferase, AST) 上

升，以及乳酸脫氫酶 (lactic dehydrogenase, LDH) 上升等等。影像學檢查則以胸腔 X 光片出現雙側肺部毛玻璃樣斑塊或實質化為主要表現。

根據統計，只有 10% 個案在開始有症狀後 48 小時內接受抗病毒藥物治療，其餘個案約在症狀開始後 7 天才接受抗病毒藥物治療，且多為住院後 24 小時內給藥。病毒量在抗病毒藥物給予後逐步減少，至一周後幾乎測量不到。除了接受抗病毒藥物治療，有 79 位個案 (71.2%) 還接受抗生素治療，以及 69 位個案 (62.2%) 同時接受類固醇治療。

治療過程中，有 85 位個案 (76.6%) 因病情不穩定入住加護病房照護。其中，以有 79 位個案發生的中度至重度急性呼吸窘迫症候 (acute respiratory distress syndrome) 為最主要併發症。此併發症約發生於發病後 7 天，並有多數個案需人工呼吸器支持，以及 20 位個案需靠葉克膜體外循環機 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 穩定生命現象。根據單變數分析 (univariate analysis)，個案年紀超過 65 歲並有一種以上慢性病者，血中淋巴球低下 (lymphocyte $< 1,000/\text{mm}^3$)，血清麩胺酸苯醋酸轉胺基酶異常 (AST $> 40 \text{ U/L}$)，肌肝酸酶異常 (creatinine kinase, CK $> 200 \text{ U/L}$)，以及發病後三天內仍未接受到抗病毒藥物治療者為此併發症之高危險個案群。然則，在多變數分析 (multivariate analysis) 中，僅感染時有

一種以上慢性病者為高危險個案群。勝算比 (odds ratio) 為 3.42 (95% confidence interval, 1.21 to 9.70; $P = 0.02$)。較少數的併發症為休克，急性腎衰竭，以及橫紋肌溶解等等約在兩成個案發現。

最後，病情進展不可逆以致死亡的平均時間為發病後 14 天。針對死亡的單變數分析，超過 65 歲者、有一種以上慢性病者、有呼吸短促表現者、病程中有出現急性呼吸窘迫症候、休克或急性腎衰竭等併發症者，或發病後五天內未能接受到抗病毒藥物治療者為高危險個案群。至於多變數分析，則只有出現休克此併發症者為死亡之高危險個案群。勝算比為 6.51 (95% CI, 1.09 to 38.92; $P = 0.04$)。

【譯者評】新興傳染病 H7N9 會造成嚴重的肺炎和急性呼吸窘迫症候，並且具有相當高的致死率。H7N9 感染年紀分布類似於一般季節性流感，但卻和以往的 H5N1 以及 H1N1 感染年齡分布不同。後兩者多以年輕族群為主，約介於 25 歲至 30 歲，推測年紀較大者多處於退休狀態，比較有時間到活禽市場接觸到帶病原的鳥禽類而感染。另一推測則是此年齡層 (> 65 歲) 多併有其他慢性疾病，使得他們較易發展成嚴重的疾病。從研究中可知道 H7N9 感染和其他禽流感發病表現類似，感染個案並沒有喉嚨痛及流鼻水等流感常見症狀。而在血液檢查方面和 H5N1 以及

H1N1 相比，同樣皆有淋巴球低下，血小板低下，血清麩胺酸苯醋酸轉胺基酶異常，肌肝酸酶異常，以及嚴重的低血氧等發現[3,4]。另一方面，延遲藥物給予為 H7N9 高致死率之原因。世界衛生組織 (WHO) 建議在 H5N1 及 H1N1 的感染個案應盡快給予抗病毒藥物治療，以期能減少併發症和降低死亡率。

本研究為回溯性的個案分析，受制於部分資料收集不完整以及本研究完成時仍有部分病人未出院，可能低估疾病致死率。但仍在客觀的條件下，詳實的分析了 H7N9 此新興病原致病的臨床表現、併發症和死亡率。同時列出最重要的高危險個案群，並提出治療的建議。當然，未來仍需較

大規模的篩檢調查來建立此疾病的流行病學資料。【台大醫院 沈妮瑾/盛望徽 摘評】

參考文獻

1. 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.
2. Li Q, Zhou L, Zhou M, et al: Preliminary report: epidemiology of the avian influenza A (H7N9) outbreak in China. *N Engl J Med* 2013 24. [Epub ahead of print].
3. Yu H, Gao Z, Feng Z, et al: Clinical characteristics of 26 human cases of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection in China. *PLoS One* 2008;3:e2985.
4. Yang SG, Bin Cao B, Liang RL, et al: Antiviral therapy and outcomes of patients with pneumonia caused by influenza A pandemic (H1N1) virus. *PLoS One* 2012;7:e29652.