

遏止流感大流行於源頭的防治策略

莊人祥

衛生署疾病管制局第五組

前言

禽流感 (Avian Influenza) 泛指主要感染禽類的一群流行性感冒病毒，其中屬高致病性的 H5N1 型禽流感病毒，於 1996 年首度在中國廣東的鵝發現，1997 年開始在香港造成禽傳人，當時共感染 18 個案並導致 6 人死亡。目前禽類禽流感的疫情已藉由候鳥的遷移路徑橫掃亞洲並入侵歐洲的養禽場；迄 2003 年底至今，H5N1 病毒感染人的疫情正肆虐於越南、泰國、印尼、柬埔寨，共感染 124 人、造成 63 人死亡 (截止至 2005 年 11 月 7 日)。雖然，世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 仍將之判定為非常有限性的人傳人感染 (Very Limited Human-to-human Transmission) (1, 2)，但專家提出警告，H5N1 病毒可能與人類流感病毒進行基因交換而逐漸適應於人體(3)，一旦演進成有效性人傳人感染的病毒株，以現今四通八達的運輸網路，其傳染散播的速度將異常快速，最後導致所謂的流感大流行 (Pandemic Influenza)。

在 20 世紀，共爆發三次流感大流行，分別是 1918 年的西班牙型流感、1957 年的亞洲型流感及 1968 年的香港型流感。1918 年的大流行估計造成全球四、五千萬人死亡，1957 年及 1968 年則估計分別有兩百萬、一百萬人因此致死。由於三次流感大流行所造成的死亡人數範圍甚大，將來一旦出現人傳人的 H5N1 病毒，屆時到底會有多少人死亡，實則沒有人估得準，雖說 WHO 保守估計可能造成兩百萬到七百四十萬人死亡 (以 1957 年大流行的參數計算)，其實決定死亡人數的相關因素有四：被感染者的人數、病毒的毒性、被感染者的人口結構與特性、防治策略的有效性(1)。

一般而言，感染症的整體防治策略其目的在於降低該致病原的基本再生數

(Basic Reproduction Number, R_0)。基本再生數是指一個初發病例在易感的人群中引起的平均繼發病例的個數(4)。當 R_0 大於 1，則該疾病便能繼續在人群中傳播；一旦 R_0 小於 1，則該疾病便能被撲滅。降低致病原基本再生數的方法有三：(一)增加社會距離措施(Social Distance Measures)：藉由停止上班、上課或管制特定場所之出入以阻絕傳染。(二)治療或隔離(Isolation)：藉以降低感染者的傳染力。(三)疫苗接種或抗病毒藥物預防性投藥：藉以降低未感染者的可感受性(5)。

對抗傳染病最有效的武器莫過於是疫苗之預防接種，可惜直到現在為止，仍未研製出有效預防禽流感的疫苗(美國剛完成第一期臨床試驗)，即使疫苗已研發出來，以現在的技術往往還須 6 個月的時間才能生產出足夠的疫苗(6)。至於抗病毒藥物，尤其是神經胺酶抑制劑(Neuraminidase Inhibitor)包括克流感(Tamiflu)及瑞樂沙(Relenza)，可有效抑制 A 及 B 型流感病毒(7)。因此，當大流行疫情發生，而疫苗尚未準備妥當前，抗病毒藥物大概是最有效的一道防治措施。

不過，要抗病毒藥物顯著發揮阻絕傳染的功用，預防性投藥是有必要的。雖然大規模地預防性投藥極有可能遏止疫情的擴散(8)，然而一旦疫情已全面四散，因需事前儲備大量抗病毒藥物，此策略就顯得不切實際。然而，是否此策略可能用來遏止流感大流行於源頭，或至少能延緩疫情的蔓延以待生產足量的禽流感疫苗？針對這個問題，美國國家衛生院(National Institutes of Health)在 2004 年 10 月底於亞特蘭大召開專家會議，會議結論為邀請美國 Emory University 的 Longini 教授(生物統計學家)、英國 Imperial College London 的 Ferguson 教授(數理流行病學家)分別用其所發展的模擬模式，以泰國的人口結構參數進行流感大流行是否能在源頭即加以遏止的防治策略模擬(9)，2005 年 8 月初此二教授分別發表其研究結果於 Science 與 Nature 雜誌(5, 10)。由於此兩篇研究的發表，促使羅氏藥廠(Roche)於 2005 年 8 月 24 日

捐贈三百萬人份的 Tamiflu 給 WHO 供其緊急調度使用，以幫助東南亞較貧窮的國家快速撲滅剛爆發的疫情(1)。鑒於此兩篇研究對流感大流行的防治策略極具參考價值，有必要加以比較其模擬模式架構與參數、防治策略的模擬評估結果，以供我國修訂因應流感大流行之防治策略參考。

兩模擬模式主要基本參數比較

兩模擬模式雖都是用所謂的 Discrete-time Stochastic Simulation Model，且雖都是以泰國的人口結構、過去流感大流行的歷史資料為依據，但最後用在模式中的各項參數其實還是有些出入的。整體而言，Longini 的模式是較樂觀的。表一為比較兩模式的 10 個主要基本參數值。

1. 人口結構參數：兩模式都是以泰國的人口資料為本估計而得，不過 Longini 的模式其所設定的人口數只有 50 萬人，人口密度為 89 人/km²；Ferguson 則以整個泰國加上其國界周邊 100 公里寬範圍的人口、土地面積去設定，總人口數約 8500 萬人，雖未說明其平均人口密度，但利用人口密度的值對鄉村與都市作定義，以評估疫情爆發於鄉村與都市的差別。
2. 流感參數：包括平均潛伏期、感染到具傳染力的平均時間、侵襲率、感染者有症狀的比例、基本再生數等。由其所設定參數之值，似乎 Ferguson 的模式其預期的新型流感病毒的毒性較為強悍。
3. 抗病毒藥物效能：包括感染者預防性投藥後罹病率、感染者預防性投藥後傳染力，均是 Longini 的模式其抗病毒藥物效能較佳。
4. 疫苗預防接種：亦是 Longini 的模式較樂觀；Ferguson 認為疫苗預防接種在大流行來襲前不可能發生。
5. 預防性投藥措施：Longini 模式的 Targeted antiviral prophylaxis (TAP) 及 Geographically Targeted Antiviral Prophylaxis (GTAP) 其實分別等同於 Ferguson 模式的 Social Targeting 及 Geographic Targeting。Drug-sparing

Geographic Prophylaxis 則是對新被確診病患周邊數公里範圍最近的一至五萬人給與預防性投藥措施。

6. 增加社會距離措施：Longini 模式只有居家隔離（Household Quarantine），Ferguson 模式則有停止上班上課、地區隔離（Area Quarantine）。

表一 Longini 與 Ferguson 兩模擬模式基本參數設定之比較

| 參數 | Longini | Ferguson |
|--------------------------|-------------------|---|
| 人口設定 | 泰國：50 萬人 | 泰國：8,584 萬人 |
| 人口密度（人/km ² ） | 89（相當於東南亞鄉村） | 鄉村：低於 600 都市：高於 6000 |
| 平均潛伏期（天） | 1.9 | 1.48 |
| 感染到具傳染力的平均時間 | 第 4.1 天 | 第 2.6 天 |
| 侵襲率 | 33% | 33% |
| 感染者有症狀的比例 | 67% | 50% |
| 基本再生數（R ₀ ） | 1.4 | 1.5 |
| 感染者預防性投藥後罹病率 | 為未服藥感染者的 40% | 為未服藥感染者的 70% |
| 感染者預防性投藥後傳染力 | 為未服藥感染者的 38% | 為未服藥感染者的 40% |
| 疫苗預防接種 | 有（但疫苗效能較差） | 無 |
| 預防性投藥措施 | 1. TAP 2. GTAP | 1. Social Targeting 2. Geographic Targeting 3. Drug-sparing Geographic Prophylaxis |
| 增加社會距離措施 | 居家隔離 | 1. 停止上班上課 2. 地區隔離 |

縮寫：Targeted antiviral prophylaxis (TAP), geographically targeted antiviral prophylaxis (GTAP) 亦稱 ring prophylaxis

資料來源：(5, 10, 11)

兩模擬模式結果比較

Longini的主要結論為當致病原的 R_0 小於 1.6 時施以預防性投藥措施，即足以遏止流感大流行於源頭。另外，儲存 10 萬到 100 萬人份的抗病毒藥物即足供治療與預防性用藥。如預防性投藥措施結合疫苗預防接種，則可成功遏止 R_0 高達 2.1 的大流行。如預防性投藥措施結合疫苗預防接種與居家隔離，則可成功遏止 R_0 高達 2.4 的大流行。另外，務必得在第一個案例發生的 21 天內施行上述防治措施，且在偵測到指標案例後兩天內進行預防性投藥措施，否則將錯失遏止大流行的機會(10)。

Ferguson則認為當致病原的 R_0 小於 1.8 時，結合預防性投藥與增加社會距離措施即足以遏止流感大流行於源頭，但要達到此一目標，得儲存 300 萬人份的抗病毒藥物才夠。即使無法遏止，亦能延緩大流行一個月或以上的時間，以待疫苗的開發與生產。另外，防治措施的效果取決於臨床案例的確診時效性（必須在前 20 名感染案例發生前開始施行防治措施）與配送抗病毒藥物給目標族群的速度(5)。

雖然兩篇研究對於如何遏止流感大流行於源頭的難易度有著南轅北轍的看法，但如果以下條件均能做到，他們應該皆會認為遏止流感大流行於源頭是可行的(11)：

1. 感染病例能被迅速診斷。
2. 病毒傳染散播的速度不快。
3. 大量抗病毒藥物可迅速配製與運送到疫區。
4. 輔以施行嚴格隔離或其他措施。

討論

時值候鳥南飛，亞洲、歐洲頻傳禽類感染 H5N1 禽流感疫情之際，東南亞四國亦時傳人感染 H5N1 禽流感，即使台灣為非疫區，但因台灣與中國、東南亞貿易往來頻繁，再加上台灣最近才截獲中國大陸漁船走私禽類感染 H5N1 病

毒，因此如何阻絕境外的病例進入台灣—決戰疫病於境外—這大概是目前最重要的課題之一。今年七月十二日台灣捐贈 6 萬人份的 Tamiflu 協助越南對抗禽流感疫情，除響應 WHO 之呼籲及希望保護在越南的 3 萬台商及僑民外，亦希望能遏止大流行於源頭。八月初 Science 與 Nature 發表這兩篇防疫策略模擬研究，加上後來羅氏藥廠捐贈 300 萬人份 Tamiflu 給 WHO，在在證明台灣之前捐贈抗病毒藥物給越南的策略是正確的。

細讀此二卓著之研究結果，心中實在一則以喜、一則以憂。喜的是只要詳細規劃傳染阻絕手段與儲備充分的抗病毒藥物與疫苗，即可遏止大流行於源頭；憂的是台灣的抗病毒藥物與疫苗不足、如何將大量抗病毒藥物於兩天內迅速配送到疫區、如何加強監測以確保能在第一個案例發生後三週內或前 20 名感染案例發生時偵測出來、如何施行大規模的隔離措施。

在抗病毒藥物與疫苗部份，國衛院都正加緊研發當中，除已完全掌握 Tamiflu 的製程，衛生署最近亦將與羅氏藥廠洽談授權生產與申請強制專利授權的事宜；國衛院在研發對抗禽流感的疫苗亦有所進展，同時衛生署亦與國內外疫苗廠洽談購買禽流感疫苗的可能性。至於其他三項問題，均牽涉須動員整個醫療衛生體系，甚至是其他部會、縣市一同規劃與執行應變計畫，再加上民眾的配合才可能成功。相信在陳總統兩次針對禽流感防治召開國安會議的鞭策下，各部會、各縣市的協調運作會愈來愈純熟，再加上過去的抗煞經驗，藉由不斷的演習、教育訓練、及民眾衛教宣導，一旦疫情果真發生在台灣，由於已作萬全準備，政府與民眾應可從容應戰。

參考文獻

1. World Health Organization. Avian Influenza. [cited 2005 Nov 4]; Available from: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/

2. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005;352(4):333-40.
3. Abbott A, Pearson H. Fear of human pandemic grows as bird flu sweeps through Asia. *Nature* 2004;427(6974):472-3.
4. Anderson RM, May RM. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford: Oxford Univ. Press; 1992.
5. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, Fraser C, Riley S, Meeyai A, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 2005;437(7056):209-14.
6. HHS Pandemic Influenza Plan. Washington, D.C.: U.S. Department of Health & Human Services 2005.
7. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(13):874-80.
8. Longini IM, Jr., Halloran ME, Nizam A, Yang Y. Containing pandemic influenza with antiviral agents. *Am J Epidemiol* 2004;159(7):623-33.
9. MIDAS Consultation on Pandemic Influenza Meeting Report. [cited 2005 Nov 4]; Available from: http://www.nigms.nih.gov/News/Meetings/MIDASConsultation_10-27-2004.htm
10. Longini IM, Jr., Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Cummings DA, et al. Containing pandemic influenza at the source. *Science* 2005;309(5737):1083-7.
11. Butler D. Drugs could head off a flu pandemic--but only if we respond fast enough. *Nature* 2005;436(7051):614-5.