

人類間質肺炎病毒感染

許玉龍¹ 黃高彬^{1,2}

中國醫藥大學 兒童醫院 ¹ 感染科
中國醫藥大學附設醫院 ² 感染管制中心

人類間質肺炎病毒 (human metapneumovirus, hMPV)，自 2001 年被發現以來，已對全球造成相當的疾病負擔，尤其是在兒童、老年人和免疫不全族群的感染率和嚴重度相對其他族群高。本文概述了 hMPV 感染的流行病學、臨床表現、檢驗、治療和預防與控制等。hMPV 感染可出現一系列呼吸道症狀，從輕微的上呼吸道感染到嚴重的下呼吸道感染，甚至可以導致住院和死亡。目前對 hMPV 感染尚無特定的治療方法，輕度感染建議症狀治療，至於嚴重病例，則需要提供積極的重症支持治療，可能需要氧氣治療、呼吸支持和機械通氣等。hMPV 感染的診斷具有挑戰性，因為與其他呼吸道病毒感染具有相似的臨床表徵。目前常用的檢驗方式為聚合酶鏈反應 (PCR) 方法、免疫螢光染色法 (IFA) 及酵素免疫測定法 (ELISA)。目前已有一些疫苗開發希望對 hMPV 感染進行預防，然而，這些疫苗仍需進一步研究並評估其安全性和療效。發展有效的疫苗和治療方法，是當前防治的重點。預防措施包括加強個人衛生、勤洗手、減少接觸感染者及避免到人多壅擠、通風不良的場所等來減少 hMPV 感染的風險。通過加強宣傳和教育，提高民眾對 hMPV 的認識和防範意識，也是預防 hMPV 感染的重要措施之一。(**感控雜誌 2023;33:99-106**)

關鍵詞：人類間質肺炎病毒、流行病學、臨床症狀、診斷、治療、預防

前 言

世界衛生組織 (WHO) 於 2023 年

5 月 5 日宣布結束自 2020 年 1 月 30 日所發布新冠病毒感染 (COVID-19) 為「國際關注突發公衛事件」(public

民國 112 年 5 月 6 日受理
民國 112 年 7 月 5 日接受刊載

通訊作者：黃高彬
通訊地址：台中市北區育德路 2 號
通訊電話：04-22052121

DOI: 10.6526/ICJ.202308_33(4).0003

中華民國 112 年 8 月第三十三卷四期

health emergency of international concern, PHEIC), 正式宣告全球降級, 邁入與新冠病毒共存時代, 世界的運作將回復到三年多前的面貌。之前因 COVID-19 防疫措施所被壓抑的其他呼吸道病毒也開始盛行。台灣, 先於 WHO, 於 2023 年 5 月 1 日公告 COVID-19 防疫降級且中央流行疫情指揮中心正式解編, 也如同國際趨勢, 其他非新冠病毒 (SARS-CoV-2) 的呼吸道病毒感染也開始出現一波流行。根據台灣 CDC 傳染病統計資料於 2023 年 20 週的統計全國每週呼吸道病毒分離情形發現, 株數最多的為流感病毒 (Influenza virus), 其次依序為新冠病毒 (SARS-CoV-2 virus)、腺病毒 (Adenovirus)、副流感病毒 (Parainfluenza) 及人類間質肺炎病毒 (hMPV) 等。其中, 人類間質肺炎病毒近來更是受到不少新聞媒體的關注。

人類間質肺炎病毒 (hMPV) 是一種造成人類呼吸道感染的病毒, 儘管相關證據顯示 hMPV 可能導致人類呼吸道感染已有至少 60 年的歷史。然而, 在 2001 年 hMPV 才首次在荷蘭從 28 名呼吸道感染的兒童鼻咽分泌物樣本中, 由 van den Hoogen 等人鑑定出來, 相對其他呼吸道病毒算是新興的病毒, 隨後陸續在全球各地發現其感染的蹤跡 [1]。

人類間質肺炎病毒是所有年齡層急性呼吸道疾病的重要病因之一 [2-4], 既往研究發現, hMPV 和呼吸道

融合病毒 (RSV) 表現出相似的臨床表現和季節性 [5], 是下呼吸道感染主要病毒之一 [6,7]。hMPV 的臨床表現與 RSV 相似, RSV 是與 hMPV 關係最密切的人類病原體 [5,8]。在季節性方面, hMPV 在北美和歐洲的隆冬至早春流行, 高峰期略晚於 RSV 和流感 [9]。

hMPV 其臨床表現可從輕微上呼吸道感染到嚴重下呼吸道感染, 包括哮吼、細支氣管炎和肺炎。最須關注的是, 年齡較小的兒童、老年人及免疫功能低下者, 這些族群最易被感染, 感染後最有可能出現嚴重疾病 [2,10]。

本文旨在綜述 hMPV 的分類、流行病學、臨床表現、診斷和治療等方面的最新研究進展。

病毒學

hMPV 是一種非分段負單股 RNA 病毒, 屬於 Pneumoviridae 科 Metapneumovirus 屬。Pneumoviridae 科有兩個屬, 另一個是 Orthopneumovirus, RSV 即歸屬在 Orthopneumovirus [1,11]。hMPV 是有包膜的病毒, 病毒顆粒直徑約 150-300 奈米, 具有一個包裹在外殼中的核酸核心, 外部有一層病毒膜, 表面有數量不等的刺突狀蛋白, 包括 F 蛋白、G 蛋白和 SH 蛋白。F 蛋白和 G 蛋白是主要抗原表位 [12, 13]。hMPV 基因組大小為 ~13 kb, 包含 8 個基因, 可分為核酸酶、病毒蛋白等多個功能區域。

hMPV 根據 F 和 G 蛋白的基因序列和血清反應被分為 2 個亞型 A 和 B，它們之間的差異較小。根據序列的相似性，hMPV 可被進一步分為四個亞型：A1、A2、B1 和 B2 [13]。

潛伏期及傳播力

潛伏期長短尚不清楚，但根據之前院內傳播病例估計潛伏期約為 5 至 6 天，也有報導 4 到 7 天，多數落在 5 天 [1, 14-16]。hMPV 的傳播方式很可能是透過直接或密切接觸受污染的分泌物，可能包括透過大顆粒氣溶膠、飛沫或物品表面，但不包括小顆粒氣溶膠傳播。因此，保持至少 180 公分（6 英尺）的物理距離可以避免 hMPV 的飛沫傳播 [17]。hMPV 也容易在住院的成人及兒童間發生院內感染(nosocomial infections)，包括兒科血液腫瘤病房的病患，以及居住在養護機構的成人，都曾被報導發生院內感染[14,16,18]。若在長期照護機構爆發群突發，其傳染率可高達34%至72% [18,19]。

流行病學

hMPV 是一種普遍存在於全球的病毒，尤其在冬季和早春季節更常見 [13,17]。根據流行病學研究顯示，hMPV 感染是一個全球重要公共衛生問題，尤其在兒童和老年人中更為常見 [13]。hMPV 感染在世界各地均有報告，但不同地區和群體之間的

感染率存在差異。在美國和歐洲，hMPV 感染主要發生在冬季和早春季節 [9]，而在亞洲地區，則在秋季和冬季季節較為常見 [14]。

hMPV 感染造成全球相當大的負擔，根據最新研究發現，在 2018 年，全球估計有 1420 萬例 5 歲以下的兒童得到 hMPV 所導致的急性下呼吸道感染。其中有 643,000 例住院，7700 例在院死亡病例 (in-hospital deaths)，以及總共 16,100 例死亡病例 (hospital and community)。大約 58% 的住院病例發生在 12 個月以下的嬰兒，64% 的住院死亡發生在 6 個月以下的嬰兒，其中 79% 發生在低收入和中低收入國家 [20]。

美國經胸部 X 光確診社區型肺炎的 2358 名兒童及 2320 名成年患者中發現，hMPV 分別在 12.6% 兒童和 3.8% 成人患者中檢測到，也計算出每年 hMPV 社區型肺炎住院的發生率在兒童及成人分別為每 10,000 名兒童患者 1.9 次住院及每 10,000 名成人患者 0.9 次住院。在 hMPV 陽性患者中，兒童中有 42%，成年人中有 24%，可以共同檢測 (co-detection) 出其他的病毒、非典型病原體和細菌 [10]。

在台灣，由細支氣管炎住院兒童的病原檢測分析中可發現，因 hMPV 所造成的感染比例占 16.8%，僅次於 RSV(43.4%) 及人類博卡病毒 (human bocavirus, hBoV)(19.5%)[21]。

臨床表現

hMPV 感染可以從輕到重，輕度疾病病程，可能先經歷數天的無症狀期，接著出現一週的上呼吸道症狀，之後逐漸緩解。嚴重疾病典型病程，也會先經歷短暫的無症狀期，隨後出現一至兩天的上呼吸道症狀，接著會進展到喘鳴等其他下呼吸道症狀。在多數患者中，喘鳴可持續幾天，然而，在有敏感氣道的患者可能會出現持續輕度喘鳴和咳嗽數天甚至達數週 [13,17]。在需要住院治療的患者中，臨床表現可以從支氣管炎或哮喘惡化到嚴重的肺炎和急性呼吸窘迫症 [3, 22,23]。兒童感染 hMPV 所出現的症狀為咳嗽、流鼻水、發燒及喘鳴居多 [24]。成人的臨床表現多為咳嗽、鼻塞、流鼻水、聲音沙啞、甚至會喘鳴，然而發燒比例不多。呼吸困難和喘息常見在老年患者中，而聲音嘶啞在年輕人中常見 [3]。

根據之前的研究，兒童感染 hMPV 而住院的最常見原因是急性細支氣管炎和肺炎 [25]。在之前的研究發現嬰兒期感染 RSV 會與長大後發生氣喘有相關性，然而這種相關性是否存在於嬰兒期感染 hMPV 的兒童中，目前尚未可知 [26]。沒有特定的臨床特徵可以來區分是 hMPV 或是其他病毒引起的呼吸道症狀、支氣管炎或肺炎。通常需透過實驗室檢測來確認 hMPV 的感染。

檢驗方法與限制

hMPV 感染在實驗室檢測方面，常用的方法包括病毒培養、聚合酶鏈反應 (PCR) 和免疫學檢測。目前較常使用的方法為直接檢測呼吸道分泌物中病毒基因的聚合酶鏈反應 (PCR) 方法或偵測病毒抗原的免疫螢光染色法 (IFA) 及酵素免疫測定法 (ELISA)。儘管病毒培養是確診 hMPV 感染的標準檢測方法，通過將患者呼吸道樣本接種到細胞培養物中，觀察細胞是否產生病變和病毒增殖，來確定患者是否感染了 hMPV。然而，病毒培養結果需要較長的時間和依賴專業的實驗室條件，因此目前應用較受限 [13]。

治療方式評估

hMPV 治療方法以支持性治療為主，並根據臨床表現的不同而有所變化。某些藥物，如利巴韋林 (ribavirin)，在體外對 hMPV 可能具有抗病毒活性 [27]。然而，目前尚缺乏利巴韋林或其他抗病毒藥物對治療 hMPV 感染的大規模臨床療效數據 [28,29]。

儘管，受到 hMPV 感染的兒童，併發細菌性肺部感染或菌血症的比率相對低，有研究指出約為 1.1% [30]。因此，在治療住院的 hMPV 支氣管炎或病毒性肺炎的嬰兒時通常不需要常規使用抗生素。對於輕度的 hMPV 感染，通常建議進行症狀治療，例如

利用退燒藥、止咳藥、保持充足的水分攝入等方式來緩解症狀。對於嚴重的病例，如發生呼吸窘迫等症狀，可能需要住院治療。在住院治療中，一般會採用支持性治療，如氧氣療法、人工呼吸機輔助呼吸等方式來維持患者呼吸功能和血氧水平 [13]。對於免疫系統受損的患者，如兒童、老年人和免疫缺陷患者，有病例報告或體外試驗研究免疫球蛋白或單株抗體等抗病毒療法 [29,31]，但其確切的療效還需進一步評估。

預防與控制

hMPV 的傳播方式與 RSV 類似。RSV 的有效傳播是通過與感染者的分泌物直接接觸，或是通過物體表面或大顆粒氣溶膠傳播。研究顯示，在室溫或 4°C 條件下，hMPV 可以在非多孔表面上穩定存在超過 6 小時，且僅造成些許感染力損失 [32]。在初次感染的兒童，若使用 PCR 方法檢測 hMPV，其陽性反應可持續 4 週，但在 1 週後很少能由病毒培養出陽性結果 [33,34]。

因此，在個人預防 hMPV 感染方面，主要措施包括加強個人衛生、勤洗手、減少接觸 hMPV 感染者及避免到人多擁擠、通風不良的場所等。對於醫療機構而言，感染控制的主要手段是阻斷醫院環境及人與人間的傳播途徑，可透過加強感染控制措施，如採用隔離措施、穿戴防護裝

備、加強手部衛生等，以避免交叉感染。

接種疫苗仍是預防感染和避免重症最好的方式。目前，已經有一些疫苗開發進行中，用來預防 hMPV 感染。這些疫苗主要針對 hMPV 的 F 蛋白進行設計，誘導人體產生免疫反應，從而提高對 hMPV 的免疫力。然而，這些疫苗仍需再進一步研究評估其安全性和療效 [35]。除活疫苗和次單位蛋白質疫苗正在進行研發試驗外，目前也有 mRNA 疫苗發展，該疫苗為雙聯疫苗 (combined vaccine)，除 hMPV 外，也加入副流感病毒第三型 (parainfluenza virus type 3) 目前已發表第一期 (Phase 1) 臨床試驗在健康成人中的安全性和免疫原性 [36]。

結 論

人類間質肺炎病毒，自 2001 年被發現以來，確實已造成全球相當的疾病負擔，特別是在兒童、老年人及免疫不全族群中的感染率且嚴重度較其他族群高。臨床表現與其他呼吸道病毒感染相似，包括發熱、咳嗽、鼻塞等，很難單純以症狀來做區分。目前尚無特定的治療方法，因此對於輕度的 hMPV 感染，多進行症狀治療，來緩解症狀。對於嚴重的病例，則需要密切監測並提供積極的重症支持性治療。

加強對人類間質肺炎病毒的研

究，發展有效的疫苗和治療方法，是當前研究的重點。同時，通過加強宣傳和教育，提高民眾對 hMPV 的認識和防範意識，也是預防人類間質肺炎病毒感染的重要措施之一。

參考文獻

- van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al: A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001;7:719-24.
- Howard LM, Edwards KM, Zhu Y, et al: Clinical features of human metapneumovirus-associated community-acquired pneumonia hospitalizations. *Clin Infect Dis.* 2021;72:108-17.
- Falsey AR, Erdman D, Anderson LJ, et al: Human metapneumovirus infections in young and elderly adults. *J Infect Dis* 2003; 187:785-90.
- Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR: Human metapneumovirus infections in adults: another piece of the puzzle. *Arch Intern Med* 2008; 168:2489-96.
- Papenburg J, Boivin G. The distinguishing features of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus. *Rev Med Virol* 2010; 20:245-60.
- Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, et al: Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza a virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:320-4.
- da Silva ER, Pitrez MC, Arruda E, et al: Severe lower respiratory tract infection in infants and toddlers from a non-affluent population: viral etiology and co-detection as risk factors. *BMC Infect Dis* 2013; 13:41.
- Papenburg J, Hamelin MÈ, Ouhoumane N, et al: Comparison of risk factors for human metapneumovirus and respiratory syncytial virus disease severity in young children. *J Infect Dis* 2012;206:178-89.
- Haynes AK, Fowlkes AL, Schneider E, et al: Human metapneumovirus circulation in the United States, 2008 to 2014. *Pediatrics* 2016;137: e20152927.
- Papenburg J, Alghounaim M: Unraveling the pneumonia burden associated with human metapneumovirus infection. *Clin Infect Dis.* 2021;72(1):118-120.
- Rima B, Collins P, Easton A, et al: ICTV virus taxonomy profile: Pneumoviridae. *J Gen Virol* 2017; 98: 2912-3.
- Weston S, Frieman MB: Respiratory viruses. *Encyclopedia of microbiology.* 2019;85-101.
- Panda S, Mohakud NK, Pena L, et al: Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *Int J Infect Dis.* 2014;25:45-52.
- Peiris JS, Tang WH, Chan KH, et al: Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:628-33.
- Matsuzaki Y, Itagaki T, Ikeda T, et al: Human metapneumovirus infection among family members. *Epidemiol Infect.* 2013;141:827-32.
- Kim S, Sung H, Im HJ, et al: Molecular epidemiological investigation of a nosocomial outbreak of human metapneumovirus infection in a pediatric hemato-oncology patient population. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1221-4.
- UpToDate (2023, Mar 15). Human metapneumovirus infections. Available https://www.uptodate.com/contents/human-metapneumovirus-infections?search=human%20metapneumovirus&source=search_result&selectedTitle=1~49&usage_type=default&display_rank=1#. Accessed at Jun 2, 2023.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreaks of human metapneumovirus in two skilled nursing facilities -West Virginia and Idaho, 2011-2012. (MMWR) *Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:909-13.
- Boivin G, De Serres G, Hamelin MÈ, et al: An outbreak of severe respiratory tract infection due to human metapneumovirus in a long-term care facility. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1152-8.
- Wang X, Li Y, Deloria-Knoll M, et al: Global burden of acute lower respiratory infection associated with human metapneumovirus in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health.* 2021;9:e33-e43.
- Chen YW, Huang YC, Ho TH, et al: Viral etiology of bronchiolitis among pediatric inpatients in northern Taiwan with emphasis on newly identified respiratory viruses. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014;47:116-21.
- Mullins JA, Erdman DD, Weinberg GA, et al: Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. *Emerg*

- Infect Dis. 2004;10:700-5.
23. Schlapbach LJ, Agyeman P, Hutter D, et al: Human metapneumovirus infection as an emerging pathogen causing acute respiratory distress syndrome. *J Infect Dis.* 2011;203:294-6.
 24. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, et al: Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med.* 2004;350:443-50.
 25. Boivin G, De Serres G, Côté S, et al: Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:634-40.
 26. Williams JV, Tollefson SJ, Heymann PW, et al: Human metapneumovirus infection in children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1311-2.
 27. Wyde PR, Chetty SN, Jewell AM, et al: Comparison of the inhibition of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by ribavirin and immune serum globulin in vitro. *Antiviral Res* 2003;60:51-9.
 28. Akhmedov M, Wais V, Sala E, et al: Respiratory syncytial virus and human metapneumovirus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Impact of the immunodeficiency scoring index, viral load, and ribavirin treatment on the outcomes. *Transpl Infect Dis* 2020;22:e13276.
 29. Kitanovski L, Kopriva S, Pokorn M, et al: Treatment of severe human metapneumovirus (hMPV) pneumonia in an immunocompromised child with oral ribavirin and IVIG. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35:e311-e3.
 30. Choe YJ, Park S, Michelow IC: Co-seasonality and co-detection of respiratory viruses and bacteraemia in children: a retrospective analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:1690.e5-e8.
 31. Ulbrandt ND, Ji H, Patel NK, et al: Isolation and characterization of monoclonal antibodies which neutralize human metapneumovirus in vitro and in vivo. *J Virol.* 2006;80:7799-806.
 32. Tollefson SJ, Cox RG, Williams JV: Studies of culture conditions and environmental stability of human metapneumovirus. *Virus Res.* 2010;151:54-9.
 33. Robinson JL, Lee BE, Bastien N, et al: Seasonality and clinical features of human metapneumovirus infection in children in Northern Alberta. *J Med Virol.* 2005;76:98-105.
 34. Moe N, Stenseng IH, Krokstad S, et al: The Burden of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus infections in hospitalized Norwegian children. *J Infect Dis.* 2017;216:110-6.
 35. Márquez-Escobar VA: Current developments and prospects on human metapneumovirus vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16:419-31.
 36. August A, Shaw CA, Lee H, et al: Safety and immunogenicity of an mRNA-based human metapneumovirus and parainfluenza virus type 3 combined vaccine in healthy adults. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9:ofac206.

Human Metapneumovirus Infections

Yu-Lung Hsu¹, Kao-Pin Hwang^{1,2}

¹Division of Infectious Diseases, China Medical University Children's Hospital;

²Center of Infection Control, China Medical University, Taichung, Taiwan

Human metapneumovirus (hMPV), discovered in 2001, imposes a significant disease burden worldwide, particularly affecting children, the elderly, and immunocompromised individuals with higher infection rates and severity. This comprehensive review provides an overview of the epidemiology, clinical manifestations, diagnostics, treatment, prevention, and control of hMPV infection. hMPV infections can present with a range of respiratory symptoms, from mild upper respiratory tract to severe lower respiratory tract infections, leading to hospitalization and death. Currently, there is no specific treatment for hMPV infection, and symptomatic management is recommended for mild cases, whereas severe cases require aggressive intensive care support, including oxygen therapy, respiratory support, and mechanical ventilation. The diagnosis of an hMPV infection is challenging because it shares clinical features with other respiratory viral infections. Commonly used diagnostic methods include polymerase chain reaction, immunofluorescence assay, and enzyme-linked immunosorbent assay. There are ongoing efforts to develop vaccines to prevent hMPV infections; however, further research is required to evaluate their safety and efficacy. Developing effective vaccines and treatment methods remains the current focus of research. Prevention measures include promoting personal hygiene, frequent hand washing, reducing contact with infected individuals, and avoiding crowded and poorly ventilated areas to minimize the risk of contracting an hMPV infection. Enhancing public awareness and education regarding hMPV is also important for prevention.

Key words: Human metapneumovirus, epidemiology, clinical symptoms, diagnosis, treatment, prevention