

台灣 H1N1 新型流感前 100 例住院重症 調查報告

簡郁珊^{1,2}、蘇家彬^{1,2}、蔡懷德^{1,2}、黃頌恩¹ 莊人祥¹、郭旭崧³、張上淳⁴

- 1. 衛生署疾病管制局疫情中心
- 2. 衛生署疾病管制局應用流行病學專業人員訓練班
- 3. 衛牛署疾病管制局局長室
- 4. 衛生署副署長室

摘 要

為瞭解 H1N1 新型流感住院重症病例之臨床特性,透過法定傳染 病涌報系統與病歷回顧之方式,蒐集與分析前 100 例(依發病日計)經 實驗室確診為 H1N1 新型流感併發重症病患之臨床資料。

此 100 例之發病日自 2009 年 7 月 2 日至 8 月 29 日。其中成人 50 位, 兒童 50 位, 其年齡中位數為 16.5 歲。38 人具潛在性疾病、6 位 成人為重度肥胖、8個兒童為肥胖、2人為孕婦。最常見的症狀為發燒 (99%)、咳嗽(93%)。在病程中,發生病毒性肺炎者 89 人,其中 23 名 併發呼吸衰竭使用呼吸器、9名併用葉克膜。截至9月18日止,9人 仍住院中,9人死亡(包括2名重度肥胖者及1名孕婦),康復出院82 人。症狀發生至初次就醫的時間其中位數為 1 天、已出院者之住院天 數中位數為6天。8月15日以後發病者,其自發病至接受快篩、住院、

• 西元 2009 年 9 月 20 日受理

• 通訊作者:莊人祥

e-mail: jhchuang@cdc.gov.tw

• 西元 2009 年 9 月 25 日受刊載

聯絡地址:臺北市林森南路6號

開始服用 oseltamivir 之平均天數,經統計檢定顯示,皆顯著短於 8 月 15 日之前發病者。

HIN1 新型流感住院重症病患多為孩童與青壯年,重度肥胖與懷孕者在台灣亦具較高罹患重症之風險。健保給付快速篩檢與抗病毒藥物後雖已顯著改善 HIN1 新型流感病患之診斷與治療,未來似仍有改善的空間,以減少重症患者甚至降低死亡人數。

關鍵字:H1N1 新型流感、流感併發重症、病歷回顧研究

前言

自 2009 年 4 月起,全球各地陸續爆發 H1N1 新型流感疫情,並不斷有重症及死亡案例傳出。衛生署疾病管制局自 4 月 27 日至 6 月 19 日,將其列為第一類法定傳染病,進行通報及調查;至 6 月 11 日,WHO 已接獲 74 國通報 28,774 名確定病例,然大多數病人僅有輕症,故將其界定為「溫和」的大流行。因此,指揮中心於 6 月 19 日公告,將「H1N1 新型流感」自第一類傳染病移除,罹患流感併發重症屬 H1N1 新型流感病毒感染者,依第四類法定傳染病之報告時限通報,其相關防治措施規定,亦比照流感併發重症之各項防治作為辦理[1]。

2009 年 7 月起,台灣醫界陸續通報 H1N1 新型流感重症病例;為瞭解重症病人之流行病學特性,遂蒐集全國 H1N1 新型流感重症前 100 名之病例,進行分析。

研究方法

此為一回溯性研究,蒐集自 2009 年 6 月 21 日起,具類流感症狀 併有呼吸道、神經系統或其他系統併發症、心肌炎、或細菌感染而被 通報之流感住院重症個案,經實驗室確定為新型 H1N1 感染的病例, 共回顧前 100 位病患(依發病日計)之臨床資料,記錄病患的基本資料、



潛在性疾病、發病及住院時間、臨床表現、實驗室檢查、影像學檢查、 治療用藥及出院狀況,並追蹤至 2009 年 9 月 18 日。

成人定義為年滿 18 歲者,未滿 18 歲為兒童;原住民血統的定義 是依照病歷之記載,或電話訪問家人自我認定的結果。只計算病歷記 錄有抽菸習慣或酒癮者,已戒除或記錄不詳者視為未抽菸、無酒癮。

以身體質量指數(BMI, body mass index)評估一過輕:BMI<18.5,正常:18.5<BMI<24,過重:24≤BMI<27,肥胖:27≤BMI<35,重度肥胖:BMI≥35[2]。兒童的體重方面,2歲以下以生長曲線圖判斷,2歲以上,以年齡別BMI標準判斷;若缺少身高資料,才改以生長曲線圖判斷。兒童體重低於15百分位者,為過輕;15至低於85百分位者為正常;85百分位至95百分位者為過重;高於95百分位者,為肥胖[3-5]。

依據病歷,調查病患的潛在狀況,包括:神經系統疾病、氣喘或慢性阻塞性肺病、除高血壓外的心血管疾病、糖尿病、慢性貧血、肝臟疾病、癌症、免疫性疾病或正在使用可能抑制免疫功能之藥物、慢性腎功能異常、長期洗腎。其中心智疾病、腦血管疾患、肢體麻痺無力等,都歸類為神經系統疾病;癌症必須是現進行中者;並調查可能抑制免疫功能之藥物,包括類固醇、化學治療藥物及其他免疫調節劑。

為探討病人初入院的胸部X光片之嚴重程度,參考lung injury score[6],將胸部X光片的可見病灶,簡化為左右上下共四象限,計算病灶分部的象限數(0~4)。我們也使用 PaO_2/FiO_2 之比值(PaO_2 : partial pressure; FiO_2 : fraction of inspired O_2),來評估呼吸氧合功能,此比值 ≤ 200 且胸部X光有廣泛型浸潤、又沒有心衰竭的證據,則定義為急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress syndrome, ARDS)[7]。

關於住院併發症的分析:只要住院過程中有出現的併發症就會列入記錄,不論其病程之先後。肺炎的部份只要臨床診斷即納入計算,但會記錄是否只有臨床診斷或有相符合之 X 光變化;葉克膜(ECMO,

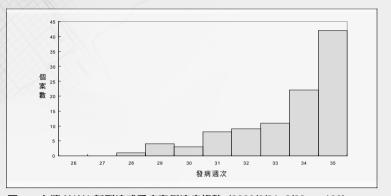
體外心肺循環機)的併發症以臨床照顧醫師的認定為主,記錄者不涉入判斷;升壓劑指 norepinephrine,dopamine,epinephrine,phenylephrine,vasopressin 等藥物,以使用升壓劑來代表有低血壓且重要器官血液循環不足的休克[8];腎功能損傷的定義為血清肌酸酐比基礎值上升0.5mg/dL 或絕對值超過 2mg/dL;肝功能損傷的定義則是 aspartate aminotransferase (AST)或 alanine aminotransferase (ALT)值上升至大於等於正常值之兩倍;心臟功能受損至心衰竭(myocardial dysfunction)則定義為:臨床上已出現心衰竭症狀,且經心臟超音波佐證者。繼發性細菌感染(secondary bacterial infection)定義為有呼吸道檢體或其他無菌檢體,培養或抹片染色可見到有臨床意義的菌體。散發性血管內凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)則以 DIC score ≥5 來判定[9]。

為使 H1N1 新型流感病患早期接受治療,避免重症及死亡病例發生,中央疫情指揮中心自 8 月 1 日起,陸續開放全國 300 家流感抗病毒藥劑配置點,得經快速篩檢確認,即可給予抗病毒藥劑;而 8 月 15 日起,流感抗病毒藥劑亦納入健保給付;因此,將病人的發病時間分成 3 部份:(1)發病日在 8/1 以前,(2)在 8/1(含)~8/14(含)之間,(3)在 8/15(含)以後,以比較自發病至進行快速篩檢,自發病至住院,以及自發病至接受 oseltamivir治療,其時程長短是否有所差異。經過單因子變數分析(ANOVA)及 Tukey 事後檢定。在死亡病例與各因子之分析方面,則利用 Wilcoxon Two-Sample Test 加以檢定。

結 果

自前 100 位 H1N1 新型流感重症病患的流病趨勢圖(圖一)可看出,自八月中旬之後,通報之重症病人個案數有增加的趨勢。此前 100 例之發病日介於 7 月 2 日至 8 月 29 日之間。



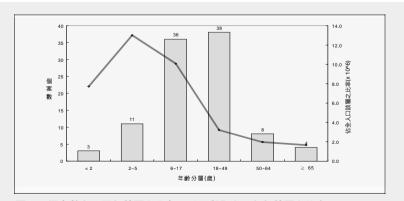


圖一、台灣 H1N1 新型流感重症案例流病趨勢 (2009/6/21~8/29, n=100)

病患基本資料及過去病史分析

此 100 位重症病人中,其年齡中位數為 16.5 歲。50 位為成人,成 人的年齡介於 18~73 歲(中位數為 39 歲), 兒童的年齡介於 8 個月大至 15 歳(中位數 8 歳)。100 位病人中,男性佔 64 位;具抽菸習慣者 15 人,飲酒習慣者4人,孕婦2人。

圖二為個案數在不同年齡層之分布,以及與2009年6月底全人口 各年齡層之比率[10]。2~5歲的重症個案數雖非最多,但所佔之比率卻 高於其他年齡層。



圖二、個案數在不同年齡層之分布,以及與全人口各年齡層之比率

由體重分佈來看,有 8 位成人的資料不齊全,無法計算 BMI;其餘 42 位成人中有 62%的病人體重超過正常範圍;在 50 位孩童中,有 38%的體重超過正常值(表一)。

分類		兒童病患數(%)	成人病患數(%)	
過	輕	9 (18%)	2 (5%)	
正	常	22 (44%)	14 (33%)	
過	重	11 (22%)	8 (19%)	
肥	胖	8 (16%)	6 (14%)	
重度肥胖		_	12 (29%)	

在這 100 位 H1N1 重症病患當中,38 位有潛在疾病。這些潛在性疾病包括神經性疾病(12 人),氣喘或慢性阻塞性肺病(12 人),除高血壓外之心血管疾病(9 人),糖尿病(9 人),慢性貧血(8 人),肝臟疾病(6 人),進行中之癌症(5 人),慢性腎功能異常(5 人),長期臥床者(4 人),免疫功能不全者(4 人)。

病患之初始症狀

這一百位病患初始症狀主要包括發燒(99 人,其中發燒超過 3 天的有 54 人),咳嗽(93 人;其中 8 人痰中帶血),倦怠(61 人),喉嚨痛(49 人),流鼻水或鼻塞(49 人),肌肉酸痛(42 人),呼吸困難(42 人),噁心嘔吐(24 人),頭痛(19 人),腹瀉(17 人),胸痛(13 人),意識改變(10 人),癲癇發作(5 人),發紺(1 人)。

入院時的實驗室資料

入院時的實驗室資料顯示白血球數平均為 $6630/\text{mm}^3$ (1260-19290/mm³,標準差 3450),97 位病人淋巴球數平均為 $986/\text{mm}^3$ (54-5626/mm³,標準差 763),而 96 位病人血小板數平均為 $178000/\text{mm}^3$ ($7000-381000/\text{mm}^3$,標準差 62000)。有 31 人在入院時有檢驗serum



creatinine kinase (CK),其中位數為 150 U/L (37-1029 U/L)。僅 7 人入 院時有檢驗serum lactate dehydrogenase (LDH),其中位數為 595.5U/L (135-1249 U/L)。

以重要異常值來看,住院重症病例中有 18%的病患白血球數超過 10000/mm³,22%白血球低於 4000/mm³;8%血小板值過低。有 60%的 病患其入院時之C-reactive protein(CRP)值高於正常值(13 人無資料)。 31 位有檢驗CK值的病患中,29 位偏高。而 7 位有檢驗LDH值之病患,結果均高於正常值。

初入院的胸部X光片

98 位有胸部 X 光片的病例中,看不出明顯病灶者有 8 例,其餘 90 例平均有 1.8 區的病灶(標準差 1.1)。病灶數為 1 區者有 35 例,2 區者 38 例,3 區者 9 例,4 區者 8 例。

藥物治療

全部的病患使用的抗病毒藥物皆為 oseltamivir。在藥物使用劑量方面,成人除 3 名入住加護病房之病人使用加倍劑量(每天 300mg)、2 名腎衰竭病患使用每天 75mg 外,其餘成人皆服用每天 150mg。使用加倍劑量的 3 名病患,最後都沒有後遺症地順利出院。孩童的劑量都依據 年齡 及體重進行調整,介於每天 30~210mg(每天每公斤 1.8~7.8mg)。與疾病管制局臨床治療指引的建議比較[11]、50 名孩童中有 6 人使用的劑量不足,介於建議劑量的 50%~75%間,20 人的使用劑量較大,介於 1.5~2 倍標準劑量間。

共有 22 名病患使用類固醇,其中有 3 名為孩童。有 8 名病患用 hydrocortisone≤300mg/day,7 名病患用 methylprednisolone≤2mg/kg/day, 另有 7 名個案使用更高劑量的類固醇(此七名病患最後皆死亡,其中一名病患併發細菌性感染)。

有3名加護病房個案使用靜脈注射型免疫球蛋白。此3人除了呼

吸衰竭之外,都至少還有另外 3 個器官之功能受損。3 名病患使用免疫球蛋白的總劑量介於 32.5~120.3mg,使用的時間則介於 2~6 天。最後這 3 名病患皆死亡。

住院病程及併發症分析

此一百位病患於住院期間發生之併發症如表二所示。89 名個案被診斷有病毒性肺炎,其中 3 名是依據臨床表現判定,86 名則另有影像學證據支持。其中 41 名為孩童,48 名為成人;不論成人或孩童,共 35 名(39%)個案有至少 1 項的潛在性疾病。在此 89 人中,有 52 名住院過程中使用氧氣;23 名併發呼吸衰竭且使用呼吸器,9 人起初使用 非 侵襲性的正壓呼吸器 (non-invasive positive pressure ventilator, NIPPV),其中 6 人因持續惡化的呼吸衰竭而被插管、使用侵襲性的正壓呼吸器(invasive positive pressure ventilator, IPPV)。有 17 人符合急性呼吸窘迫症候群之定義,且有 3 名併用其他輔助治療(如:吸入型一氧化氮);有 9 名併用葉克膜。這 9 位使用葉克膜的個案,其平均使用時間為 17.7±18.7 天。有 5 名個案在使用後,出現疑似跟葉克膜相關之重大併發症,包括可能致命的出血或血行性感染。其中 2 名個案病情好轉,移除葉克膜。

有 13 名個案有休克且使用升壓劑,佔加護病房病人的 31%。其中有 7 人併有腎功能異常、6 名肝指數有兩倍以上的上升。心臟功能受損至心衰竭有 3 名個案。

腎功能受損:有 15 名病患在住院期間發生腎功能衰退,其中 3 名病患是原有腎功能異常者。15 人中有 4 人達腎衰竭的程度,而接受新的腎臟替代治療--3 人在加護病房中接受連續型的腎臟替代療法 (continuous renal replacement therapy, CRRT), 1 人進行間歇性血液透析。

有19名病患在住院期間發生肝功能衰退,其中1人原本肝功能就



異常、2名是肝硬化患者。

有8名病患在住院期間發生病毒性腦炎,其中4人為臨床診斷、4 人有符合此診斷之核磁共振影像學檢查。病毒性腦炎的 8 位病患中, 除1名為成人外,其平均年齡為9歲(標準差3歲)。

併發症	人數	死亡人數	
丙毒性肺炎	89	9	
心肺衰竭併用葉克膜體外循環機	9	4	
休克至需使用升壓劑	13	7	
心臟功能受損至心衰竭	3	2	
腎功能受損	15	8	
肝指數異常上升	19	6	
病毒性腦炎	8	3	
次發性感染	12	2	
瀰漫性血管內凝固	4	3	

截至 2009 年 9 月 18 日,有 91 位病人已出院或死亡,其住院時間 的中位數為 6 天(1~34 天);有 42 位病人曾入住加護病房,其中 37 位 已轉出,這37位病人加護病房住院時間的中位數為5天(1~33天),其 餘5名尚未轉出加護病房的病患,加護病房的住院時間的中位數為26 天(11~71天)。

由此住院病程來看,有一位是在住院中發生新型流感。病患從症 狀發生到初次就醫的時間中位數是 1 天(0~14 天); 有 90 位接受快速篩 檢的病人,其平均從症狀發生到快篩的時間中位數是 3 天(0~14 天); 100 位皆在住院後服用過 oseltamivir,從症狀發生到服藥的時間中位數 為 4 天(0~21 天),但發病 48 小時之內就服到藥的有 40 人。病人從發 病到進行快速篩檢,自發病至住院,及自發病至接受 oseltamivir 治療 的天數在8月15日後均有統計學意義的縮短(表三)。

	(1)發病在 8/1 前	(2)發病在 8/1~ 8/14 之間	(3)發病在 8/15 後	p 值	事後檢定
自發病至進 行快速篩檢	6.4 日(n=11)	4.5 日(n=15)	2.8 日(n=64)	0.000	(3)與(1)之 間呈顯著 差異
自發病至住 院	5.0 日(n=14)	4.3 日(n=21)	2.5 日(n=65)	0.000	(3)與(1), (3)與(2)之 間呈顯著 差異
自發病至接 受 oseltamivir 治療	7.2 ⊟(n=14)	5.1 日(n=21)	3.1 ⊟(n=65)	0.000	(3)與(1), (3)與(2)之 間呈顯著 差異

死亡病例分析

此 100 位病患中共有 9 名個案死亡,其住院至死亡的時間中位數 為 6 天(2~27 天)。當中,有 1 名過度肥胖的成人(BMI>35)及 1 名肥胖的孩童,1 名孕婦,1 名肝細胞癌合併肝硬化及腎功能異常者,1 名腦性麻痺患者,1 名併有糖尿病、慢性阻塞性肺病及慢性腎功能異常者。 另 3 名死亡個案則無相關過去病史或潛在性疾病。以死亡病患與非死亡病患進行分組,針對基本資料,過去病史,潛在疾病,入院時實驗室資料以及病人診治時效來分析,發現兩組病患在發病到快速篩檢的時間(中位數 6 天 vs 2 天,p<0.01),以及發病到接受抗病毒藥物的時間(中位數 6 天 vs 3 天,p=0.01)有統計意義上的差別。在其他因子方面則無統計意義上的差別。

討 論

在此次研究當中,我們分析了台灣前 100 例 H1N1 新型流感之住 院重症病例。其中發現有 46%的病人年齡介於 18 至 65 歲,此發現與



墨西哥與美國之發現相當[12]。而成年住院者當中,體重過重者超過一半,兒童住院者與體重之相關性則不明顯。約四成的住院者具有一種以上的潛在性疾病。雖然 100 名病例中,只有兩位孕婦,但兩位皆入住加護病房,故懷孕及肥胖者,仍是我們必須特別注意之高危險族群。

絕大多數的重症病患,初始時都有發燒、咳嗽、倦怠等類流感症狀。約四成病患有呼吸困難的症狀;但只有 10%的住院病患發生意識改變、胸痛等嚴重徵象。這些初始症狀發生比率與外國之其他研究類似[12-13]。由入院時的實驗室資料來看,白血球,淋巴球,血小板等數值差異很大,參考價值較小。但在少數有抽血檢驗 Creatinine kinase (CK)與 Lactate dehydrogenase (LDH)的病患當中發現,超過正常值的比例甚高。在墨西哥前 18 例病例中,62%的 CK 值過高,而 100%的病例 LDH 值偏高[12]。此外,雖部分意見認為 CRP 上升較可能為細菌性感染所致,但本研究中超過一半病人的 CRP 值高過正常值。因此,病患有 CK,LDH,或 CRP 上升現象時,臨床醫師應同時考慮病毒感染的可能性。

在藥物治療方面,雖然全部的病患皆接受克流感藥物治療,但在 兒童藥物劑量方面,約一半兒童的治療劑量不足或過高[11]。在嚴重 病患方面,從類固醇的使用劑量以及免疫球蛋白的使用與否,仍可見 每位醫師使用方式的差異甚大。隨著嚴重病患的增加,各醫學會有必 要針對藥物的使用,訂立統一的準則,才能達到最佳的治療效果。

住院中所發生之併發症,以肺炎為最多,但也有一至兩成的病患 發生肝、腎等其他器官功能異常。由死亡病例來看,若病情進展到心 肺衰竭,合併使用呼吸器或葉克膜時,死亡率偏高。針對這一群重症 病患的加護照顧方面,仍需各領域的專家共同努力。

絕大多數的住院病患都可以順利出院,平均住院期約1週,但若

病患入住加護病房,則住院期可長達1個月。隨著新型流感流行進入 高峰期,需要政府及醫院管理者來思考,病床及工作人員調度的問題。

中央疫情指揮中心自8月1日起,陸續開放全國300家流感抗病毒藥劑配置點;自8月15日起,流感抗病毒藥劑納入健保給付;指揮中心也積極宣導,民眾有類流感症狀時提早就醫。台灣因為就醫的方便性及民眾的警覺性高,從症狀開始到就醫,平均為1.7天;此數據優於墨西哥與西班牙的6天[12-13],可見政府的宣導已達到效果。同時有效地縮短了發病到快速篩檢,發病到投藥以及發病到住院的時間;由此可知,指揮中心前述之作為,對於改善新型流感病人之診斷、治療的時效上,確有助益。

在死亡病例的分析方面,針對各項病患資料,過去病史,潛在疾病,初始症狀,實驗室資料以及病人診治時效來看,除了發病到快速篩檢的時間以及發病到投藥的時間,死亡組較長之外,其餘因子皆看不出統計上有意義的差別。原因可能是因為目前死亡個案數仍低所致。

本回溯性研究仍有許多限制存在;包括:研究中發現有許多病歷 記載不清或遺漏,造成部份資料漏失,分析可能出現誤差。此外,因 大眾普遍關心新型流感疫情,可能使部份症狀輕微的病患也接受了住 院治療,因而稀釋了住院病人所具併發症的比率。這些限制,可能需 要日後進行更大規模的調查,提供更詳盡的資料,才能進一步地分析 與探討。

H1N1 新型流感住院重症病患多為孩童與青壯年,重度肥胖與懷孕者在台灣亦具較高罹患重症之風險。健保給付快速篩檢與抗病毒藥物後雖已顯著改善 H1N1 新型流感病患之診斷與治療,未來似仍有改善的空間,以減少重症患者甚至降低死亡人數。



致 謝

調查期間,蒙多方協助;感謝各醫院及其聯絡人、疾病管制局各 分局、以及疫情中心之同仁。

參考文獻

- Centers for Disease Control, Department of Health, Taiwan. Reporting rules and diagnostic criteria for suspected severe complicated influenza patients, Appendix 3. 2008. Available at: http://www.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=16138&ctNode=1816&mp=110.
- 2. Executive Yuan, Taiwan. Definition of adult obesity, 2002. Available at: http://www.doh.gov.tw/ufile/doc/%e6%88%90%e4%ba%ba%e8%82%a5%e8%83%96%e5%ae%9a%e7%be%a9%e6%b5%b7%e5%a0%b1[1].ppt.
- Bureau of Health Promotion, Department of Health, Taiwan. Development curve for children, 2009. Available at: http://www.bhp.doh.gov.tw/BHPnet/Portal/Them_Show. aspx?Subject=200712250006&Class=0&No=200905050001.
- 4. Department of Health, Executive Yuan. To cure obesity, start since childhood, 2007. Available at: http://www.doh.gov.tw/ufile/doc/960404-%E8%82%A5%E8%83%96% E9%98%B2%E6%B2%BB%E8%A6%81%E5%BE%9E%E5%B0%8F%E7%B4% AE%E6%A0%B9 doc.
- Bureau of Health Promotion, Department of Health, Taiwan. Manuals for Children's Health. 2008.
- Murray JF, Luce JM. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1988; 720-3.
- Bernard GR, Brigham KL. The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994; 818-24.
- 8. RP D. Cardiovascular management of septic shock. Crit Care Med 2003:946-55.
- Taylor FB TC, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation (DIC). Thromb Haemost 2001; 1327-30.

疫传和等

- Centers for Disease Control, Department of Health, Taiwan. Database of household registration. The number of general population in June, 2009. Available at: http://intranet. cdc.gov.tw/app/98_6.xls.
- Centers for Disease Control, Department of Health, Taiwan. Treatment guideline for novel H1N1 2009. Available at: http://flu.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=10531&ctNode= 856&mp=150.
- 12. Rogelio PP, Samuel PL. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 2009; 680-9.
- 13. Rello J. Intensive care of adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1) in Spain. Critical Care 2009; 148.