

禽流感在人類的重大流行史觀與公共衛生

曾子容¹、施浩榆²、詹大千³、李昌駿⁴、萬灼華²、
顧家綺⁵、顏慕庸⁶、金傳春^{7*}

摘要

禽流感近二十年對全球民眾健康與社會經濟影響甚鉅，在多種亞型的新型流感病毒中，禽流感病毒扮演間接或直接感染人的角色。禽流感病毒的抗原變異及病毒基因重組導致病毒不斷演化，產生各式各樣在地化的病毒變異株(virus strains or variants)，可影響禽類健康，甚而「低」致病性的禽流感病毒也能造成人類重症與死亡，若病毒在環境中無法完全根除，將易導致往後爆發疫情的惡性循環。

當新型 H7N9 及其他亞型的禽流感病毒仍肆虐於中國之際，毗鄰的臺灣更應嚴陣以待未來病毒若入臺灣後的衝擊；此外，原在我國禽類長年流行的舊 H5N2、H6N1 亞型禽流感病毒及自 2015 年年初侵襲臺灣造成全臺禽場大流行的 H5N2、H5N3 及 H5N8 亞型 H5 之 2.3.4.4 演化分支新禽流感病毒至今的演化及其可能跨越宿主傳播人的潛力，亦必須及時評估。

有鑒於此，本文先偏重禽流感病毒的特性、流行病學特徵及禽流感病毒在人類的流行史；期望讀者能徹底明瞭病毒與流行的關係，將有助於提升未來防疫的成效。

關鍵字：禽流感、全球流行、臺灣疫情、預防與控制策略

¹ 輔仁大學醫學院公共衛生學系

² 臺大獸醫專業學院獸醫學系

³ 中央研究院人文社會科學研究中心

⁴ 中央研究院基因體研究中心

⁵ 臺大醫學院免疫學研究所

⁶ 臺北市立聯合醫院傳染病防治部

⁷ 臺大公共衛生學院流行病與預防醫學研究所

通訊作者：金傳春^{7*}

E-mail : chwanchuen@gmail.com

投稿日期：2015年5月7日

接受日期：2016年2月4日

DOI : 10.6524/EB.20160308.32(5).001

前言

流感病毒在臺灣的流行主要分為三類：(一)人流感多在氣溫低時流行而有明顯的季節性，(二)A型豬流感病毒常在人流感爬坡前先上升[1]，因此過去在季節性流感 H1 與 H3 互換流行時，有其預警效果，及(三)禽流感自 2003 年起在全國流行「低致病性」禽流感病毒 H5N2 至今已近 13 年，加上中國大陸自 2013 年流行「低致病性」禽流感病毒 H7N9 感染人類而導致重症與死亡個案，以及 2015 年 1 月爆發的三種新 H5 亞型高病原性禽流感演化分支 2.3.4.4 病毒(H5N2、H5N8、H5N3) 及舊型 H5N2 病毒的全島流行，其所涵蓋的流行面、禽場數、禽種及病毒亞型，均是最嚴重的流行。因此，本文偏重禽流感病毒的流行史觀，期能導引臺灣醫界、公共衛生決策人員、獸醫畜牧養殖人員及農業官員對此重要而極有潛力的人畜共通傳染病能有更深認識，齊心協力避免臺灣重蹈類似 1968 年香港發生 H3N2 全球大流行的覆轍。

禽流感簡介

流感病毒屬於正黏液病毒科(Orthomyxoviridae)，包括 A、B、C 三型，其中 A 型流感病毒感染家禽、畜；B 及 C 型流感病毒主要在人群中流竄。A 型流感病毒感染的宿主最多，在流行病學上最重要，其 HxNy 亞型命名是由血球凝集素(hemagglutinin, HA)與神經胺酸酶(neuraminidase, NA)兩種具抗原性的表面醣蛋白來決定，血球凝集素可附著於不同動物的紅血球，導致紅血球凝集，也是病毒進入宿主的敲門磚，決定病毒是否感染某些宿主；神經胺酸酶可水解細胞表面的唾液酸(sialic acid)，因而將病毒自宿主細胞釋出進而感染鄰近細胞。臨床上常用的克流感(oseltamivir)是針對病毒的神經胺酸酶，以防堵其產生更多的子代病毒。至 2015 年在自然界的流感病毒總計 18 種 HA 亞型及 11 種 NA 亞型中，在禽類共有 16 種 HA 亞型及 9 種 NA 亞型，因此禽類擁有多種的流感病毒亞型。

流感病毒流行病學中最重要的關鍵在於病毒的變異，簡言之，流感病毒的變異有兩類：(一)抗原漂變(antigenic drift)：核苷酸序列的點突變，包括單一核苷酸的置換、插入和刪除；(二)抗原移變(antigenic shift)：病毒內八段核醣核酸(ribonucleic acid, RNA)基因的重組(reassortment)，此八段基因可來自兩種不同宿主的流感病毒而重新組成(如 4+4、5+3 等不同組合)，或來自三種不同宿主的流感病毒而新組成(如 3+3+2、4+2+2 等)。如此流感病毒可由甲宿主跨越物種傳播至乙或丙等宿主，若某一宿主未見過此新病毒，體內尚缺抗體而致使新形成的病毒在該宿主之傳播力甚高，如 2009 年的新型流感 H1N1 亞型，自其被發現的 4 個月內於人群中已發生跨國、跨洋洲的全球流行，所以察覺新亞型流感病毒的偵測工作格外重要。

禽類在禽流感病毒的變異與傳播扮演重要的角色，因多數的血球凝集素亞型(HA)均能感染禽類，其後直接在禽體內進行 RNA 片段基因重組，而水禽又是流感病毒的重要保毒宿主(reservoir)。禽流感病毒依其對雞的致病力分為「高致病性禽流感(highly pathogenic avian influenza, HPAI)病毒」及「低致病性禽流感(low pathogenic avian influenza, LPAI)病毒」(我國農業官方習稱「高或低病原性禽流感病毒」)，在防疫偵測上，過去多針對家禽體內 H5 和 H7 兩亞型病毒，因為高致病性禽流感往往源自於此兩亞型病毒。近年分子流行病學研究已發現中國大陸的禽流感 H9N2 亞型病毒[2-3]與臺灣的 H6N1 亞型禽流感病毒均有隨著年代而增加其在雞群的分離率、抗體盛行率以及基因重組的能力[4]，再加上臺灣已有 H6N1 的人肺炎病例[5]，在在顯示非 H5 非 H7 的其他禽流感亞型病毒的偵測也十分重要，尤其須檢視其在流行病學的重要性是否與年俱增而加重其對人的可能威脅。

禽流感病毒在人類的病例與重大流行史觀

一、全球流行

在20世紀有三波全球性大流行。此三波的病毒亞型不同，但均與禽流感相關，且預防接種疫苗較慢，所以全球死亡人數仍十分可觀(表一)。

表一、十次禽流感感染人的病毒亞型、流行年代、地區、病例數、死亡人數與感染族群

年代	1918	1957	1968	1997	2003 2016	1999	2009	2013	2013/11	2014
病毒亞型	H1N1	H2N2	H3N2	H5N1	H5N1	H9N2	新型 H1N1	H7N9	H10N8	H5N6
地點	西班牙	亞洲/ 中國貴州	中國/ 香港	香港	印尼、 越南、 中國、 埃及	香港	全球	中國	中國	中國
病例數 (人)				18	846	3		693	3	10
死亡人數 (或致死率%)	約 5千萬	150萬	100萬	6 (33%)	449 (53.1%)	無	約 18,500	40%	3	4
病毒來源	人、 禽、 豬	禽類 HA、 NA、PB1 其他 5 段 來自人類	禽類 HA、 PB1 其他 6 段來自 H2N2	廣東鵝 HA、 小水鴨 NA、 其餘六 段鵝	1997 H5N1 的 病毒演化 及錯雜化		豬(HA、 NA、M、 NP、NS) 禽(PB2、 PA) 人(PB1)	野鳥 HA、NA 6 段內部 基因來 自於 H9N2	野鳥 HA、NA 6 段內部 基因來 自於 H9N2	H5 來自 H5N1 N6(鴨的 H6N6) 內部基因 來自鴨的 H5N1
感染族群	青壯 年	孩童	皆影響	活禽 接觸者	禽類接觸	散發	65 歲以下 成人及 孩童	活禽 接觸者	散發	散發

*H5N1, H7N9, H5N6 的人病例數據來自世衛組織與學術文獻至 2016年1月20日

(一) 1918年的H1N1西班牙流感的全球嚴重流行 (Spanish flu)

自1918年爆發H1N1亞型流感病毒，傳播速度極快。此病毒確切來源未知，有些學者認為是人、禽、豬三方的片段基因重組而成[6]。

(二) 1957年的H2N2亞洲流感 (Asian flu)

在1957年的亞洲流感，由於此H2N2病毒的兩外套膜蛋白(HA與NA)均自H1N1改變為H2N2，當時死亡人數約100萬人，對全球公共衛生的影響很大[7]。

(三) 1968年的H3N2香港流感 (Hong Kong flu)

1968年在香港發生H3N2亞型的香港流感，由於NA仍是N2亞型，所以此波死亡人數較1957年的H2N2流行為少。

上述三波全球流行源於動物流感病毒基因重組而產生的新病毒，對人類沒有足夠的保護抗體，而易造成全球大流行，尤其三波流行中兩波源自亞洲，而流行至美洲與歐洲時，死亡人數更多，所以在亞洲流感的偵測於全球流感防衛體系中扮演舉足輕重的角色。

(四) 1997年的H5N1禽流感感染人的病例與其後跨國流行

香港首次發現人感染A型(H5N1)禽流感，分子流行病學探究發現自病人分離得的H5N1病毒與活禽市場雞的H5N1病毒同源[8]，顯示可直接從雞傳播至人，而不需經中間宿主的豬[2-4]；尤其香港活禽市場的鵝鴨扮演非常重要的流感病毒基因重組角色，得此偵測結果後，香港活禽市場每週有休市日，且不准鵝鴨進入活禽市場。

在2003年5月青海湖突然出現史無前例的多種野鳥暴斃死亡，發現是感染禽流感H5N1病毒，此病毒經過體型大的斑頭雁野鳥跨越青藏高原，而從亞洲散佈至歐洲，也經由野鳥的傳播路線而將病毒帶至非洲[9]。所以H5N1病毒扮演重要跨國、跨洋洲流行的角色。

至2016年1月20日H5N1的人感染病例仍增，致死率居高不下[WHO]。為何H5N1病毒並沒有造成如20世紀那三波重大的全球流行，科學家認為人類的積極偵測、早期預警、即早介入，以及此型病毒的在人際間傳播較慢所致。

(五) 1999年起發生禽流感H9N2病毒感染人的病例

1999年出現H9N2亞型禽流感病毒感染人病例，同年底再次現蹤，此亞型病毒在中國大陸盛行率最高，所以此後陸續發生H7N9、H10N8病毒的內部六段基因均來自H9N2病毒。換言之，過去認為禽流感病毒僅H5與H7會造成禽類的流行，而漠視非H5與非H7禽流感病毒的流行潛力，是值得修正的觀念。

(六) 2009年的H1N1新型流感病毒的全球大流行

此次由源於豬、禽、人流感病毒三重組變異後而產生全球性流行的新型流感病毒[10]；且具人傳人的高度傳播力，自發現此新型病毒後兩個月內已蔓延至全球流行。病毒偵測發現此新型的H1N1病毒在南半球的

冬季時已取代過去的季節性流感病毒H1N1，所以至9月即可看見北半球也邁入此新型的H1N1病毒的優勢傳播。所幸這波全球流行的疫苗備製快速，許多進步國家的死亡人數均比原預期較低，臺灣在這波全球流行由國光公司首度製備新型的H1N1流感病毒疫苗，自給自足提供國內防疫，在國小全面接種兩週後，學童的H1N1新型流感病例數即大幅下降[11]，顯示疫苗防疫的重要性。

(七) 2013年的H7N9新型禽流感病毒造成中國大陸的重症病例與死亡

中國大陸在2013年2月開始爆發H7N9禽流感病毒感染人的嚴重與死亡病例後，2014年的流行涵蓋面較廣，人的群聚病例也較多[12]，至2016年1月20日全球總計693人，死亡277人。中國大陸至今年流行從未中斷，確診病例中多半具有活禽接觸史[13]，流行嚴重區包含廣東、浙江、江西等地；並造成臺灣4例境外移入病例、香港13例輸入病例、加拿大2病例及馬來西亞1病例。另臺灣最近有一名江蘇昆山經商的56歲臺商因感染H7N9，於2016年1月19日上午在陸病逝，經此臺商兒子探父返臺而主動向松山機場檢疫人員通報，是我國首宗染H7N9禽流感死亡人病例；也是自2013年起的第3名國人在陸感染H7N9病例，3名染病臺商均曾至江蘇省，前兩例確診病患返臺後發病，為H7N9境外移入病例，經國內醫院救治而痊癒。

香港大學管軼教授研究指出H7N9禽流感病毒在中國大陸已「地區化」，並在華東與華南地區形成地方化流行演化分支(clade)，與當地原有的禽流感H9N2亞型病毒衍生出至少48種的基因重組變種，病毒毒力強，且高於最初流行的H7N9病毒，因而建議關閉活禽市場、採用集中飼養、中央屠宰等方式，以嚴防動物跨區運輸傳播[14]。

(八) 中國大陸的H10N8禽流感病毒感染之人病例

在2013年11月底，中國江西南昌出現全球首例H10N8病例，12月底南京出現第2例病例，而2014年2月在江西發現第3例病例，三者均有活禽接觸史，最後皆死亡，此H10N8亞型的禽流感病毒內部六段基因是源於中國最常見的H9N2亞型禽流感病毒[15]。

(九) 中國大陸 H5N6禽流感病毒感染之人病例

2014年5月四川出現全球首例人感染H5N6亞型禽流感病毒病例；12月廣東發生第二例，2015年2月雲南出現第三例重症病例，三例具野禽接觸史，且均死亡[16]。至2016年1月8日，全球共計人感染H5N6亞型禽流感病毒6例（四川1例、雲南2例、廣東3例），其中4人死亡。此病例數仍在增加中，至2016年1月20日已達10例（9例通報至世衛組織，另1例為文獻寶島的輕症病例），值得重視。

基因序列分析結果得知目前H5N6禽流感病毒已有多元化之情形，且散布在中、越及柬埔寨的家禽中(<http://www.fao.org/3/a-i4199e.pdf>)。

二、臺灣的禽流感病毒流行史

(一) H5N2亞型禽流感病毒

臺灣於2003年底至2004年初，雞群爆發「低」致病性H5N2禽流感的全島流行，其後證明此病毒株來自1994年墨西哥的H5N2亞型禽流感病毒提供H5與N2兩基因，而其內部的六段基因來自臺灣本土雞群已流行達四十年之久的H6N1禽流感病毒，是一「墨臺基因兩重組」病毒，其真正的來源仍難明瞭[4]。然經過全面撲殺防疫後，於往後幾年依舊有不定時的雞疫情爆發，至2012年，農委會對外正式宣布此H5N2亞型的禽流感病毒已演化成為「高」致病性，且在臺灣持續演化[4]。另臺灣早期的低致病性鴨流感H5N2病毒與雞不同，且同一隻鴨也會分離到僅3個胺基酸相異而呈現不同表現型(phenotypes)的鴨流感H5N2病毒，更重要的是臺灣有些低致病性鴨流感H5N2病毒生物性狀變異株(virus variants)可感染哺乳動物的狗腎細胞(Madin-Darby canine kidney, MDCK cells) [17]。

有鑒於此，衛生福利部疾病管制署（以下簡稱疾管署）自2012年5月至7月針對本島相關禽畜業者進行血清流行病學調查，發現將近3%(10/335)的禽類接觸者對此H5N2亞型病毒產生抗體陽性(http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/5/13-1393_article)。而此臺灣在地化的H5N2亞型禽流感病毒未來是否有機會演化成可感染人的流感病毒，尚仰賴持續的病毒及血清兩方面偵測。

2015年年初，禽流感H5疫情在全臺爆發，由防檢局的初步結果，發現此舊H5N2亞型的禽流感病毒之地理分布廣，顯示禽農對於禽流感的防治仍有待加強。

(二) H6N1亞型禽流感病毒

自1970年起，低致病性H6N1亞型禽流感病毒在臺灣家禽間已流行40餘年[18]。分析往昔臺灣H6N1禽流感病毒，發現其在高病毒量時，可感染實驗鼠。在2013年時，臺灣感染全球首例的H6N1人肺炎病例[5]。流行病學調查未能解釋此病例如何得病，顯示此亞型病毒在公共衛生上有著不可輕忽的重要性。又H6N1禽流感病毒提供內部基因給臺灣的雞H5N2禽流感病毒而助其不斷演化，兩者的共伴關係值得長時間追蹤，以利進行跨物種傳播之風險評估。

值得注意的是臺大獸醫系研究群發現2014年自狗分離得一H6N1狗流感病毒(A/canine/Taiwan/E01/2014)，分析發現其極近似往昔臺灣H6N1禽流感病毒，且在病毒的PB2基因之627位點胺基酸有嗜哺乳類的變異(E627K)，值得公共衛生重視[19]。

(三) 2014至2015年新型H5N2、H5N8與H5N3三亞型禽流感病毒

新型高致病性禽流感H5N8病毒於2014年1月在南韓種鴨場，因鴨蛋產量降60%而偵測得[20]，其後在附近肉鴨場與濕地小水鴨群聚死亡，分析

此新型H5N8病毒基因序列，以當時的病毒基因庫比對資料，發現其為基因重組的「新」病毒，即病毒八段基因中，有HA、NA、PB2、NP四段基因是與2010年的江蘇鴨H5N8病毒較近(>97.2%)，而另PB1、PA、M、NS四段基因與2011年的中國東部鴨H5N2病毒最近似(>98.2%)。換言之，此新型H5N8病毒是基因重組的新病毒，分子流行病學研究也顯示，甲地家鴨中的禽流感病毒可經由自然界水鳥(野飛禽)保存禽流感病毒的基因池(gene pool)，再間接影響另一乙地家鴨感染。此新H5N8病毒的複製力高及其傳播致禍的流行威力又較原H5N1病毒為強，所以在亞洲、美洲、歐洲均有跨洋洲與跨國流行，可見鴨流感病毒基因序列對明瞭病毒來龍去脈與防疫策略之重要。

2014年底至2015年初在臺灣爆發的新型H5禽流感流行有幾項重要流行病學特徵，值得啟動相關的人流感防疫措施：(1)臺灣史上最大規模的「高」致病性禽流感流行，凡任一流行的波及面愈廣，其後的防疫也更加艱鉅；(2)流行禽種中鵝的致死率過高，為往昔鵝農所未見，顯示此為一「新」型病毒；(3)流行地理分布是自臺灣南部始而往中部，再擴及至北部的由南至北方向流行；(4)臺灣雞鴨養殖密度過高又相距甚近，因鴨可保存禽流感病毒良久，而雞卻可將病毒由呼吸道傳播至人，而增其感染人的機會；(5)由病毒亞型可見有些禽場同時有新型H5N2與新型H5N8兩亞型流行或新型H5N2與新型H5N3兩亞型流行；(6)臺灣自2003年始流行至今雞的舊H5N2亞型病毒，自「低」致病性至2008年提升致病力，2012年官方宣布為「高」致病性H5N2，然2015年是自2003年全面撲殺後，首見的涵蓋面較廣的大幅度疫情，且不少縣市是有新、舊型H5N2的兩種病毒流行(<http://ai.gov.tw>);及(7)此波流行的新型高致病性禽流感H5病毒是屬於演化分支2.3.4.4，且在臺灣已趨多元化[21]。

未來上述六項流行觀察，與原在臺已流行四十餘年的禽流感H6N1病毒及在中國與時俱增流行省地的禽流感H7N9病毒的潛在威脅，加上新型H5N2、H5N8及H5N3三亞型禽流感病毒的HA基因是源自H5N1演化，而H5N1自2003年至2016年1月仍有人病例傳出，及新型H5N8等病毒已較原H5N1的病毒複製力高，易生更多的新子代病毒，在禽類傳播力已大於其祖先的H5N1病毒，又可自健康鴨鵝造成禽間傳播[22]，因此公共衛生的萬全準備，誠為必要。

新型禽流感病毒感染人的流行病學特徵

一、季節分布

過去流感的流行因每一國家氣候、緯度與人口密度的不同，流行型態也有很大的差異。大致來說，熱帶地區是終年均有流感病毒活動，亞熱帶地區的流感病毒活動月較熱帶國家為短，溫帶與寒帶國家即有明顯陡升陡降之

季節性高峰，有趣的是近年的跨國研究，發現可以先從熱帶國家流感病毒的流行改變，來協助溫帶與寒帶國家的流感預警。

二、時間與空間分布與傳播模式

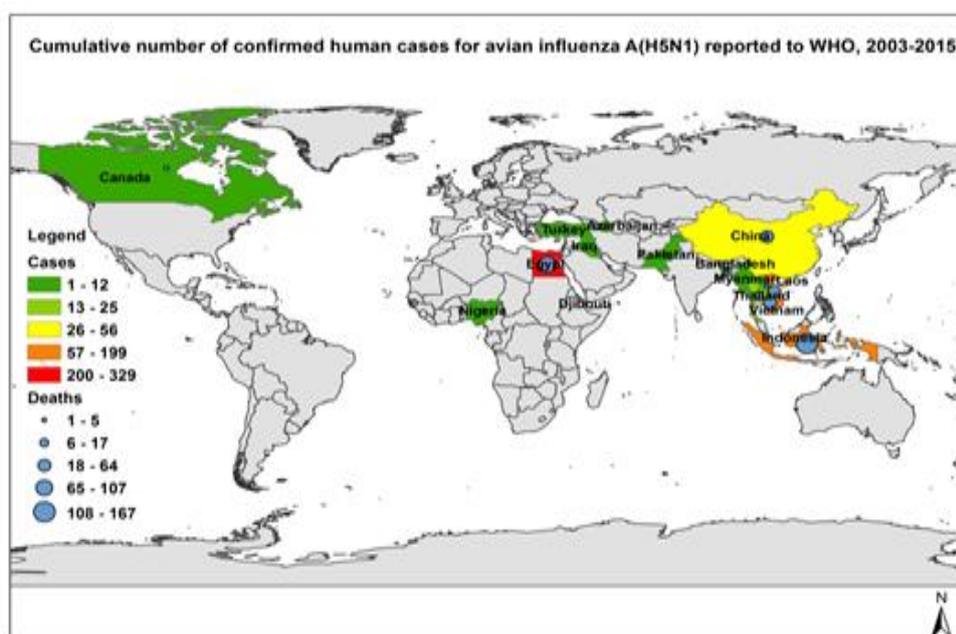
(一) H5N1禽流感病毒

1、H5N1人病例的地理分布

自2003年至2016年1月20日共有16國有H5N1禽流感病毒感染人的病例，已累計846人感染與449人死亡，致死率(case fatality rate)53.07%，流行涵蓋面廣，包含亞洲、非洲、歐洲，其中埃及與印尼兩地(圖一)，累積病例數高、死亡人數也高，可能與其飼養禽類密度有關。另一特點是埃及為亞洲與非洲中繼站，禽類交易必經之地，又歷經政經社會變動，許多人失業而回鄉養禽，因而可能造成病毒在此散播；另有可能是因埃及政府施打疫苗，而產生病毒「在地化」情形，造成此一大幅度流行[23]。因此禽流感病毒在不同地方有不同的傳播方式，可能的途徑包含候鳥的移動、貿易活動、家禽的飼養與野生鳥類的接觸等，均可能造成地區侷限性的流行或跨界傳染的疫情。

2016年1月13日四川公布首例H5N1確定病例，患者為成都市42歲男性，發病前有活禽接觸史。

H5N1地域擴散上是由家禽感染後引入歐洲，而美國是由鄰國的候鳥傳播。亞洲與非洲部分，候鳥與家禽均是可能的感染源[24]。因此在沒有貿易禁令的限制下，未來H5N1病毒可經由陸路或海運的家禽而傳播到歐洲、非洲以及美國等地。平時常規性的禽類病毒與血清監測為首要防疫目標之一。



圖一、人類H5N1禽流感的世界病例分布圖 [資料來源：世界衛生組織(WHO)]

2、H5N1病毒的時空演化情形

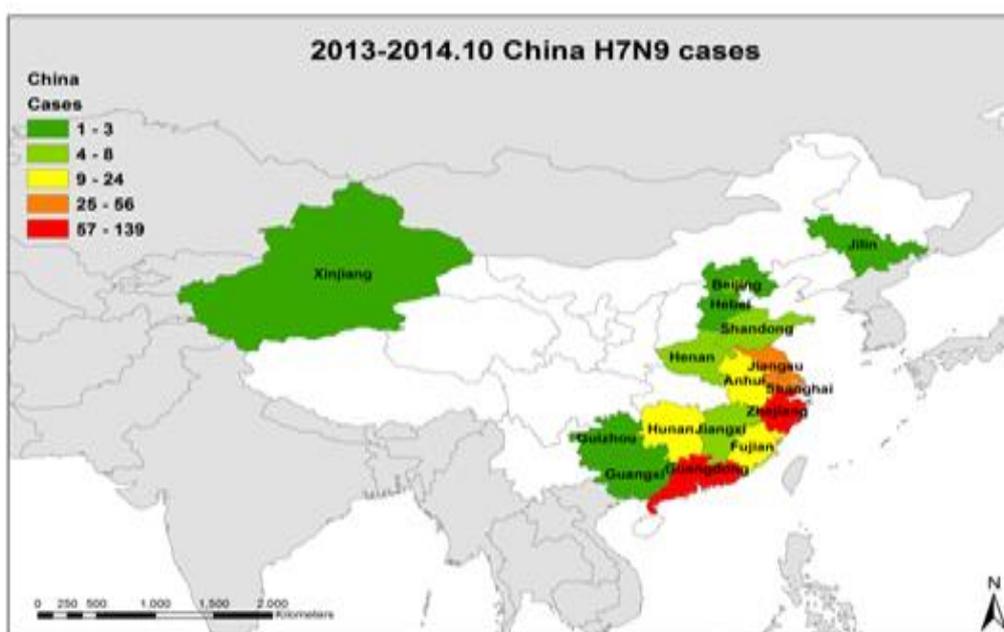
利用病毒移動網路可預測亞洲H5N1禽流感的傳播流行走向，以兩路線四種水禽進行分析，包含東亞澳（East-Asian Australasian，簡寫為EA，東北亞、中國南部、東南亞）、中亞（Central Asian，簡寫為CA，青海湖、南亞、蒙古）路徑，移動速度以東亞快於中亞，從野鳥路徑隨機網路(flyway-based random network, FRN)分析，可得知候鳥遷移活動的路徑是高致病性H5N1病毒的重要傳播因素。

H5N1禽流感病毒基因演化樹結果，主要源自1996年的廣東至1997年的香港、2003年的泰國、2005年的青海等三大區，雖其演化空間不同，但均因感染同種宿主，而經由交換病毒基因序列而重組，最後演化成各種不同的分支及亞分支(clade and subclade)。

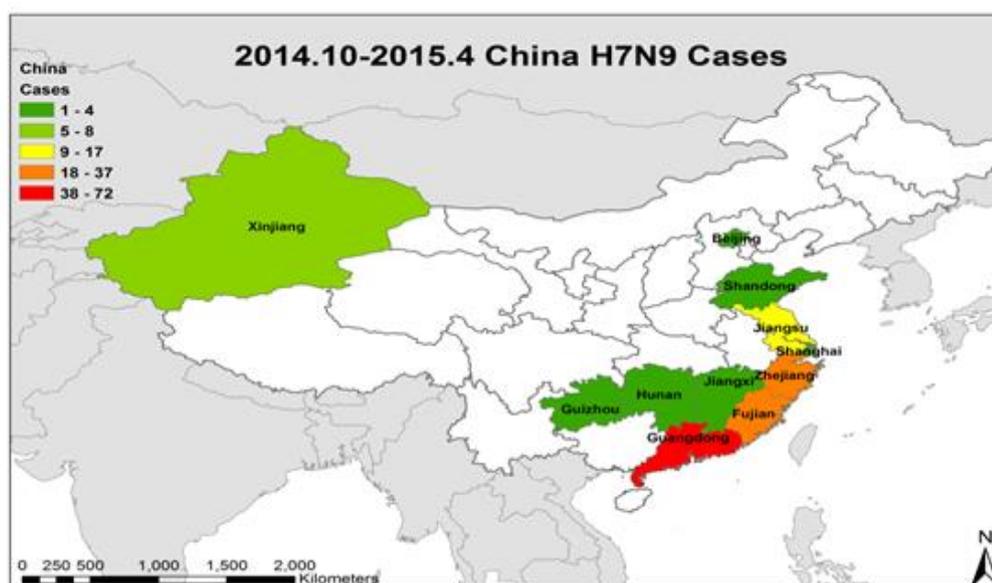
(二) H7N9病毒的時空分佈

中國大陸自2013年3月開始流行的新型禽流感病毒H7N9，至2016年1月20日全球總病例數693例，其中277例死亡，致死率達近39.97%。流行時間可分為兩波高峰，流行地區主要集中在中國東半部與南部沿海地區，尤其廣東、福建、浙江、江蘇等地格外嚴重[25]。主要群聚病例發生在2013年3月中的華東地區，次群集是自2013年2月底至2014年3月底的中部及東南沿海（圖二A、B），另家庭的群聚病例也須注意。

據我國疾管署的新近統計，中國大陸自去年入秋至2016年1月18日已累計確診23例H7N9禽流感病例，其中浙江14例最多、廣東3例、江蘇3例、上海2例、江西1例，確診者以50歲以上佔多數，且均具禽接觸史。



圖二(A)、2013年至2014年10月中國大陸H7N9禽流感病例分布圖



圖二(B)、2014年10月至2015年4月中國大陸H7N9禽流感病例分布圖

三、年齡

禽流感病毒與宿主的特性有其相關性，不同亞型的禽流感病毒對於宿主的侵襲有不同程度的影響，而有不同的好發年層差異。H7N9病患的平均年齡61歲，流行的年齡分布集中在中老年族群；而H5N1病患的平均年齡約26.4歲，以年輕族群居多（表二），顯示此兩亞型的禽流感病毒好發的高危險年層族群截然不同，可能與宿主的特性有關，另一是環境因素，由於地區的社會風俗習慣不同，因此，在防範政策推動上須考量這些差異性，如日後流行期間，可依照此流行病學特徵，擬定疫苗優先施打族群順序，以期達最大公共衛生效益。

表二、中國大陸H5N1及H7N9禽流感在不同流行區間的病例年齡之分布

禽流感病毒亞型	流行時間 (年/月)	流行地區	年齡範圍 (歲)	平均年齡 (歲)	參考資料
H7N9	2013/2-2013/12	中國大陸	4-90	61	[25]
H7N9	2014/3	中國大陸	0-69	59	[30]
H5N1	2003-2013	中國大陸	2-62	26.4	[30]

四、性別與城鄉差異

禽流感在人的流行以男性感染居多，約佔71% [26]；另在城市地區的H7N9男女比為2.9:1，但H5N1為2.8:1；在鄉村地區的H7N9男女比為1.6:1，但H5N1為0.5:1。

五、群聚現象

中國大陸爆發感染H7N9禽流感的人病例中，家庭群聚病例感染仍佔一定比例[27]。另H7N9有限的人傳人，最有可能發生在家庭中，雖然其傳播能力有限，但未來在防疫與診治仍不容忽視。

另外，醫院中的醫護人員因工作環境暴露，也可能為禽流感的高危險族群，而國外研究指出醫療人員施打季節性流感疫苗比例偏低，此雖與新型流感不同，但第一線防範觀念須問及禽流感之疫情與接觸史而做正確判斷。2004年泰國醫院發生群聚感染高致病性H5N1案例，在2009年美國北卡州造成免疫功能低下的病患群聚感染，因而不可輕忽醫院群聚之威脅。臺灣方面，醫療人員2009年新型流感H1N1疫苗施打率高達七至九成，發揮群體免疫力的圍堵功能[28]。綜上述研究結果及臺灣過往SARS流行經驗，更應體認醫療院所為傳染病之重要防線，其個人防護的確實、勤消毒以及動線管制，均應有配套政策之推行。

六、其他危險因子

(一) H5N1禽流感病毒

檢視流行病學的危險因子，泰國與越南以2004–2005年間的三波流行疫情，高致病性H5N1禽流感病毒盛行情況與三項環境變數有正相關，包含鴨的數目、人口數、稻田密度，但與雞的數目相關性很低；而中國大陸分析H5N1禽流感病毒之危險因子，均顯示其與人的群聚密度是高度相關，其他因子如海拔高度、雞密度、國內水禽密度、水覆蓋百分比也有顯著相關性[29]。各地危險因子不同，因而防疫政策與偵測目標須因地制宜，但共通點是水禽為禽流感的天然保毒宿主，因此，野水禽及家水禽的病毒偵測非常重要。

(二) 由H7N9的空間分佈檢視危險因子

在中國大陸感染H7N9的病患中，八成病患有活禽接觸史。中國大陸的活禽市場密度高，且禽類交易頻繁、多樣化；然陸地上水的覆蓋率也是環境危險因子，上海、浙江等的水覆蓋率高，病例數也相當可觀，因而從活禽市場集中區以及水的覆蓋率，可用以預測未來禽流感之流行與感染風險的範圍。

另氣候因子在禽流感病毒傳播中有密切相關性，2013年至2014年人感染H7N9禽流感病例數與溫度兩者間有負相關，當溫度下降，病例數有增加之趨勢[30]，顯示禽流感病毒的存活、活躍度與環境溫度呈負相關性。

結論

禽流感病毒感染人的風險一直持續存在，尤其在1997年香港流行H5N1人病例後，其內部基因的H9N2病毒已換了表面蛋白，而成為不同亞型的禽流感病毒，另一方面H5N1的HA基因於2014年之後又可與不同的NA基因配對，而引發許多新型的H5Ny亞型的「高」致病性禽流感病毒，在2014至2015年造成多國禽類的大流行，值得注意的是中國大陸2016年初已有H5N1、H7N9及正增加病例數的H5N6三種亞型禽流感病毒在流行，此種種顯示值得注意新型禽流感病毒感染人的流行病學變遷；且禽流感病毒在禽類的控制不能只靠疫苗，當偵測系統失靈時，若禽流感病

毒所備製而施用於禽類的疫苗，因減毒不完全或所產生免疫力低而無法完全徹底清除病毒，此時接種後，因基於禽群提升「群體免疫力」，反徒增演化所需的選擇壓力(selective pressure)，加速病毒變異，適者生存，甚而會讓禽流感病毒在當地不但住下來，且呈地方性流行，又會驅使病毒多元化[22]、致病力提高及傳播力的增強與流行範圍之擴增。反之，若禽流感病毒所備製而施用於禽類的疫苗的免疫力佳，且僅用於爆發流行區域的「環帶免疫」(ring vaccination)，而非大量施打，再加上嚴密偵測，將有助於疫情快速成功控制。

致謝

本文特別感謝中研院生醫所何美鄉研究員、農業科技研究院楊平政副院長與中興大學獸醫學院張照勤特聘教授的三位傳染流行病學家、臺大獸醫系禽病毒學者王金和教授與醫用病毒學者高全良副教授的審閱及伊利亞斯·歐尼(Mr. Elias F. Onyoh)先生與黃稟翔(Mr. Steve Hwang)的英文校稿。2015年1月至4月禽流感流行期間，特別感謝農委會、防檢局、家畜衛生試驗所、國防部、疾管署、行政院、各縣市動物防治所的防疫人員的熱心協助，四所獸醫系所（臺大獸醫專業學院、中興大學獸醫學院、嘉義大學獸醫學系暨研究所、屏東科技大學獸醫學系）與謝快樂教授、賴秀穗教授等等大學教師的鼎力支持及最後完稿時林書宇與李亭儀的行政協調與打字。

參考文獻

1. King CC, Kao CL, Liu DP, et al. Seven integrated influenza surveillance systems in Taiwan. *Int Congr Ser.* 2001; 1219: 107–18.
2. Guan Y, Shortridge KF, Krauss S, et al. Molecular characterization of H9N2 influenza viruses: were they the donors of the "internal" genes of H5N1 viruses in Hong Kong? *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96(16): 9363–7.
3. Hoffmann E, Stech J, Leneva I, et al. Characterization of the influenza A virus gene pool in avian species in southern China: was H6N1 a derivative or a precursor of H5N1? *J Virol.* 2000; 74(14): 6309–15.
4. Lee CC, Zhu H, Huang PY, et al. Emergence and evolution of avian H5N2 influenza viruses in chickens in Taiwan. *J Virol.* 2014; 88(10): 5677–86.
5. Wei SH, Yang JR, Wu HS, et al. Human infection with avian influenza A H6N1 virus: an epidemiological analysis. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(10): 771–8.
6. Worobey M, Han GZ, Rambaut A. Genesis and pathogenesis of the 1918 pandemic H1N1 influenza A virus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(22): 8107–12.
7. Laver WG, Webster RG. Antibodies to human influenza virus neuraminidase (the A-Asian-57 H2N2 strain) in sera from Australian pelagic birds. *Bull World Health Organ.* 1972; 47(4): 535–41.

8. Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(Suppl 2): 58–64.
9. Abolnik C, Cornelius E, Bisschop SP, et al. Phylogenetic analyses of genes from South African LPAI viruses isolated in 2004 from wild aquatic birds suggests introduction by Eurasian migrants. *Dev Biol (Basel)*. 2006; 124: 189–99.
10. Peiris JS, Poon LL, Guan Y. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans. *J Clin Virol*. 2009; 45(3): 169–73.
11. Kao CL, Chan TC, Tsai CH, et al. Emerged HA and NA mutants of the pandemic influenza H1N1 viruses with increasing epidemiological significance in Taipei and Kaohsiung, Taiwan, 2009–10. *PLoS One*. 2012; 7(2): e31162.
12. Yi L, Guan D, Kang M, et al. Family clusters of avian influenza A H7N9 virus infection in Guangdong Province, China. *J Clin Microbiol*. 2015; 53(1): 22–8.
13. Husain M. Avian influenza A (H7N9) virus infection in humans: epidemiology, evolution, and pathogenesis. *Infect Genet Evol*. 2014; 28: 304–12.
14. Lam TT, Zhou B, Wang J, et al. Dissemination, divergence and establishment of H7N9 influenza viruses in China. *Nature*. 2015; 522(7554): 102–5
15. Zhang T, Bi Y, Tian H, et al. Human infection with influenza virus A(H10N8) from live poultry markets, China, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20(12): 2076–9.
16. 衛生福利部疾病管制署：廣東男性感染 H5N6 禽流感。取自：<http://www.cdc.gov.tw/info.aspx?treeid=45da8e73a81d495d&nowtreeid=1bd193ed6dabae6&tid=4C970EE1BD6D6D49>。
17. Li YT, Ko HY, Lee CC, et al. Phenotypic and Genetic Characterization of Avian Influenza H5N2 Viruses with Intra- and Inter-Duck Variations in Taiwan. *PLoS One*. 2015; 10(8): e0133910.
18. Lee MS, Chang PC, Shien JH, et al. Genetic and pathogenic characterization of H6N1 avian influenza viruses isolated in Taiwan between 1972 and 2005. *Avian Dis*. 2006; 50(4): 561–71.
19. Lin HT, Wang CH, Chueh LL, et al. Influenza A(H6N1) Virus in Dogs, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21(12): 2154–7.
20. Ku KB, Park EH, Yum J, et al. Highly pathogenic avian influenza A(H5N8) virus from waterfowl, South Korea, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20(9): 1587–8.
21. Huang PY, Lee CD, Yip CH, et al. Genetic characterization of highly pathogenic H5 influenza viruses from poultry in Taiwan, 2015. *Infect Genet Evol*. 2015; 38: 96–100.
22. Sun H, Pu J, Hu J, et al. Characterization of clade 2.3.4.4 highly pathogenic H5 avian influenza viruses in ducks and chickens. *Vet Microbiol*. 2016; 182: 116–22.
23. Vergne T, Grosbois V, Jobre Y, et al. Avian influenza vaccination of poultry and passive case reporting, Egypt. *Emerg Infect Dis*. 2012; 18(12): 2076–8.

24. Tian H, Zhou S, Dong L, et al. Avian influenza H5N1 viral and bird migration networks in Asia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112(1): 172–7.
25. Zhu G, Peterson AT. Potential geographic distribution of the novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *PLoS One*. 2014; 9(4): e93390.
26. Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. Epidemiology of human infections with avian influenza A(H7N9) virus in China. *N Engl J Med*. 2014; 370(6): 520–32.
27. Ding H, Chen Y, Yu Z, et al. A family cluster of three confirmed cases infected with avian influenza A (H7N9) virus in Zhejiang Province of China. *BMC Infect Dis*. 2014; 14(1): 3846.
28. Hsueh PR, Lee PI, Hsiang Chiu AW, et al. Pandemic (H1N1) 2009 vaccination and class suspensions after outbreaks, Taipei City, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16(8): 1309–11.
29. Martin V, Pfeiffer DU, Zhou X, et al. Spatial distribution and risk factors of highly pathogenic avian influenza (HPAI) H5N1 in China. *PLoS Pathog*. 2011; 7(3): e1001308.
30. Li J, Rao Y, Sun Q, et al. Identification of climate factors related to human infection with avian influenza A H7N9 and H5N1 viruses in China. *Sci Rep*. 2015; 5: 18094.