新型 A 型流感臨床診療指引

目次

一、新型 A 型流感病例之確認與照護

二、流感抗病毒藥劑使用建議

說明：

- 參考文件：中國疾病預防控制中心及美國疾病管制中心於人類感染 H7N9 禽流感病毒疫情發生後，於 2013 年 4 月陸續公布及更新臨床治療相關指引。本指引係參考上述文件及相關學術論文，依據我國新型 A 型流感之通報、採檢、用藥規範以及防治目的而制訂。
- 本指引所稱新型 A 型流感，係指每年週期性於人類間流行的季節性流感 A(H1N1)及 A(H3N2)以外，偶發出現感染人類的其他動物流感病毒。該些病毒一旦感染人類，即統稱為「新型 A 型流感」病例
- 請注意各項指引會隨時依最新訊息修訂，請隨時上網查閱更新版本。

行政院衛生福利部疾病管制署 編

2018 年 07 月

一、病例之確認與照護

新型 A 型流感病例定義及通報

依據疾病管制署 2016 年 8 月 25 日所公布新型 A 型流感傳染病病例定義暨防疫檢體採檢送驗事項，符合臨床條件及流行病學條件，僅符合臨床條件第(一)項及流行病學條件第(一)項，或符合檢驗條件者，皆應於 24 小時內完成通報；其中極可能病例定義為雖未經實驗室檢驗證實，但符合臨床條件，且於發病前 10 日內，曾經與出現症狀的確定病例有密切接觸者，確定病例則為符合檢驗條件者。相關條件如下：

一、 臨床條件

同時具有以下二項條件:

(一) 急性呼吸道感染，臨床症狀可能包括發燒(≧38℃)、咳嗽等；

(二) 臨床、放射線診斷或病理學上顯示肺部實質疾病。

二、 檢驗條件

具有下列任一個條件:

(一)臨床檢體培養分離及鑑定出新型A型流感病毒(非現行於人類流行傳播之A(H1N1)、A(H3N2)季節性流感病毒)；

(二)臨床檢體新型A型流感病毒核酸檢測陽性；

(三)血清學抗體檢測呈現為最近感染新型A型流感。

三、 流行病學條件

發病前10日內，具有下列任一個條件:

(一)曾與出現症狀的極可能或確定病例有密切接觸，包括在無適當防護下提供照護、相處、或有呼吸道分泌物、體液之直接接觸；

(二)曾至有出現新型A型流感流行疫情地區之旅遊史或居住史；

(三)曾有禽鳥、豬暴露史或至禽鳥、豬相關場所；

(四)在實驗室或其他環境，無適當防護下處理動物或人類之檢體，而該檢體可能含有新型A型流感病毒。

臨床表現

新型A型流感依不同亞型對人類造成疾病嚴重度有所不同(請參考「新型A型流感各亞型對人類疾病嚴重度高低列表」)，臨床症狀可能包含結膜炎或類流感症狀如發燒、咳嗽、喉嚨痛、肌肉痠痛等，嚴重可導致呼吸困難、肺炎、呼吸窘迫或衰竭，可能進展為急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress syndrome, ARDS)或多重器官功能障礙，部分患者可出現噁心、嘔吐、腹痛、腹瀉或神經學症狀如意識改變或痙攣。目前累積人類感染個案數最多的新型A型流感病毒亞型包括

H5N1、H7N9、H5N6，臨床表現簡述如下：

感染H7N9流感患者一般表現為類流感症狀，如發燒、咳嗽，可伴有頭痛、肌肉痠痛、畏寒和全身倦怠。重症患者因細胞因子風暴(cytokine storm)導致全身炎症反應(systemic inflammatory response syndrome)，其病情發展迅速，多在3–7天出現嚴重肺炎，體溫大多持續在39℃以上，呼吸困難，可伴隨咳血；可能快速進展為ARDS、敗血性休克，甚至多重器官功能障礙，部分患者可出現縱膈腔氣腫(mediastinal emphysema)、肋膜積液等。血液常規檢查顯示，白血球總數一般不高或降低，重症患者多有白血球總數及淋巴球減少，也可合併血小板低下現象。重症患者常規生化檢查可出現肌酸激酶(creatine kinase, CK)、乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase, LDH)、天門冬氨酸氨基轉移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基轉移酶(alanine aminotransferase, ALT)，C反應蛋白(C-reactive protein, CRP)或肌球蛋白(myoglobulin)升高現象。併發肺炎個案之胸部影像學表現呈片狀影像，重症患者病程進展迅速，呈雙肺多發性毛玻璃狀(ground glass opacity)及肺實質化(consolidation)影像，可合併少量肋膜積液。自2013年首次有人類H7N9病例報告以來，感染人類的均為對禽類為低病原性之H7N9病毒(LPAI A(H7N9))。但在2017年初，首度有對禽類為高病原性之H7N9病毒(HPAI A(H7N9))造成人類病例的報告，至今已累積30餘例個案報告。根據目前資料顯示，感染HPAI A(H7N9)的病患，臨床表現與感染LPAI A(H7N9)者並無顯著差異。

感染H5N1流感個案於感染初期多出現發燒症狀，可能伴有咳嗽、全身倦怠、肌肉痠痛、頭痛、喉嚨痛、腹痛、嘔吐或腹瀉，極少數出現結膜炎症狀。重症患者病程常進展快速，多出現呼吸急促、呼吸窘迫或併發肺炎，可能快速進展為呼吸衰竭、ARDS，甚至多重器官功能障礙。血液常規檢查顯示，重症患者常有白血球總數減少、淋巴球減少或血小板降低情形。肺部影像學表現可能呈間質性、大葉性或瀰漫性浸潤、片狀影像、肺實質化、肋膜積液或氣胸。

目前人類感染H5N6流感的病例數有限，患者多為重症，初期臨床表現以發燒(體溫大多39℃以上)、咳嗽為最常見，可伴有喉嚨痛、寒顫、肌肉痠痛、腹痛嘔吐、頭痛、全身倦怠等症狀，重症患者多在3–8天出現肺炎，可能快速進展為ARDS，甚至多重器官功能障礙。血液常規檢查顯示，白血球總數一般不高或降低，併發肺炎個案之胸部影像學表現呈片狀影像，重症患者病程進展迅速，呈雙肺多發性毛玻璃狀及肺實質化影像，部分患者併有肋膜積液。

<u>併發症與預後</u>

感染病例所出現的併發症包括肺炎、ARDS、橫紋肌溶解症、腦病變、繼發性細菌感染、敗血症或多重器官功能障礙等。感染新型A型流感之重症患者其預後不佳，影響預後的因素可能包括患者年齡、潛在性疾病與併發症嚴重度等。

併發症之高危險族群

迄今尚無足夠資訊來定義新型 A 型流感病毒感染病例易出現合併症之高危險族群，而就目前有限的臨床資料顯示近五成的 H7N9 流感病例為 65 歲(含)以上患者，至少六成以上病例有潛在性疾病。建議可將季節性流感併發症的危險年齡層與高危險族群，視為一旦感染新型 A 型流感病毒後，較可能出現併發症的高危險族群，於病程中提供更密切的觀察與所需的醫療處置。季節性流感併發症的高危險族群包括：

- 5 歲以下的兒童；
- 65 歲或以上的老人；
- 長期服用阿斯匹靈的兒童和青少年(18 歲或以下)，以及感染流感病毒後可能併發雷氏症候群(Reye syndrome)的高危險族群；
- 孕婦；
- 有慢性肺、心血管、肝、腎、血液、神經、肌肉、或代謝疾病的成人和兒童(包括氣喘、鐮刀型貧血症、糖尿病，但高血壓除外)；

  免疫抑制(包括因藥物或愛滋病毒感染造成的免疫抑制)的成人和兒童；

  護理之家和其他慢性照護機構住民。

病人之醫療照護

新型 A 型流感病毒感染病例之醫療處置原則(含臨床表現、診斷、併發症及治療)，請參閱本指引之相關段落。照護病患時，請確實遵守相關感染管制原則(參閱工作手冊感染控制措施章節)，以減低病毒進一步傳播的風險。

新型 A 型流感病毒的檢驗

如果病患出現急性發燒合併呼吸道症狀，且產生肺部實質疾病(例如肺炎或 ARDS)，醫生應詢問病患是否有新型 A 型流感病例發生地區(請參照疾病管制署最新公佈之疫情資訊)之旅遊史及動物接觸史，是否具確定或疑似病例接觸史或曾進行相關實驗室操作。若有感染新型 A 型流感之可能，除應採集咽喉擦拭液及血清檢體外，建議一併採集痰液或下呼吸道抽取物(氣管沖洗液、深部痰)，通報新型 A 型流感並採檢送驗。若初次採集咽喉拭子、痰液或下呼吸道檢體進行新型 A 型流感病毒檢測結果為陰性，但患者症狀病情惡化時，醫師應視病情變化，再次採檢送驗並送至疾病管制署昆陽實驗室。(請參閱新型 A 型流感病例檢體採檢送驗事項)

當預備進行呼吸道採檢時，應導引病患至負壓或通氣良好之單獨房間實行操作，同時醫護人員需穿著適當的個人防護裝備。檢體應儘速送至指定之實驗室。

新型 A 型流感之抗病毒藥物治療

從目前已知的病毒株基因序列分析顯示新型 A 型流感病毒對 amantadine 或 rimantadine 具抗藥性。中國研究報告顯示，自人類個案分離之 H7N9 病毒約有 4%帶有對 neuraminidase 感受性下降之基因(E119V, A246T, R292K)。 H5N6 病毒則至今尚未發現帶有抗藥性基因。因此，建議醫師針對所有新型 A 型流感通報個案和確定個案，都給予 oseltamivir 或 zanamivir 等抗病毒藥物治療，詳見 2. 流感抗病毒藥劑使用。

合併細菌性感染之抗生素選擇

抗生素的使用，應由醫師依患者的臨床症狀及細菌學檢查結果而決定，不建議預防性抗生素的投予。細菌性肺炎的抗生素治療，可參照國內肺炎的臨床指引，如:

- Guidelines on antimicrobial therapy of pneumonia in adults in Taiwan, revised 2006(http://www.ejmii.com/guidelines.php)

重症病患治療

感染對人類疾病嚴重度高的新型 A 型流感個案，多數會發展為重症，重症病患治療經驗主要來自 H5N1、H7N9 等病毒亞型感染者。這些病患初期多為咳嗽、發燒、肌肉痠痛、全身倦怠等類流感症狀，並在 5–7 天內出現重症肺炎，可快速進展為 ARDS、敗血症、休克，或多重器官衰竭。在敗血症或休克病患的照護，可參考“International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2016” 指引建議。

一、呼吸衰竭呼吸輔助設備之使用

(一) 病患出現下列情況之一時，應給予氧氣

1. 當病患呼吸空氣時，SpO2＜92%或 PaO2＜80 mmHg。
2. 病患出現呼吸頻率>24 次/分鐘、呼吸困難或呼吸窘迫之臨床徵兆時。

(二) 氧氣治療原則

1. 使用氧氣鼻導管時，不需使用潮濕瓶。可以使用 Non-rebreathing mask 維持 SpO2 ≥95%或 PaO2 ≥80 mmHg。
2. 若使用會產生霧氣或水滴的氧氣治療措施，如 Multi-purpose (All-purpose) nebulizer、jet nebulizer、aerosol inhalation therapy 等，醫護人員應配戴高效過濾口罩(N95 或歐規 FFP2 等級(含)以上口罩)、戴手套、穿著隔離衣、配戴護目鏡或面罩。
3. 若經氧氣治療兩小時，病患仍 SpO2＜92%或呼吸困難，呼吸窘迫改善不明顯時，應考慮使用呼吸器。

(二) 啟用呼吸器輔助呼吸時機

1. 絕對適應症：PaO2/FiO2＜100，或使用 Non-rebreathing mask 後 PaO2 ＜80 mmHg。
2. 相對適應症：PaO2/FiO2＜200 且 PaCO2＞50 mmHg 或是 pH＜7.25

（呼吸性酸中毒）及血流動力狀態不穩定。

3. 建議採用 ARDS 保護性通氣策略(lung protective strategies)，採用小潮氣容積(tidal volume)與合適的正壓(PEEP)，嚴重時病患可採俯臥姿。

(三) 使用呼吸器輔助治療時

1. 呼吸器使用拋棄式管路。建議使用高效能過濾功能之人工鼻 Bacterial /viral removal efficiency>99.99% HMEF，每兩天或必要時更換一次。
2. 若使用加熱潮濕器，建議採用 High Performance RT Breathing Circuits (RT340 Fisher & Paykel)拋棄式管路
3. 吐氣端出口加裝細菌過濾器，或加裝 Scavenging 裝置，並接負壓系統將病患的廢氣抽出。
4. 使用密閉式抽痰管路系統，每兩天或必要時更換一次。
5. 原則上盡量避免擠甦醒器，若需使用甦醒器，需加裝 filter。
6. 非必要應減少鬆開管路的機會，若無法避免時，機器端需接上過濾器及試驗肺袋(test lung)或類似替代品，如空手套，以防管路內氣霧噴出。
7. 不建議使用噴霧治療（如吸入性給藥、濕化痰液），盡量以口服及注射給藥。

二、新型 A 型流感引起急性肺損傷之照護

(一) 類固醇

1. 合併嚴重敗血性休克，且經適當靜脈輸液復甦和升壓藥物仍無法維持血壓，可以考慮使用低劑量類固醇(hydrocortisone 200 mg/day)。
2. 目前尚缺足夠的研究或科學證據顯示類固醇在新型 A 型流感急性肺損傷照護上的角色，因此不鼓勵常規使用類固醇於預防 ARDS 產生、治療剛發生的 ARDS 或已發生 14 天以後的 ARDS。臨床上若根據患者病況而仍須使用時，請審慎。

(二) 呼吸輔助策略

1. 使用保護性通氣策略(lung-protective strategies)。
2. 注意可能產生的氣胸或續發性感染之併發症。
3. 若持續低血氧時依當時可用之設備與技術，儘早採用俯臥通氣治療、高頻呼吸器或體外心肺循環輔助。

<u>解除隔離條件</u>

患者退燒後 3 天，且連續 2 次呼吸道檢體 PCR 檢驗陰性(需間隔 24 小時)，且其中一套檢體應由昆陽實驗室檢驗確認；必要時得採專案審查。

二、流感抗病毒藥劑使用建議

目的

本篇旨在針對人類感染新型流感病毒個案提供用藥之指引，請注意內容可能會視疫情變化、臨床表徵、藥物副作用、病毒藥物感受性及更多的科學證據等因素而修訂，請隨時上網查閱更新版本。

治療性用藥指引

一、 藥物選擇

本指引建議醫師針對所有新型 A 型流感通報個案和確定個案，都給予 oseltamivir(Tamiflu®)或 zanamivir(Relenza®)（劑量如表一）。

目前可使用之抗病毒藥劑包括 oseltamivir、zanamivir、peramivir（Rapiacta®）(以上均屬神經氨酸酶抑制劑，neuraminidase inhibitor)與 favipiravir (Avigan®, RNA polymerase inhibitor)，可依臨床狀況選用。

若新型 A 型流感通報或確定個案經醫師評估因昏迷等原因，致無法吞服/吸入抗病毒藥劑，可向疾病管制署申請點滴注射型流感抗病毒藥劑 peramivir。申請使用時需要有病患(或法定代理人)之用藥同意書，且經傳染病防治醫療網區指揮官審核同意。有關該藥劑之使用及相關副作用等資料，請詳閱使用方案、仿單及其中文譯本。

若新型 A 型流感通報或確定個案經使用 oselatmivir 及 zanamivir 等流感抗病毒藥劑治療無效，可向疾病管制署申請 favipiravir。申請使用時需要有病患(或法定代理人)之用藥同意書，且經傳染病防治醫療網區指揮官審核同意。有關該藥劑之使用及相關副作用等資料，請詳閱使用方案、仿單及其中文譯本。

二、給藥時機與用法

目前證據顯示應及早給予疑似病患抗病毒藥物治療，無需等待病原學檢驗結果，但應盡量在使用抗病毒藥物前採取適當呼吸道樣本送驗。即使發病已超過 48 小時，也應使用抗病毒藥物治療。標準建議療程為 5 天。

至於劑量，在 1 歲或以上兒童及成人與季節性流感用藥劑量相同(如表一)。雖然在目前研究中，高劑量(150mg bid) oseltamivir 並未顯示出更好之臨床療效，但考慮重症患者病毒量高，帶病毒時間長，且高劑量之臨床耐受性與標準劑量相似。針對腎功能正常之重症患者，可考慮給予高劑量或延長療程之抗病毒藥劑治療。

考慮目前證據未顯示並用多種抗病毒藥劑可改善病人預後，且多種 neuraminidase inhibitor 間存在拮抗之可能，並不建議常規使用多種 neuraminidase inhibitor 治療。

三、抗藥性

目前多數臨床個案分離出的新型 A 型流感病毒，對於神經氨酸酶抑制劑(包括 oseltamivir、zanamivir 和 peramivir)仍具感受性，對於 amantadine 及 rimantadine 則具有抗藥性。因此，不建議使用 amantadine 及 rimantadine 治療人類感染新型 A 型流感病毒的案例。

然而，自少數臨床個案分離出之新型 A 型流感病毒株曾被發現具有抗藥基因。若臨床醫師於治療時懷疑病毒產生抗藥性，可與本署聯絡以進行抗藥基因檢驗。

預防性用藥指引

目前已將新型A型流感確定病例之密切接觸者納入公費抗病毒藥劑之使用對象。衛生單位針對新型A型流感確定病例於可傳染期有密切接觸者進行造冊，由疾病管制署各區管制中心以及傳染病防治醫療網各區正/副指揮官或其授權人員，共同研判是否給予預防性投藥。經研判後，若需給藥，則由疾病管制署各區管制中心支應所有預防性投藥。預防性用藥可使用oseltamivir或zanamivir(劑量如表一)。

1 歲以下嬰兒用藥

1 歲以下嬰兒為感染季節性流感併發重症之高危險群，但目前並無 1 歲以下嬰兒感染 H5N6 或 H7N9 之報告，僅有少數感染 H5N1 之個案報告。從有限的季節性流感使用安全資料指出，oseltamivir 用於 1 歲以下嬰兒發生嚴重副作用之機率很低。美國食品藥物管理局與我國衛生福利部食品藥物管理署均已核可 oseltamivir 用於 1 歲以下孩童治療流感，劑量為每次 3 mg/kg，1 天 2 次。當有需要使用 oseltamivir 於通報或確定新型 A 型流感病毒感染之嬰幼兒時，醫療人員應考量上述因素，並且需仔細監測用藥安全。

孕婦

為已知季節性流感併發重症之高危險群，在過去流感大流行已有嚴重併發症病例報告。Oseltamivir 和 zanamivir 目前被歸類為 category C 的藥物，皆沒有任何臨床試驗證實懷孕婦女使用此兩種藥物之安全性，不過即使該族群有少數服藥後之副作用報告，但藥物與副作用之間仍無明顯相關性。懷孕不應被認為是使用 oseltamivir 或 zanamivir 之禁忌。因為 oseltamivir 有全身性作用，故為治療用藥的優先選擇。Favipiravir 因於動物實驗顯示具致畸胎性，因此不建議用於治療孕婦之新型 A 型流感。

表一、新型 A 型流感之治療及預防用藥劑量

<table>
<tr><th>藥劑種類</th><th colspan="2">Oseltamivir (capsule)</th><th colspan="2">Zanamivir</th><th>Peramivir</th><th>Favipiravir</th></tr>
<tr><td>服用方式</td><td colspan="2">吞服；無法吞服者且無法取得液劑時則打開膠囊泡水或糖漿服用</td><td colspan="2">經口吸入</td><td>單次點滴靜脈注射 15 分鐘以上</td><td>口服錠劑</td></tr>
<tr><td>適用年齡</td><td colspan="2">成人及兒童
(含新生兒)</td><td colspan="2">5 歲(含)以上</td><td>小兒(早產兒及新生兒除外，其投予之安全性尚未確立)及成人</td><td>成人</td></tr>
<tr><td rowspan="2">劑量</td><td>治療</td><td>預防</td><td>治療</td><td>預防</td><td>治療</td><td>治療</td></tr>
<tr><td colspan="2">13 歲以下依體重調整劑量；13 歲(含)以上或體重 40kg 以上者
75mg 每日 2 次</td><td colspan="2">10mg 每日 2 次</td><td>成人每日投予 300mg、
重症者 600mg、
小兒 10mg/kg</td><td>成人於第一日投予 1600mg 每日兩次，第二至五日 600mg 每日兩次</td></tr>
<tr><td>療程</td><td>5 天</td><td>若無持續暴露，建議自最後暴露起用藥 5 天。若有持續暴露(如同住密切接觸者)，建議用藥 10 天</td><td>5 天</td><td>若無持續暴露，建議自最後暴露起用藥 5 天。若有持續暴露(如同住密切接觸者)，建議用藥 10 天</td><td>可依症狀連續多日反覆投予；因連續投與 3 天以上之經驗有限。故反覆投予時，請以發燒等之臨床症狀來判斷繼續給藥之必要性，勿貿然持續使用</td><td>5 天</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="2">前 2 天服用時常見噁心、嘔吐，與食物並用可降低噁心感</td><td colspan="2">因其吸入性投藥方式，故用於呼吸疾病病患時需特別注意如支氣管痙攣及呼吸困難等，少數人會出現紅疹、水腫等過敏現象</td><td>腹瀉、噁心、
嘔吐</td><td>尿酸升高、
腹瀉</td></tr>
<tr><td>神經精神事件</td><td colspan="6">因果關係不明，大都發生在兒童及青少年，宜監測是否發生幻覺、自殘等不尋常反應</td></tr>
</table>

註一、Oseltamivir 與 peramivir 藥物劑量應依據病患腎臟功能調整。13 歲以下小兒之抗流感病毒藥物依體重調整劑量及頻次，請參閱美國疾病管制局網站抗流感藥物劑量指引 (http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/antiviral-dosage.htm?mobile=nocontent#Tab1)

註二、目前並無新型 A 型流感病毒感染使用劑量科學實證資料，臨床醫師可依病況加重劑量或延長治療天數。