

流感全球大流行之風險初探

關嫩嫩

衛生署疾病管制局主任秘書室

摘要

近 3 年人類感染禽流感病例數及死亡率均逐年上昇之警訊，及上個(20)世紀流感病毒 A 曾造成 3 次流感全球性大流行及超額死亡病例，學者認為 21 世紀再發生流感全球大流行是不可避免的課題。本文綜論學者研探禽流感議題，如下：針對流感病毒關鍵基因之突變監測，及早掌握其突變為有效人傳人；針對快速診斷困難，建議對指標病例在投藥前作多重、深度及足量之採樣，以利後續檢驗；以數學模式評估流感大流行準備措施、公衛措施成效，建議對疫病高風險國之旅遊嚴加防範，方得降低無症狀帶原旅客之輸入，以延緩大流行衝擊；單以醫院內及社區感染控制或抗病毒藥劑，均分別可達降低全球大流行負擔，而合併感控措施、抗病毒劑及疫苗之介入，可產生最佳的防治，然而在大流行期要全程落實最佳防治策略有其困難，因此宜配合各國的資源特性，探討多元、可行及替代性準備計畫。另妥適之社區減害介入計畫，可延緩疫病，以利醫藥準備，並降低疫病尖峰及總病例數。

關鍵字：流感全球大流行準備，非藥物性公衛措施介入

一、前言

自 2003 年爆發人類 A 型禽流感(H5N1)病毒的疫情及嚴重病例以來，截至 2007 年 1 月，世衛組織之數據顯示，全球 267 名人類 A 型禽流感(H5N1)確定病例中已有 163 名死亡；世衛組織將現階段「有限性禽傳人及環境傳人」的疫情，界定為「全球大流行警戒階級 3(pandemic alert phase 3)」，此階段表

民國 96 年 2 月 21 日受理；民國 96 年 4 月 1 日接受刊載

通訊作者：關嫩嫩；聯絡地址：聯絡地址：台北市忠孝東路一段 9 號 4 樓

e-mail：kuan@cdc.gov.tw

徵是有 2 或以上確定感染新型禽流感病毒(H5N1)人類病例，且尚未發生「有效性感染人」或「人傳人」的病例〔1〕。而人類感染禽流感病例數及死亡率之逐年上昇的警訊，即 2006 年禽流感死亡人數是 80 名，為 2005 年的 2 倍；且 2006 年人類感染禽流感 H5N1 病毒的死亡率亦較 2003 年以來平均高出 10%，而達到 70%；另 20 世紀 A 型流感病毒曾發生 3 次大幅度基因變異，並造成 3 次全球性大流行(1918 西班牙流感病毒株、1957 亞洲流感病毒株、1968 香港流感病毒株)及超額死亡病例；因此，學者認為 21 世紀再發生流感大流行是無可避免。本文就近期(2006 年 12 月至 2007 年 1 月為主)抗流感全球大流行之研發趨勢，探討有關病毒篩檢、疫病風險及公衛措施方面之考量。

二、A 型流感病毒的特性

(一) 流感病毒的基礎背景

A 型流感病毒廣存於自然界，可感染各種鳥類及哺乳動物，其基因體有 8 段單股 RNA 產出 10 種蛋白質：核蛋白質(NP)、3 個聚合酶(PA、PB1、PB2)、2 個介質蛋白質(M1、M2)、2 個非結構蛋白質(NS1、NS2)及 2 個表面醣蛋白質(HA、NA)，依 16 個 HA 亞型(hemagglutinin subtypes)及 9 個 NA 亞型(neuraminidase subtypes)，可組合成 A 型流感病毒各亞型株(strain)。最常見的禽流感病毒是 H5、H7 及 H9；基於其致病嚴重度及基因特性，被界定為低致病性或高致病性禽流感病毒(low or high pathogenic avian influenza)；高致病性禽流感病毒 A/H5N1 亞型已蔓延至亞、歐、非洲，主要經接觸病(或死)鳥之唾液、鼻分泌、糞及其污染物而感染人類；人類感染 H5N1 後的潛伏期一般 2-8 天至遲 17 天，初期感染症狀是發燒、咳嗽、呼吸症狀，併發症如腹瀉、急性呼吸症狀、多重器官衰竭，高致死率達 55%-70%。季節性流感的爆發是由在人類循環之流感病毒株所引起，而全球大流行致禍的新興 A 型病毒株往往衍生自人流感病毒與禽病毒的重組(re-assortment)，例如：1957A/H2N2 及 1968 A/H3N2，或來自全禽(all-avian)的基因變異例如：1918 A/H1N1。

(二) 禽流感病毒 H5N1 上 HA 之 2 個氨基酸突變，將有效跨種而感染人類：

負責禽流感病毒與宿主細胞接受器結合之表面抗原醣蛋白質 HA，在其第 182(Asn182→Lys)及第 192(Gln192→Arg)之氨基酸突變，將使禽病毒 HA 由原可辨識鳥類呼吸道上皮細胞受體之唾液酸醣基構造(sialic acid-2,3-galactose)，轉變成另一種可辨識人類呼吸道上皮細胞受體之唾液酸醣基構造(sialic acid-2,6-galactose)，使禽流感病毒能有效跨種感染，並入侵人類細胞以進行複製，此有效人傳型變種病毒，因而造成大流行。因此 HA 這 2 個氨基酸將是監測禽流感病毒基因突變之一個重要分子標幟〔2〕。

(三) 發現 A 型流感病毒之致命蛋白 PB1-F2

德國科學家卡爾史坦(Karsten Bruns)發現 A 型流感病毒具一種稱為 PB1-F2 的微小蛋白質，是該病毒致命性的關鍵。A 型流感病毒中此蛋白會破壞病毒宿主細胞膜，致使正常細胞喪失接受養分的能力而逐漸死亡〔3〕。

三、人類感染禽流感病例之實驗診斷

(一) 禽流感 A(H5N1)病毒的採檢

處理「疑似禽流感人類病例」，儘可能在發病 3 日內採樣「口咽(oropharyngeal)拭子及下呼吸道檢體(lower respiratory tract specimens)，例如痰、氣管抽出液(tracheal aspirates)及肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid)」，此將優於一般流感僅採取鼻咽拭子或吸出物檢體(nasopharyngeal swab or aspirate)，最好使用達克龍頂(a dacron tip)及鋁或塑膠軸桿(an aluminum or plastic shaft)之採檢拭子。流感快速抗原檢驗(rapid antigen testing)若結果呈陰性時，並不能排除感染禽流感，若結果呈陽性，亦無法與一般流感區分型別，因此，不建議使用此快速抗原檢驗法檢測人類禽流感 H5N1，世衛組織建議使用分生法，例如：反轉錄核酸聚合酶鏈鎖反應法(RT-PCR)，以 H5 核酸引子(H5-1: GCCATCCACAACAATACA CCC; H5-2:TAAATTCCTATCCTCCTTTCCAA)可得陽性產物 358 bp 及以 N1 引子 (N1-1:TTGCTTGGTCGCCAAGTGC;

N1-2:CCAGTCCAC CCA TTT GGA TCC)可得陽性產物 615 bp [4-6]。

(二) 亞洲人類禽流感病毒 H5N1 病例之實驗診斷瓶頸

1. 2005 年 12 月至 2006 年 1 月土耳其東部之人類 H5N1 檢驗：

雲簇古伊爾(Yuzuncu Yil)大學醫院對該次禽流感爆發就醫 625 病人中，進行 290 名病人之實驗診斷，採病人的鼻咽檢體進行酵素免疫測試及 H5N1 快速診斷，結果均為陰性；因個案病重，複採集氣管吸出檢體(tracheal aspirate specimens)併施行即時分子檢測(real-time PCR)，才檢出 10 名陽性結果。最後世衛組織確認 8 例感染 H5N1；病例年齡在 5-15 歲，皆有病禽或死雞接觸史，其中 7 例有臨床與肺部幅射診斷，4 例死亡。由於 H5N1 感染診斷之困難，作者強調對於高度疑似病例，即使初檢為陰性，有必要重複採集鼻咽拭子或深部氣管吸出物之複檢 [7]。

2. 2003 年 12 月至 2004 年 3 月泰國以快速檢測方法診斷禽流感 A(H5N1) 之困難：

泰國國家衛生研究所分析 H5N1 檢驗，送驗 610 病人(每病人 1-3 檢體)中有 12 (2%)例為確定 H5N1 感染，經進行其鼻咽檢體(nasopharyngeal specimens)之 RT-PCR、real-time RT-PCR 與/或病毒培養分離，此 12 例病人之 7(58%)件檢體經鼻咽快速檢測，僅有 2 (28.5%)件為 H5N1 陽性(以 SD Bioline Influenza Antigen A/B 及 Quickvue Influenza A+B test)；經過 2004 年 4 月至 8 月實施全國性教育計畫，改善檢體處理、運送後，4417 病人(每病人 1-6 檢體)送 H5N1 測試，顯著降低不當採樣至 2.4% (P = .02)，經 RT-PCR、real-time RT-PCR 與/或病毒培養，13/ 4417 (0.3%)個病人有 H5N1 感染，10/13(77%)個病人進行鼻咽快速測試，3/10(30%)病人為 H5N1 陽性。經教育計畫後，不當採樣作業確有所降低，然快速檢測結果並無顯著改善，因 H5N1 感染之快速檢測的困難，作者籲醫師在施用藥物(神經胺酶抑制劑)前，對每個指標病

人採樣多重性、足夠量及深度之檢體的重要性〔8〕。

(三) 其他檢驗技術研究

1. 美國疾管中心(USA-CDC)資助禽流感快速檢驗研發

2006 年 11 月世衛組織將快速檢測列為流感大流行研究之首項。美國現行檢測 H5N1 需在指定實驗室進行 4 至 24 小時，僅能鑑別流感 A 或 B 型人流感病毒。因此，美國疾管中心隨後宣布資助 4 項合約，致力開發禽流感 H5N1 病毒在 30 分鐘內的快速偵測，使醫師及田野流病學家可操作此快速檢測，鑑別病人是否感染季節性流感病毒、禽流感病毒 H5N1 或其他禽流感病毒；美國疾管中心期望新開發之快速檢測可在 2~3 年內認證〔9〕。

2. 美國發展經濟、快速、精確之流感病毒(H5N1)檢測晶片

科羅拉多州大學及疾管預防中心已研發出以流感病毒單一基因為基礎的便宜 M 晶片，能快速鑑定流感病毒，甚而包括禽流感病毒。為測試多樣性檢體及是否適用於偵測可能的 H5N1 變異株，以此種 M 基因晶片檢測來自 2003-2006 年廣泛地區(包括越南、印尼、奈及利亞及哈薩克)之人類及動物檢體，其中 6 個病毒分離株來自疑似人際傳播 H5N1 之印尼家庭，共鑑別出 24 個不同 H5N1 病毒株及 7 個非 H5N1 病毒株，晶片能檢出其病毒株型別並提供其中 21 株亞型(subtype)的完整資訊，且無偽陽性。此種 M 基因晶片顯著優於現行晶片，如市面上以三種流感基因(HA、NA 及 M)為基礎之流感晶片(Flu Chip)，M 晶片以突變率低之單一 M 基因段為基礎，因此不需隨病毒改變而更新。未來此 M 晶片將有潛力成為全球監測流感的極有價值之檢測工具〔10〕。

3. 新加坡研製極經濟、快速、敏感之手提型流感病毒(H5N1)檢測儀器

一般認為將大量抗病毒藥物、檢疫支援、施行隔離，於短期內及時提供予第一宗個案聚集，將可遏制流感大流行之源頭；然而，對於缺乏基本公共衛生資源之國家，卻窒礙於無法進行有效性例行監測。因此，為達至成功之全球

遏制策略，低成本、易操作，容許性去中心化之檢測(decentralized testing)；提供在疫情爆發地點，以及機場等遷徙中心，迅速進行篩檢，將具其重要性。新加坡研究人員發表其研發之一款手提型「微型流體平台檢測裝置(microfluidic platform)」，其可檢測咽喉拭子液滴檢體中高致病性禽流感病毒(H5N1)；係利用超磁性粒子，抽取檢體液滴之病毒核酸物(RNA)、濃縮成 50,000%、自動置入進行超速即時反轉錄鍊鎖聚合酶反應(ultrafast real-time RT-PCR)；本款檢測裝置，可在 28 分鐘完成檢測，相較於時下商品化檢測方式，需數小時至 1~2 天檢測、且價格過高，本款檢測有同等敏感性，速度提高 440%，且價格便宜 2,000 - 5,000% [11]。

四、生態研究推測 H5N1 禽流感病毒可能經由禽鳥傳播全球

高致病性禽流感病毒 H5N1 侵襲亞、歐及非，造成禽業及人類健康威脅。由病毒株親緣關係及各國 52 例入境個案的量化分析，以探討侯鳥遷、禽鳥交易與高致病性禽病毒傳播途徑並推測未來，顯示 H5N1 入侵亞洲國家其中 33%(9/21)最有可能經由家禽，另有 33%(3/21)最有可能經由侯鳥；相較之下，入侵大部分歐洲國家最有可能經由侯鳥 87%(20/23)；在非洲是可能 25%(2/8)部份藉由家禽及另 37.5%(3/8)藉由侯鳥。研究推測未來 H5N1 最有可能經由感染性家禽入侵西半球及後續再由鄰國侯鳥遷徙入侵美國，但經由西伯利亞東部的可能性較低 [12]。此結果顯示禽鳥交易、野鳥遷徙及大流行性病原傳播之潛在加成效應 (potential synergism)，並揭示預測模式對疾病管制之重要性。

五、21 世紀全球流感大流行風險模擬研究及其對策

(一) 模擬 21 世紀發生類似 1918 流感大流行預估全球死亡 6200 萬人、東亞死亡 1292 萬人及臺灣風險性

有鑑 21 世紀全球大流行威脅之不可避免及各國政府匯集資源因應，學者對疫情死亡病例有不同估計，因此 2006 年彼得蓋瑞 (Peter Caley) 研析

1918-20 年的註冊活存數據(vital registry data)，以估測相似嚴重度大流行若發生在今日將如何。在該研究比較 1918-20 年大流行在 27 國、24 州及 9 印度省的死亡率、收入及緯度之相關性，發現在不同地區之超額死亡率(excess mortality)最高與最低差異為 31 倍；例如威斯康辛州超額死亡率為 0.25%，而印度中央省及貝爾(Berar)為 7.8%；其應用近年每單位各國生產總值之經濟資料，推估 2004 年發生類似規模大流行的死亡率，並以每單位收入(per capita)，詮釋半數大流行事件之死亡率差異，發現收入每增加 10%，則流感的死亡率下降 9-10%；緯度未對死亡率呈現顯著性影響，因此未使用此變項以推估〔13〕。

結果，該研究推估相似度大流行若發生在今日，全球致死數為 5100-8100 萬，取中數(median)約為 6200 萬人，其中 96% (95% CI 95-98)的死亡病例會發生在開發中國家〔12〕，包括東南亞佔 30%、非洲撒哈拉沙漠以南(Sub-Saharan)佔 29%、東亞佔 19%、中東佔 10%，拉丁美洲與東歐、中亞及其他已開發國家僅佔 4%。該研究推估美國死亡例可能為 29.7 萬人，東亞死亡總數 1292 萬人(以 2004 年東亞總人口 153978 萬計算)，包括中國死亡 1060 萬人(2004 年人口 131540 萬)佔最多、越南死亡 62 萬人、菲律賓死亡 119 萬人。在該研究，台灣 1918 年死亡率為 1.44% (95% CI 1.40-1.48)及若以現 2200 萬人口及經濟條件進行演算，類似大流行發生在今日臺灣的狀況將得以估算；惟臺灣地理位處疫病高風險之東亞並與大陸為鄰且旅遊頻繁，因此疫病風險度亦相對提高。

(二) 評估基礎公衛控制、抗病毒藥物及疫苗之對降低全球流感大流行的角色

以數學模式評估美、英及荷蘭之流感大流行準備計畫，顯示單以基礎公衛措施如醫院內及社區感染控制，或單以使用抗病毒藥劑，分別可顯著性地降低流感全球大流行負擔；若合併感控措施、抗病毒劑及疫苗三種介入做法，會產生最佳的防控結果，惟大流行時往往無法落實最佳策略，故需考量各國的資源特性，研擬可行替代做法因應。此研究顯示在有限抗病毒庫存量

之國家，勢必要強調在治療而非預防；然而已有大量抗病毒藥庫存之國家，將可同時實施預防及治療，以大幅降低疾病負擔。該研究在提昇英、美及荷蘭之可行替代策略方面，特別強調社區防治及院內感控措施之角色，若此二者又合併即時施用抗病毒藥處理，將可降低流感大流行的負擔。另指出若在抗病毒及疫苗之效能與涵蓋率不彰時，單獨使用疫苗比起單獨使用抗病毒藥劑，較能大幅降低罹病及死亡；然而，隨著疫苗效率與涵蓋率之提昇後，較易彰顯抗病毒藥劑之使用成效〔14〕。

(三) 探討起始流行之時間延緩因素

在公共衛生上極為關切的「開始」大流行及其後續於他國起始此流行之時間延緩，與準備計畫之措施有高度相關性。彼得·科雷(Peter Caley)等在2006發表利用定量獨立性延遲因素的隨機時間分布，評估如何以非藥物性介入延長此延緩時間。時間延緩模式以下列六個因素建構：(1)起源國之流行增加，(2)延遲至感染者自起源區至高危險國旅遊，(3)感染旅者在出入境被篩檢之機會，(4)飛行傳播的可能性，(5)感染者不引起一場流行的機會及(6)延遲至在高風險國聚集感染動量(momentum)。結果發現努力降低起源區之病例數在2以下及嚴設旅遊限制，對延遲地區性疫病流行最為有效，維持最佳環境將可再延緩數個月。以「邊境篩檢」傳染病或有症狀感染(symptomatic infection)、帶口罩旅行，或加強早期呈現來訪旅客之病例數及降低旅遊量，均僅能增加延緩幾天至幾週，原因是仍會有「無症狀的帶原旅客入境」。結論是若要延遲流感大流行病毒株入境高風險國家，主要取決於大流行病毒株在源頭國家之流行時程，以及至該國之旅遊人數，而對旅客施行非藥物介入較無影響(圖一)〔15〕。「共同國際旅遊防範及快速撲滅源頭國新生大流行」，顯然是防範國際間散佈流感大流行病毒株之唯一可靠方法。

(四) 抗病毒藥之敏感度及流感大流行模擬研究：

因應下個大流行可能會過渡使用抗病毒藥物，模擬研究顯示在使用抗病毒藥療之病人，導致新興抗藥病毒株傳播之比率為 1/50,000，在大流行終了

時可能有抗藥病毒株盛行率為 10%；另一方面即便抗藥株廣汎散播，使用抗病毒藥將顯著延遲或降低總體大流行規模；使用抗病毒藥，雖可減緩大流行傳播數月時間，期使疫苗得以發展；而非藥物性措施如疏散(social distancing)或使用倉儲次佳疫苗(a stockpiled suboptimal vaccine)，得以再延長緩衝數個月，控制或降低流感的傳播，然而意外的是，「模擬研究」顯示此一非藥物控制措施，將使抗藥的病毒株引起地方性流行(epidemic)的比例增加。結論是病毒之抗藥性將降低使用抗病毒藥物控制流感大流行的成效，應將抗藥風險納入全球大流行計畫且應嚴密監測〔16〕。

六、醫療、照護及社區減害研究

(一) 加拿大流感大流行檢傷分類流程(triage protocol)考量

加拿大傳染疾病臨床照護專家及安大略(Ontario)流感大流行計畫人員合作發表全球流感大流行檢傷分類流程研究；當發生大流行，臨床照護系統及資源(如:呼吸治療器及抗病毒醫藥)不足狀況之首日及其後數週，臨床醫師對病人之檢傷分類指引。該研究以安大略人口作模擬，若全球大流行期醫院單日有 1823 位流感病人且持續 6 週以上時，72%醫院的載量將使用於流感病人；預估加護病房(intensive care unit, ICU)承載量，屆時所需 ICU 病床可能為平日的 171%、呼吸治療器為平日 118%；引用其他疾病檢傷分類要件：納入基準(inclusion criteria)、排外基準(exclusion criteria)、最低存活者的生存品質(minimum qualifications for survival)、4 類色碼順位工具(4-category color-coded prioritization tool)；納入基準是為了保障呼吸衰竭病人的照護；排外基準定位 3 類病人-預後差、需長期照護及因惡性腫瘤或器官衰竭末期治療合併感染流感者。並以顏色(如:藍或黑、紅、黃、綠)區別病人照護順位及通氣評量之劃分：紅區病人為最優先施行加護病房照護及通氣處理；藍或黑色表示採用最輕緩級的病患照護。該順位工具並將一連串器官衰竭評估積分數(Sequential Organ Failure Assessment scores, SOFA scores)的分數納入，並計算生理及簡單

實驗診斷。此研究目標期能在大流行時而資源有限下，研擬出最適效能，使接受資源的病人均得以活命；社區在執行前應詳加檢視實際疫情及資源、討論及調整流程〔17〕。

(二) 模擬流感全球大流行社區介入措施及預期減害成效

2007 年 2 月美國衛生部發布全球大流行之非藥物介入措施建議，依 3 億美國人口模擬疫情規模，將大流行嚴重指標分為伍類級(five-level Pandemic Severity Index)如下：第 1 類級死亡比率(case-fatality ratio；CFR)低於 0.1%，死亡人數 9 萬以下(相當世衛組織警戒 6)；第 2 類級死亡比率 0.1%~0.5%，死亡人數 9-45 萬；第 3 類級死亡比率 0.5%~1%，死亡人數 45-90 萬；第 4 類級死亡比率 1%~2%，死亡人數 90-180 萬；第 5 類級死亡比率 2%或以上，死亡人數 180 萬以上。並於過渡時期「流感全球大流行之社區減害策略指引」，依疫情嚴重度採取四項社區減害措施：(1)視嚴重性及容載量，在家庭或照護中心實施隔離及治療疑似或流感大流行確認病例。(2)對疑似或確認病例之接觸者的自主居家隔離管理，施予可行之預防抗病毒藥物。(3)停課及關閉看護中心，並處理青少年疏散措施。(4)疏散措施如更改工作時程及環境，並取銷大眾型集會。美國疾管局建議第 4、5 類級大流行，採取上述 4 種介入措施，學校停課 12 週；第 2、3 類級大流行徵求志願隔離病人，另由地方衛生單位權衡配套措施如學校關閉 4 週等。社區介入措施旨在有效疫苗製造前，減輕醫院負擔、改善普遍社會維持能力，以爭取緩衝時間、降低尖峰及總病例數〔18〕(圖二)。專家剖析表示 1957 年與 1968 年相當第 2 類級，1918 年相當第 5 類級，早介入比晚好，多重非醫藥介入實質降低傳播，當搭配抗病毒醫藥物於預防及治療，可發揮更大減害效果；另屆時一般社區使用外科口罩防護，近距離高風險醫療狀況依照衛生當局指示使用 N95 呼吸器。

七、臺灣努力不懈，迎戰 21 世紀流感全球大流行

我國因應流感大流行之準備，設定「四大策略(及早偵測、傳染阻絕手段、抗病毒藥劑、流感疫苗)、五道防線(境外阻絕、邊境檢疫、社區防疫、醫療

體系保全、個人與家庭防護)」之防治主軸，提供民眾充分的健康保障。目前我防疫等級維持於 0 級，國內無人類 H5N1 病例，惟國人經常跨國旅遊或經商往來中國、東南亞、埃及等禽流感感染區，疾管局雖挹注防疫動能於邊境檢疫與旅遊衛生宣導，期於入境第一關口，防堵疾病入侵，將小三通港口旅客列為衛生宣導重點對象，並優先處置入境體溫異常旅客，惟仍難防範無症狀帶原旅客之入境。未來若出現 H5N1 流感病患，目前感染症防治醫療網亦已完成收治病例之準備。至防疫物資，透過防疫物資管理系統，能即時進行全國物資之監控與調度，而 10% 全人口抗病毒藥物劑量，亦已儲備於年度新簽約的各新型流感採檢醫療機構中。另多次舉辦「防疫機關 H5N1 流感防疫無預警演習系列」，加強防疫人員的準備及情境應變技能，以能熟捻迎戰。而五道防線中最後一道倡導「個人與家庭防護」，為所有防疫作為之根本，全民落實咳嗽禮節與呼吸道衛生、正確的疾病就診知識（生病就醫、告知旅遊史等）與防疫觀念是防堵 H5N1 流感疫情的最佳防火巷。我國制定之「因應流感大流行執行策略計畫」，提出具創新策略可供他國學習之措施，更於 2007 年 28 國評比為平均狀況優（中位數約 57%），總評為高度準備。因此，臺灣已持續挹注動能於「四大策略、五道防線」之防疫措施，包括疫苗、抗病毒藥物等防疫物資貯備，並加強醫療體系、院內感染管控基礎建設及衛生管控措施，戮力迎戰下個流感全球大流行之嚴峻挑戰。

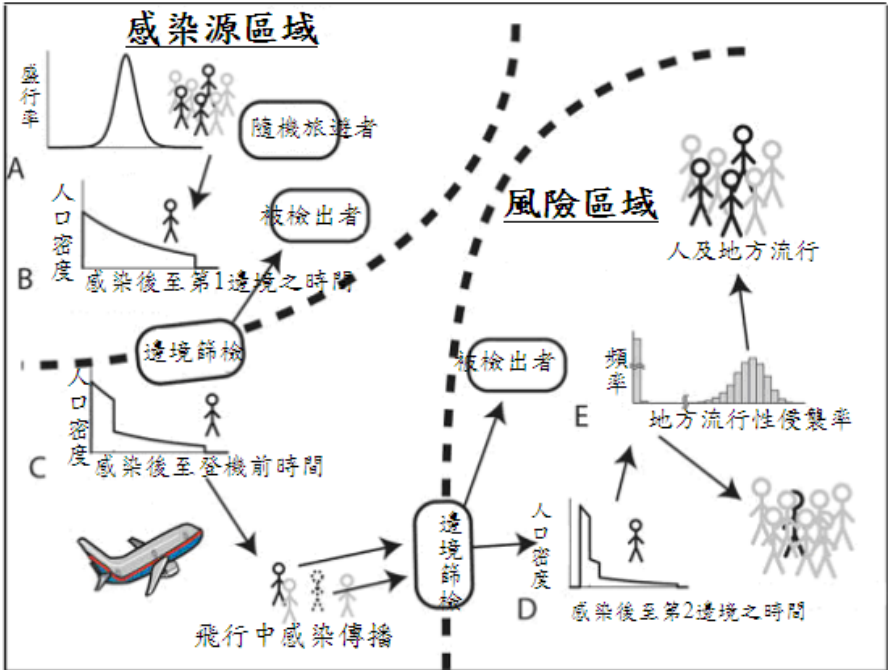
參考文獻

1. WHO. Current WHO phase of pandemic alert. Available at: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/phase/en/index.html
2. Shinya Y, Yasuo S, Takashi S, et al. Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. *Nature* 2006; 444: 378-82.
3. Karsten B, Nicole S, Alok S: Structural characterization and oligomerization of PB1-F2, a proapoptotic influenza A virus protein. *J. Biol. Chem.* 2007; 282:

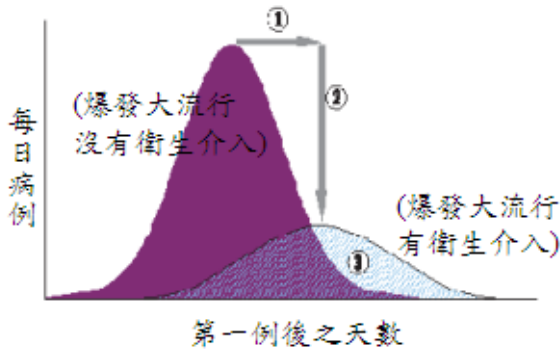
353-63.

4. Majury A, Ash J, Toye B, et al. Laboratory diagnosis of human infection with avian influenza. *CMAJ* 2006; 175:1371-2.
5. WHO. Recommended laboratory tests to identify influenza A/H5 virus in specimens from patients with an influenza-like illness. Available at: <http://www.who.int/csr/resources/en/index.html>
6. WHO. Recommended laboratory tests to identify influenza A/H5 virus in specimens from patients with a influenza-like illness. Available at: http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/1FC64B24-FEB2-4D88-9335-701A4DB1F801/0/labtest_to_identify_influenza_AH5_virus_in_specimens_from_Patients_with_an_influenza_like_illness.pdf
7. Oner AF, Bay A, Arslan S, et al. Avian Influenza A (H5N1) Infection in Eastern Turkey in 2006. *N Engl J Med* 2006; 355: 2179-85.
8. Apisarnthanarak A, Kitphati R, Mundy, ML, et al. Difficulty in the rapid diagnosis of avian influenza A infection-Thailand experience. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1252-3.
9. CDC. Awards \$11.4 million to develop new rapid diagnostic tests for avian influenza. Available at: <http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r061204.htm>
10. NIH. The American Chemical Society's journal Analytical Chemistry: M chip: A new tool for influenza surveillance. *Analytical Chemistry*. Available at: <http://www3.niaid.nih.gov/news/>
11. Daszak P, Kilpatrick AM, Chmura AA, et al. Predicting the global spread of H5N1 avian influenza. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 19368-73.
12. Murray CJL, Lopez AD, Chin B, et al. Estimation of potential global pandemic influenza mortality on the basis of vital registry data from the 1918-20 pandemic: a quantitative analysis. *Lancet* 2006; 368: 2211-8.
13. Nuño M, Chowell G, Gumel AB. Assessing the role of basic control measures,

- antivirals and vaccine in curtailing pandemic influenza: scenarios for the US, UK and the Netherlands. *J Royal Society Interface* 2006; 1742-5662.
14. Caley P, Becker NG, Philp DJ. The waiting time for inter-country spread of pandemic influenza. *PLoS ONE* 2007; 2: e143.
 15. Lipsitch M, Cohen T, Murray M, et al. Antiviral resistance and the control of pandemic influenza *PLoS Medicine* 2007; 4: e15.
 16. Christian MD, Hawryluck L, Wax RS, et al. Development of a triage protocol for critical care during an influenza pandemic. *CMAJ* 2006; 175: 1377-81.
 17. Melnychuk RM, Kenny NP. Pandemic triage: the ethical challenge. *CMAJ* 2006; 175: 1393.
 18. CDC. Interim pre-pandemic planning guidance: community strategy for pandemic influenza mitigation in the United States-Early, targeted, layered use of nonpharmaceutical interventions 2007. Available at:
http://www.pandemicflu.gov/plan/community/community_mitigation.pdf



圖一、全球大流行流感疫病輸入過程：(A)感染源區域(source region)出現隨機旅客(random traveler)感染大流感病毒，(B-D)出境篩檢、飛機上傳播、入境篩檢，(E)在風區域，未被篩檢出之「無症狀感染旅客的輸入」，可能引起嚴重或輕微之地方性大流行(endemic)。



圖二、模擬依流感流行嚴重度之實施社區減害非醫藥介入措施策略之預期降低風險效果；社區減害目標：(1)延後流行尖峰時間、(2)壓縮流行尖峰之醫院及機構負擔、(3)縮減總病例數及衛生衝擊。