

計畫編號：DOH93-DC-1026

行政院衛生署疾病管制局九十三年度科技研究發展計畫

台灣地區安養中心老人的 A 型流行性感  
冒病毒  
感染幅度與病毒偵測

研究報告

執行期間：93 年 1 月 1 日至 93 年 12 月 31 日

計畫主持人：金傳春 教授

研究人員：廖宜真、郭詠琪、吳俊穎、江百善

執行機構：國立台灣大學

\*本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見

「行政院衛生署疾病管制局九十三年度科技研究發展計畫」

成果資料交付項目一覽表

計畫編號：DOH93-DC-1026

計畫名稱：台灣地區安養中心老人的 A 型流行性感冒病毒感染幅度與病毒偵測

計畫主持人：金傳春 教授 服務單位：台灣大學公共衛生學院流行病學所

聯絡地址：台北市仁愛路一段一號 電話：2341-4371

傳 真：2341-4371 E-mail：cc\_king99@hotmail.com

	項 目	細 項	說 明	應收繳項目說明		
				書面	電腦檔	備 註
基 本 資 料 項 目	GRB 網站成果摘要 成功登錄頁面	書面一份	提供該計畫成果摘要已成功登錄於 GRB 網站之資料	√		
	資料讀我檔案	書面一份 電子檔一份	提供該計畫之簡介、各電腦檔用途及 檔名對照表、資料之使用說明等。	√	√	
	成果報告書	書面八份 電子檔一份	書面成果報告一式八份，報告內容電 子檔一份。	√	√	
	著作一覽表	書面一份	九十三年度計畫著作一覽表	√		
	重要研究成果	書面一份	九十三年度重要研究成果	√		
	成果產出統計表	書面一份	九十三年度科技計畫重要研究成果 產出統計表	√		
	職級與學歷分析表	書面一份	參與九十三年度計畫研究人力之職 級與學歷分析表	√		
	空白問卷	書面一份 電子檔一份	該計畫所用之訪視問卷。	√	√	
	譯碼簿 (CODEBOOK)	書面一份 電子檔一份	該計畫資料之譯碼說明，包括：各題 目描述、各變項名稱及其所對應之 欄位、各變數值代碼。	√	√	
	電腦資料數據檔	電子檔一份	已經過計畫主持人檢誤過的完整電 腦資料數據檔，為確保受訪者隱私權 請主持人將可辨認受訪者之姓名、身 份證字號、地址、電話等資料抽離。	√	√	
督導或訪員手冊	書面一份 電子檔一份					

行政院衛生署疾病管制局科技研究發展計畫原始數據資料庫  
資料讀我檔案

計畫名稱：**台灣地區安養中心老人的 A 型流行性感冒病毒感染幅度與  
病毒偵測**

計畫編號：DOH93-DC-1026

執行機構：台灣大學

計畫主持人：金傳春 教授

計畫主持人服務單位：台灣大學 公共衛生學院 流行病學所

計畫主持人職稱：教授

### 研究報告中文摘要

流行性感冒(以下簡稱流感)是全球各地人類急性呼吸道感染的  
重要病原，其感染率雖在小孩子為多，但是在老年人或患有心肺疾  
病、糖尿病、免疫功能缺陷的患者感染流感後產生併發症的發生率  
(complication rates)為最高。香港自 1997 年爆發人類感染新型禽流感  
病毒 H5N1 之後，陸續在 1999 年與 2003 年又傳出禽類 H9N2 與 H5  
流感病毒感染人群的事件，再度顯示新型流感病毒具有世界流行  
(pandemic)的潛力，其前瞻性預防為重要的防疫工作。

值得注意的是我國有許多老榮民常經由香港過境，前往中國大陸  
探親、家人於大陸或東南亞禽流感高危險地區工作者、迎娶外籍新娘  
及聘僱外籍看護風氣日盛，造成年長者與長期或曾居住於高危險區  
的人士之接觸機會增加，目前政府雖然已實施 65 歲以上的老年人與慢  
性病患免費施打流感疫苗的政策，但是一般的流感疫苗是對過去流行  
的流感病毒型別而設計，並非針對新型禽類流感病毒，加上老年人施

打流感疫苗後所誘導的免疫力不如成人強，若受到新型禽類流感病毒感染時，其影響為何十分值得探究。

本研究在台灣地區及金門離島，以安養中心的老人進行流感病毒感染幅度與病毒偵測。做法上以血清流行病學探究為主，最後整合血清流行病學與病毒分離結果：以探討(a)流感病毒在老年人所造成的發病、病毒分離與抗體效價之間的關係；(b)流感疫苗的注射與否有助於抵抗人類或禽類流感病毒感染。研究共包括兩部分：(一)收集 121 位居住於台灣本島安養中心老年人之血樣，男性比率為 57% (69 人)，女性比率為 43% (52 人)，受採者僅有一位未施打流感疫苗，九十三年度採樣者的疫苗施打率達到 99%。年齡分佈是以 70-79 歲 (50 人) 最多，其次為 80-89 歲 (43 人)，60-69 歲有 18 人及 >90 歲有 6 人。此外，另有 24 位居住於金門離島的老人曾前往大陸廈門、福州、泉州旅遊；(二)在 2004 年 2~3 月間共收集了 219 位自願參予此研究的受試者血清，涵蓋：(1)宜蘭、屏東、2004 年禽流感病毒流行的嘉義、彰化(飼養豬、禽眾多且有野鳥棲息，也是 2004 年台灣第一個出現雞隻 H5N2 疫情的縣市)、金門動物防治所工作人員共 59 位，(2)家禽工作者(寵物鳥販賣業者、鴨農、雞農、野鳥協會救傷義工與獸醫師)共 90 位，(3) 46 位彰化(飼養豬、禽眾多且有野鳥棲息，也是 2004 年台灣第一個出現雞隻 H5N2 疫情的縣市) 與金門(曾自豬隻測得 H7N7

抗體)豬農，及(4)24位金門安養院老人(曾前往大陸旅遊且當地居民與大陸往來密切)。動物防治所員工年齡平均為  $46.6 \pm 13$  歲，男性佔了 59%；家禽工作者為  $44.8 \pm 11$  歲，男性佔了大多數(80%)；豬農為  $50.2 \pm 9$  歲，男性仍佔了大多數(98%)；金門安養院老人為  $82.8 \pm 10$  歲，男性佔(54%)。

結果發現：(1)台灣本島安養中心老年人於施打疫苗前三個月內有感冒的比率甚高，達到 90% 以上 (110 人感染/121 人)，判斷因為安養中心為一『群聚中心』，容易產生互相感染的情形；(2)檢測 H1N1 似新加里多尼亞病毒株 (New Caledonia-like) 顯示有 14% (17 人/121 人) 未產生有效的抗體力價(低於 40HAU)；(3)檢測目前台灣地區流行的 H3N2 似福建病毒株 (Fujian-like)，卻顯示所有的老年人 (100%) 均有有效的抗體 ( $HAI \geq 40 IU$ )，並有產生 7 人 (5.8%) 高抗體力價的族群達到 2560 HAU 者。有趣的是老年人產生抗體力價的多寡與居住於安養中心的時間長短無關。至於禽流感病毒，所幸至今測試 2004 年 2~3 月針對 59 位動物防治所員工、90 位家禽工作者、46 位彰化與金門豬農以及 24 位金門安養院老人，進行共 219 人的血清流行病學偵測，結果對 H5 禽流感病毒株 [A/Duck/Taipei/A30/2002(H5N2)]，A/Duck/Tainan/A45/2003(H7N7)，與 A/Chicken/Taiwan/3153/2004

(H6N1) ]均為陰性反應 (0/219)，並未檢測出有抗台灣禽流感病毒三種亞型之中和抗體存在。

安養中心內容易產生互相感染的情形，而流感疫苗的施打對於台灣 60 歲以上老年人可以產生有效的保護力，且對 H3N2 比 H1N1 的效力為高，然而由於台灣地區所流行的病毒株與世界衛生組織所預期的並不完全相同，若非疫苗中的病毒株流行時，對於年長者的影響仍應特別注意。另一方面，低致病力的三種台灣禽流感病毒亞型均尚未感染人，再度顯示動物從業者的衛生教育與防護之重要。

中文關鍵詞(至少三個)：流行性感冒、血清流行病學、安養中心、老年人、台灣

Research Data Archive, Center for Disease Control, The Executive Yuan, R.O.C.  
Readme file

**Project Title: Virological and Serological Surveillance of Influenza A  
Viruses in Elderly at Nursing Home in Taiwan**

**Project Number:DOH93-DC-1026**

**Executing Institute:** National Taiwan University

**Principal Investigator (P.I.):** Professor Chwan-Chuen King

**P.I. Position Title:** National Taiwan University, College of Public Health, Graduate  
Institute of Epidemiology

**P.I. Institute:** Professor

**Abstract**

Influenza is a globally widespread human respiratory infection. Although the incidence rate of this disease in children is quite high, elderly who have cardiopulmonary disease, diabetes, immunodeficiency will be more likely to have the highest severe complication rate after acquiring the infection of influenza. The outbreaks of avian influenza virus H5N1 human cases in Hong Kong in 1997, 1999 and 2003 plus 1999 H9N2 human cases, implying that the novel influenza viruses might have pandemic potential. Therefore, the **prospective prevention and control efforts** become very crucial in public health.

Many veterans coming back and forth from China, Hong Kong to Taiwan, plus many people working in avian farms/other high risk areas or having foreign brides/workers coming from avian flu epidemic/endemic countries, all together might provide opportunities for elderly or veterans to acquire the flu infection. For this reason, our government officials have initiated free flu vaccination program for >65 year-old elderly and those high risk populations with cardiopulmonary problems. However, such vaccination strategy cannot avoid the possible infection from avian

influenza viruses. In addition, the antibody waning problem from inactivated flu vaccine plus the lower immunity of elderly need further detail research on the vaccine efficacy for these high risk populations.

This seroepidemiologic study selects the elderly from nursing homes in Taiwan (n=121, 120 vaccinated) island and Kinmen islet (n=24) to investigate the clinical symptoms/signs and its relationship with anti-flu antibody serotiters and the possible vaccine effectiveness to protect in such an elderly clustering institute. The results found that common cold attack rate was as high as 90% (110/121) within three months before the vaccination implying that the nursing home is a human gathering place where is easily to spread the infections. The serological results found 14% (17/121) did not have effective antibody serotiters (<40HAU) against H1N1 New Cledonia-like strain. However, the seropositive rate of H3N2 Fuchien-like strain was very high (100%) and all of them had effective antibody serotiters (HAI 40 IU ). In addition, 7 elderly ( **5.8%** ) had serotiter reaches 2560 HAU. The higher serotiter of antibody had no relationship with the duration of staying at nursing homes. In addition, the seroepidemiologic study of 219 animal health care workers who participated infection control during the avian flu H5N2 epidemic in Jan.-Mar, 2004, including 59 epidemic control personnel, 90 domestic avian care workers, 46 Changhwa and Kinmen swine flu farmers and 24 elderly at Kinmen nursery home. All of them were seronegative (0/219) against three subtypes of avian influenza viruses [(A/Duck/Taipei/A30/2002(H5N2) , A/Duck/Tainan/A45/ 2003 (H7N7) , and A/Chicken/Taiwan/ 3153/ 2004 (H6N1) ].



In conclusion, nursing home is very easy to have cross-infections. Current flu vaccine had protective effect and with higher seropositive rates and serotiters against H3N2 than H1N1. Since Taiwan flu viruses might be circulating about 2-3 years before the selected human flu vaccine strains. More attentions have to be paid in future years. Although we have NOT detected antibody against avian flu H5 virus (0/219) up to now implying the importance of health education and personal protection, close continuous monitoring of flu virus activities will be very crucial for future vaccine development and detecting possible occurrence of novel flu viruses.

## 壹、前言

近年香港及中國大陸地區爆發 H5N1 及 H9N2 禽流感病毒感染人類的事件，引發國際高度關注，使得病毒學家及流行病學家思考流感病毒在水禽、家禽、豬隻及人類間傳播的新關係，這些病毒以候鳥為天然宿主，也可能經由候鳥遷徙的過程，傳播至各個地區，甚至有機會造成全球的大流行，因此建立一個『整合性』偵測系統是刻不容緩的課題，才能為我國防疫體制達到防患未然的目標。

由於我國有許多僑民常經由香港過境前往中國大陸探親，或因經濟發展之需派駐於大陸或東南亞禽流感高危險地區的經商及工作者日漸增加，加上目前迎娶外籍新娘及聘僱外籍看護激增，造成年長者與曾之居住於高危險區的人士之接觸機會增加，目前政府雖然已實施 65 歲以上的老年人與慢性病患免費施打流感疫苗的政策，但是一般的流感疫苗是對過去流行的流感病毒型別而設計，並非針對新型流感病毒，加上老年人施打流感疫苗後所誘導的免疫力往往不如成人強，若受到新型病毒感染時，其影響為何十分值得探究。

今年初與近期東南亞地區陸續爆發禽流感事件，並且有疑似人傳人的新聞報導，顯示禽流感病毒可能有逐漸適應人的情形，也許有機會能造成新的一波流行，而目前所提供的流感疫苗僅針對以往出現在人身上的 H1N1、H3N2 和 B 型流感，並沒有抵抗禽流感病毒的能力，

且選擇出的病毒株常為台灣和大陸地區已流行過的病毒株，因此此疫苗對於現階段台灣地區的人流感及新型禽流感病毒保護力如何，有待探究；安養中心的老年人因為屬於群聚居住，病毒容易於群體間互相傳遞，造成重複性的感染與流行，並且台灣地區安養中心居住的老年人多以患有慢性病、失智及臥床為主，其免疫功能更較一般老年人低，對於施打疫苗後所誘發的保護力更值得探討。

本研究在台灣本島與金門離島，以安養中心的老人進行流感病毒感染幅度的血清流行病學探究，再後整合血清流行病學與病毒分離結果，從而明瞭流感病毒在老年人所造成的臨床症狀、病毒分離與抗體效價之間的關係；(b)流感疫苗的注射與否對於抵抗人類或禽類流感病毒感染的能力為何。

## 貳、材料與方法

### 一、 研究設計

本研究以橫斷式(cross-sectional study)與前瞻性追蹤(cohort follow-up study)兩研究。前者用於探討安老院老人的血清流感病毒抗體力價與疫苗接種等變項之相關性；後者將針對若有特殊流感抗體(anti-H5 Ab)及前往大陸探親返台後出現流感症狀的老人察看是否感染新型流感病毒之追蹤。

#### 1. 研究地區

本計畫在台灣與金門離島各選擇 2-3 家老人安養中心收集檢體，並增加養豬、動物工作者或有動物流感疫情縣市之安養中心，如此可明瞭流感病毒在不同性質地區的特性與動態分佈情形。

#### 2. 研究對象

(a)居住於金門與台灣安養中心 60 歲以上具有活動力的老人。121 位居住於台灣本島安養中心老年人，金門安養院老人(曾前往大陸旅遊且當地居民與大陸往來密切)共 24 人。

(b)在 2004 年 2~3 月間共收集了 219 位自願參與的宜蘭、屏東、嘉義、彰化、金門動物防治所工作人員共 59 位，

家禽工作者(包括：寵物鳥販賣業者、鴨農、雞農、野鳥協會救傷義工與獸醫師)共 90 位；彰化(飼養豬、禽眾多且有野鳥棲息，也是 2004 年台灣第一個出現雞隻 H5N2 疫情的縣市)與金門(曾自豬隻測得 H7N7 抗體)豬農共 46 位；金門安養院老人(曾前往大陸旅遊且當地居民與大陸往來密切)共 24 人。動物防治所員工年齡平均為  $46.6 \pm 13$  歲，男性佔了 59%；家禽工作者為  $44.8 \pm 11$  歲，男性佔了大多數(80%)；豬農為  $50.2 \pm 9$  歲，男性仍佔了大多數(98%)。

### 3. 問卷設計

將針對人口學變項、旅遊史(國家、省份)、疾病史、有無施打疫苗、特殊暴露史(豬、禽)、傳染鏈相關因素及病例聚集於安養中心的人與人接觸史，進行更進一步流行病學調查。

## 二、 實驗診斷

### (一) 血球凝集抑制試驗(Hemagglutination Inhibition Assay,

HIA)：針對人類流感病毒(如 H1N1、H3N2 及 B)抗體。

**A/New Caledonia/20/99-like(H1N1)**

**A/Fujian/411/02-like(H3N2)**

1. **紅血球懸浮液的製備**：將小鼠(Guinea pig)血球以 pH 值為 7.2 的 PBS 重複洗淨約三次，以 12,000rpm 離心機離心 10 分鐘後去除上清液，再以 PBB 稀釋至 0.75%。
2. **病毒稀釋**：將已知 HAU 的人類流感病毒初步稀釋至 16HAU/50ul，再將 16HAU/50ul 病毒液稀釋至 8HAU/50ul。
3. **血清稀釋**：血清需事先經過 RED(receptor destroying enzyme, Cambrex Bio Science Walkersville, USA)處理，以去除非特異性抑制物(nonspecific inhibitors)。將血清以 PBS 稀釋至 1:20，取 25ul，再加入 25ul 的 4HAU/25ul 病毒液，室溫下作用 30 分鐘後，加入 50ul 的紅血球懸浮液，靜置 30-45 分鐘後觀察血球凝集情況，陽性者(呈現血球凝集現象)，再進一步將血清進行連續稀釋 1:20,1:40,1:80, 1:160,1:320,1:640,1:1280,並依上述方法測量出 HAU。

(二) **血球凝集測試(Hemagglutination test)**：取 50ul 含病毒之上清液 + 50ul 天竺鼠紅血球懸浮液 0.75% 於 U 型盤中，靜置 40~50 分鐘，觀察有無凝集現象：(+)無凝集，(-)血球凝集沉澱在下面。

### (三)微量中和試驗 (Micro-neutralization Assay)

1. 血清前處理－非動化(inactivation): 待測血清以 1 倍 PBS 進行 1:9 稀釋，於 56°C 水浴槽作用 30 分鐘以去除補體可能造成的非特異性作用。
2. 病毒液稀釋

在做微量中和試驗之前必須將已增殖過的高力價病毒液稀釋至 2000 TCID<sub>50</sub>/ml 備用。本研究所採用的病毒為農委會家畜衛生試驗所提供的 A/Duck/Taipei/A30/2002 (H5N2)、A/Duck/Tainan/A45/2003(H7N7)，其中 H5N2 是在 2002 年由台北市家禽批發市場的鴨子所分離到的，其 HA 基因序列之演化樹分析發現與金門的紅面鴨和 2004 年造成東南亞嚴重疫情的 H5N1 病毒株是位於同一歐亞支群；而 H7N7 是在 2003 年台南縣鴨子所分離到的台灣本土病毒株；以及由台大獸醫所王金和教授提供的 A/Chicken/Taiwan/3153/2004(H6N1) 病毒株，該病毒株為 2004 年自雞隻分離，屬 A/DK/HK/3461/99(H6N1) 之歐亞支群。

### 3. 微量中和抗體試驗 (以 1:40 做 prescreening)

在 96 孔平底組織培養盤中，每孔先加入 45ul 的病毒培養液，再加 15ul 的 1:10 倍稀釋待測血清，最後加入 60ul 的 2000TCID<sub>50</sub>/ml 病毒稀釋液，於 37°C 與 5%CO<sub>2</sub> 中感作 2 小時。取出已長滿 MDCK cell 之 96 孔平底組織培養盤，先將細胞培養液吸棄，再以 100ul 病毒培養液清洗後吸棄，吸取 100ul 已感作的病毒血清混合液至細胞盤中，於 37°C 與 5%CO<sub>2</sub> 下再度感作 2 小時，吸棄病毒液，以 200ul 病毒培養液清洗後，每孔再加入新的 100ul 病毒培養液，最後每孔所含病毒濃度為 100TCID<sub>50</sub>/ml，培養 3-4 天並觀察有無細胞病變(CPE)與有無血球凝集現象。



## 參、結果

### 一. 安養院老人研究群

本研究取樣台灣北部地區兩所安養中心，分別位於台北縣新店地區成立於民國七十七年一月，及桃園縣大溪鎮成立於民國八十八年，共取樣 121 位老年人，均為具有活動能力的較健康老人，並未採樣長期臥病在床或有病患的長者，兩家安養中心均有管制年長者不得飲酒，但並不限制抽煙，所以研究群中有四位長者仍有抽煙習慣，他們 H1N1 的抗體效價有三位小於 80，一位為 160；H3N2 的抗體效價皆大於 160。兩家安養中心都有自己設置的膳食廚房，提供餐點給長輩食用，並無依賴外食的情形，對於所雇用的外籍看護及工作人員也都有施打流感疫苗，以防止感染。

在參與我們研究而願被抽血檢查流感抗體的人群中（圖一）年齡、性別分布，其中男性長者共有 69 位（57%），女性長者共有 52 位（43%），並以 70-79 歲有 50 位長者佔最多數，其次為 80-89 歲長者有 43 人，60-69 歲有 18 人，高於 90 歲的年長者有 6 位。對於受測長者居住於安養中心的時間分佈於圖二中表示，位於此兩家安養中心的長者居住時間趨向是三年以內的居多，由於安養中心屬於群聚的場所，並且有些長者可藉由外出住宿或與家人相處的時間，接觸外在環境及其他親人，若沒有適當的了解防範及控制下，可能會藉此機會讓

病毒侵入，在群體間互相感染，並且於台灣地區的風俗習慣下，居住於安養中心的年長者，常是因為家中不便照護，具有慢性疾病等等，相較於其他國家的風俗習慣下，安養中心居住的年長者較為健康，也會因此影響疫苗效力的問題。

## 二. 疫苗抗體效價

### 1. 台灣本島老人對人類流行病毒的抗體

本研究採兩種病毒測定抗體力價，一種為疫苗中所含的 H1N1 新加里多尼亞病毒株[A/New Caledonia/20/99-like(H1N1)]，抗體力價分佈圖於圖三中表現，發現有 18 位 (14.88%) 長者並沒有產生高於 40HAU 的有效抗體力價，這幾位長者 38.89% 患有**高血壓**(7/18)，及 33.33%**糖尿病**(6/18) 的慢性病，並有四位年長者 (2.48%) 所測得的抗體力價達 1280，年齡及性別分佈分別為一位八十六歲女性、一位七十四歲女性、一位七十六歲男性及一位六十八歲男性，即在性別及年齡上並沒有明顯的區別；受測者中有 16 位 (13.22%) 達 640HAU，其中 60-69 歲五人、70-79 歲五人及 80-89 歲六人，可能因為病毒感染所以產生高抗體力價。

流感病毒高抗體效價分析上，可看出 H1N1 比 H3N2 仍低，此與外界歷年 H3N2 流行多於 H1N1 相吻合，三位對 H1N1 病毒高效價至

1280(表二)老人各有中風/心臟病/糖尿病/痴呆/關節炎/中風/腸出血，且 8 位對 H1N1 抗體 $\geq 640$  效價者的糖尿病患者有 3 人，高血壓有 9 人(佔 50%)，男性居多(13 位)。同理，對 H3N2 抗體效價 $\geq 1280$  的 13 位老人來看，甚至可高達 2560，7 位是男性，且糖尿病有 4 位，高血壓 6 位及中風 5 位。

對於目前台灣地區流行的病毒株 H3N2 所測得的抗體力價顯示，在於居住時間上並沒有特殊的相關性，但普遍較 H1N1 高，有七位長輩所測得的抗體力價高於 1280，年齡分別在 70-89 歲之間，且都沒有罹患重症。

由表四由今年未施打人類流感疫苗者 12 人，包括獸醫/畜牧人員與老人，可看到對 H1N1 病毒株的抗體效價是介於 $< 20-640$  之間，僅有一人對 H1N1 的抗體效價是 640，且他在前年(2002 年)有接種。有趣的是此 12 位今(2004)年未接種疫苗對 H3N2 病毒株的抗體效價是介於 20 至 160，最高僅達 160，顯示上述老人若 H3N2 效價達 1280 以上者，確實是自然感染，因流感疫苗為「不活性疫苗」。

有趣的是動物照顧者 14 人中，如表五，無論施打疫苗與否，僅有一人對 H3N2 病毒為高抗體，是動物病理老師，有過敏性鼻炎，及 HCV 感染。

## 2. 金門安養院老人與家畜工作者的禽流感病毒抗體偵測

本研究選擇三株禽流感病毒作為偵測金門安養院老人與家畜工作者體內是否有抗禽流感病毒之抗體(Anti-H5、H6、H7 Antibodies)，包括由農委會家畜衛生試驗所提供的 A/Duck/Taipei/A30/2002(H5N2) 與 A/Duck/Tainan/ A45/2003(H7N7)，H5N2 是在 2002 年由台北市家禽批發市場的鴨子所分離到的，其 HA 基因序列之演化樹分析發現與金門的紅面鴨和 2004 年造成東南亞嚴重疫情的 H5N1 病毒株是位於同一歐亞支群；H7N7 是在 2003 年台南縣鴨子所分離到的台灣本土病毒株。A/Chicken/Taiwan/3153/2004(H6N1)禽流感病毒是由台大獸醫所王金和教授所提供，該病毒株為 2004 年自雞隻分離，屬 A/DK/HK/3461/99(H6N1)之歐亞支群。對 219 位自願參予此研究的受試者進行中和抗體測試，均未檢測出有抗 H5N2、H7N7、H6N1 亞型之中和抗體存在。

## 肆、討論

### 一、流行性感冒預防接種的重要性

由於流行性感冒（以下簡稱流感）的流行有季節性、波及各年層、快速傳播、大量高度聚集病例與肺炎病例高致死率的流行病學特徵，其預防工作在公共衛生上更顯得格外重要(Glazen, 1996)。單以美國來看，每年有近 10-20%的人得流感病毒的感染，且死亡人數每年約有高達多於兩萬人。換言之，**流感是眾多傳染病中，每年的住院與死亡總人數相當高的一種傳染病**（Glazen et al., 1997）。然而台灣因為病人喜先看診所，此方面數據至今尚無發表的全面性的流行病學詳細分析。

自 1977 年，全球始供應「不活性三合一」的流感疫苗，針對人的三種流感病毒（A/H1N1，A/H3N2，B），成人是含 15ugHA，小孩是含 7.5ug HA，由於人流感病毒株異變快而造成抗原飄變（antigenic drift），疫苗內病毒株的選擇必須與年更新，且又必須依照全球流感病毒依所察覺的亞型而異。過去，許多國家對流感的偵測，**最偏重臨床的偵測**，包括以數學模式看過量的肺炎病例、肺炎死亡人數比及類流感病例」；自香港 1997 年流行 H5N1 之後，病毒的偵測始受重視，然而**血清偵測看流感病毒的抗體效價卻往往易被忽略**，尤其是老人易得的流感病毒「**抗體效價實況**」。

## 二、流感病毒的抗原變異與預防接種的相互演變

### 1. H3N2 亞型

最有趣的是過去抗原變異的實驗結果，多是採用雪貂 (ferret) 接種流感病毒 H3N2 後的抗體血清，若以此三株病毒抗原 (Sydney/97, Panama/99 及 Fujian/411/02) 的美國疾病管制中心血清學數據來看，可以發現此福建株的雪貂抗體對 2002 年的福建株抗體效價高達 1280，即同源抗體 (homologous antibody) 效價最高，但卻對 1999 年的巴拿馬株 (Panama/99) 已降至 160 的抗體效價，又對 1997 年的雪梨株 (Sydney/97) 更降低到 180。比較重要的問題是那自 2002 年分離出的福建株 (Fujian/411/02) 雪貂抗體對於新生的 H3N2 病毒株反應如何？結果發現對美國 2002 年加州流行的病毒株 (Cali/09/02) 的抗體效價也高達 1280，但對該年的紐澤西州流行病毒株 (NJ/04/02) 的抗體效價卻只有 160，顯示美國東西部的同年 2002 流行人類流感病毒株已有明顯的抗原差異。

值得注意的是不僅同國的不同地域病毒株有別，同地不同年代的亞洲、美洲人類流感病毒的血清型別也有差別，舉例來說，亞洲在 2001 年 4 月至 9 月，2001 年 10 月至 2002 年 3 月，2002 年 4 月至 9 月，2002 年 10 月至 2003 年 2 月，2003 年 2 月至 9 月的人血清對於似巴拿馬型病毒株 (PA/99-like) 的血球凝集抑制抗體

(hemagglutination inhibition antibody, HAI Ab)陽性率是各為 96%、88%、93%、65%及 49%，與美國在此五段流行期各為 100%、99.5%、100%、86%及 74%，有明顯地不同。換言之，亞洲自 2001 年中出現與巴拿馬相容性低的病毒株(PA/99-low)僅佔 4%，但至 2002 年初已升至 12%，到 2003 年 2 月至 9 月更高達 51%，而美洲的此種變異株(PA/99-low)在 2003 年同期雖升為 26%，但仍此亞洲為低。簡言之，亞洲的疫苗接種率不高，病毒可能感染的人群數較多，也較早產生新的抗原異變株，且往往此種變異株有隨著年代而後來居上的趨勢。

2004 年 10 月 5 日澳洲的全球流感疫苗會議中，討論到全世界自元月 1 日至 7 月 10 日報告至世界衛生組織所分離且定型的 621 株人流感病毒株中，**A/H3 亞型為 464 株(佔 75%)為最多**，B 為其次，有 88 株(佔 14%)及 A/H1 亞型為 69 株(佔 11%)。最重要的是看 2004 年新冒出威林頓病毒株(**Wellington/1/04**)與其他病毒相較如何，結果發現它可對此同源病毒致生高達 1280 效價的抗體，但卻對該年的馬來西亞病毒株(**Malaysia/1/04**)降至 640 效價的抗體，且與 2003 年所分離的懷俄明病毒株(Wyoming/3/03)也有所不同。反觀此懷俄明病毒株與同源病毒血清的抗體，也有高達 2560 的效價，但卻對來自 2004 年馬來西亞病毒株(Malaysia/1/04)、2004 年新加坡病毒株(Singapore/36/04)均有低至 320 的效價，對 2004 年維多利亞株(Victoria/1104/04)更

低至 120 的效價。同樣地，太平洋諸國在 2004 年 3 月至 9 月所分離的似懷俄明病毒株(Wyoming-like)已降至 59%，但美國仍為 88%；相反地，與懷俄明病毒株相容性低(Wyoming-low)的新抗原病毒在此其於太平洋諸國在 2004 年 3 月至 9 月已增至 41%，但是在美國卻仍為 12%。

仔細分析近年 H3N2 變異較多的 HA1 蛋白，自 2002 年的福建株 (Fujian/411/02) 至 2004 年的新加坡株已有 13 處胺基酸(amino acid)變異。此些抗原變異在年長者與年輕者的抗體幾何平均效價(geometric mean titer, GMT)也有所不同。以 H3N2 懷俄明病毒株(Wyoming/3/03) 為例，在年輕成人者的接種前後幾何平均效價各為 13 與 165，但至老人已降為 8 與 64。尤其有趣的是今年所分離的 H3N2 維多利亞病毒株(Victoria/110/04/c3)在年輕人打疫苗前的 GMT 是 7，打疫苗後升至 22，但是在老人接種前後的 GMT 前是 7 與 19，已明顯較 2003 年懷俄明株降至許多；同理，2004 年的 H3N2 新加坡病毒株(Singapore /37/ 104/E3)在年輕成人與年老者的接種前後，也各為 7 至 30 與 6 至 21，均是相當低。換言之，已接種的疫苗對 2004 年 H3N2 新抗原變異株的抗體作用效價已降低甚大，值得重視。然而接種後仍較接種前後的 H3N2 流感病毒抗體幾何平均效價為高，只是在老人接種後的抗體幾何平均效價抗體幾何平均效價較年輕成人為低。



## 2. H1N1 亞型

在 H1N1 亞洲型方面，雪貂的血清學比較可發現，在 2003 年匈牙利 H1N1 病毒株 [Hungary/2/03 (H1N1)] 的血清對該型病毒抗體效價為 1280，但對我們疫苗株內所含 1999 年的新加里多尼亞病毒 [New Caledonia/20/99(H1N1)] 的抗原 HAI 抗體效價已降至 80，而對 1995 年北京株卻降更低至 40。此外 2003 年的匈牙利病毒 [Hungary/2/03 (H1N1)] 對 2004 年的新生病毒，不論是新加坡病毒株 [Singapore/14/04 (H1N1)] 或英格蘭病毒株 [England/39/04 (H1N1)] 的抗原均已降至 640，明顯看出 H1N1 病毒株的抗原飄變。同理，近年在太平洋諸國所致生似新加里多尼亞株 (New Caledonia-like) 在 2003 年 4 月至 9 月已降至 86%，雖然那時美國仍為 100%，而 2004 年 3 月至 9 月的太平洋諸國也降至 93%，再度顯示 H1N1 病毒株的抗原飄變。

比較年輕人與年老者接種疫苗前後的 H1N1 病毒幾何平均效價，可看到年輕人對新加里多尼亞株 (New Caledonia/20/99) 為自 9 升至 76，至年長老人已降至為自 5 升至 52，而對 2004 年新產生的香港病毒株 [HK/2637/04(H1N1)] 與新加坡病毒株 [Singapore/14/04(H1N1)] 接種疫苗前後的 H1N1 病毒幾何平均效價，也是在年輕人 (各為 8 至 73 與 10 至 123) 較年老者 (6 至 50 與 6 至 71) 為高。綜言之，疫苗接種

仍可以提高對 2004 年新變異種的 H1N1 病毒提陞抗體效價，只是在年輕人高許多，而年長者較稍低。

### 三、流感疫苗的公共衛生應用與評估

#### 1. 人類流感病毒：

人流感病毒較易爆發流行之處包括航空旅遊(Marsden et al., 2003, Sato et al.,2000)、渡輪(Mullen et al., Brotherton et al.,2003)、院內感染(Sartor et al., 2002)及學校等人群密集處，所以先進國家如美國、加拿大每年近 11 月均開始預防接種、，尤其在老人的經濟效益甚高(Nichol,2004,Barker et al.,1986)。

回顧文獻，針對居住在老人院的老人的類流感發病、肺炎、住院死亡率三者，自 1968-1989 至 1982-1983 的 20 項前瞻性追蹤研究，可發現類流感發病的疫苗效力在老人中為 56%，(95%信賴區間為 39%-68%) [Gross et al.,1995]。對肺癌的疫苗效力為 53%(95%信賴區間為 35%-66%)，對住院的疫苗效力為 50%(95%信賴區間為 28%-65%)，對死亡率的疫苗效力而言，為最高 68%(95%信賴區間為 56%-76%)。相對地，若針對在社區居住的老人(即非一堆老人群居)而言，無論是病例對照研究(case-control study)或是前瞻性追蹤研究(cohort study)或是臨床試驗(Clinical trial) [Vu et al., 2002]，均顯示對病患因流

感或得肺炎的疫苗效力為 35% (95%信賴區間為 19-47%)對因流感或肺炎住院的疫苗效力為 33%(95%信賴區間為 27~38%)，對因流感或肺炎住院而死亡的疫苗效益是最高，為 47%(95%信賴區間為 25~62%)。換而言之，疫苗接種群居老人較社區老人的疫苗效益更為高。另一方面，13 項研究(Nichol KL, 2003)均明示老人預防接種的經濟效益十分大。

然而，上述這些分析多是由臨床的結果來看，並沒有考慮病毒，也就是是否真的為經實驗診斷而證實的流行性感冒病毒所致。而這方面研究平常不易進行，多得靠流行時或疫苗實驗來推動，在 1987-1990 年間，針對 523 個養老院老人看疫苗效力(Treanor et al., 1992)，可發現接種組得到流感的機會是 9/162，而控制組為 24/169，顯示疫苗對流感病毒的真正效力可高達 60.6%(95%信賴區間為 18~82%)。若以保險資料，回溯自 1993 至 1996 年針對 65 歲以上慢性疾病肺疾者，即高危險老年人，檢視接種疫苗的老人疫苗效益(Nichol et al., 1999)，結果發現：(1)流感與肺炎門診求醫數的危險比也較低，達 0.64(95%信賴區間為 0.49~0.84)，極具統計意義( $p=0.002$ )；(2)對流感與肺炎住院的危險比為 0.48(95%信賴區間為 0.28~0.82)，且具統計意義( $p=0.008$ )；及(3)以死亡看，其危險比更低達 0.30(95%信賴區間為 0.21~0.43)，也具統計意義( $p<0.001$ )。除

肺疾之外，流感疫苗對於有心肺疾病的老人住院率與中風老人的住院率均各自降低 19%與 16~23%(Nichol et al. ,2003)，也對 60 幾歲腦炎病患(brain infarction)可降低 42~50%的危險性(Lavallee et al., 2002)。在臺灣這方面的研究並不多，但知流感接種可降低 36%的普通威脅(common cold)，2%的流感及 45%的肺炎住院或心臟相關疾病，且若有接種流感疫苗達 80%以上時，減少健保等醫療費用高達 29 億 5 仟元臺幣(Lee et al., 2000)。

以本研究的血清流行病學數據，不難看出 H3N2 福建株自 2002 年 12 月本研究室分離到，仍有不少老人在打疫苗前以曾受波及，顯示老人感染經抗原飄變(antigenic drift)的新型流感病毒之潛在公共衛生威脅在接種前仍存在(Shih, 2004)，換言之，接種疫苗的涵蓋率在此高危險年曾應至少高達 80~90%以上，以避免往後可能的高致死率或社會恐慌。

## 2. 禽流感病毒

對 219 位家畜工作者進行血中禽流感病毒抗體檢測結果均屬陰性，可由以下四個因素進行討論：

- (一) 台灣至今在禽類並未發現高病原性 H5N1 與 H7N7 的疫情，過去文獻僅發現此兩型高病原性禽流感病毒曾經感染

人類，並從人身上分離出該病毒(Claas et al., 1998; Fouchier et al., 2004)，其中 H5N1 抗體又可從家禽工作者與醫護人員的血中測得 (Bridges et al., 2000 and 2002; Katz et al., 1999; Mounts et al., 1999)，雖然 H9N2 也曾自中國大陸的小孩子身上分離(Gao et al., 2001)，血清學證據也顯示有該患者有抗 H9N2 抗體存在(Peiris et al., 1999)，但是針對家畜工作者與照顧該 H9N2 患者的醫護人員並未發現有 H9N2 的抗體存在(Katz, unpublished data; Uyeki et al., 2002)。

(二) 台灣僅有低病原性 H5N2 的疫情在 2004 年初爆發，義大利曾針對暴露到 1997 高病原性 H5N2 雞隻的工作人員進行中和抗體偵測，仍未測得 H5N2 抗體(Donatelli et al., 2001)，代表人類感染 H5N2 的機率極低，並沒有像 H5N1 那樣高。

(三) 台灣家禽所分離到的禽流感病毒以 H6N1 為主要亞型，但是至目前為止並沒有任何文獻指出有人類感染的案例與血清學證據，雖然台灣養禽業者眾多且有些人已飼養很久，但是仍沒有測得 H6N1 抗體，因此推論 H6N1 要跨越宿主傳播的可能性仍比 H5N1 及 H7N7 小很多。

(四) 金門動物防治所員工曾於 2003 年底接觸過從大陸走私來台的紅面鴨，但是本研究並無測得其血中有抗 H5N2 抗體，推測可能原因為代測血清以 1:40 進行微量中和試驗，此稀釋倍數太高，未來應以較低稀釋倍數再進行一次試驗，以避免抗體力價過低所造成的偽陰性。

(五) 由於本研究為傳染病與流行病學的公共衛生領域研究性質，無法由政治公權力介入對 H5N2 爆發場之家禽工作者與協助該場進行撲殺的動物防治所工作人員進行全面性採檢工作，因此僅能針對一般未暴露到 H5N2 或 H7 禽流感病毒的人，進行血中禽流感病毒之中和抗體測試，在這種情況下，要測得血清中和抗體陽性的機率也一定極低。

更有趣的是金門走私紅面鴨所分離的為高致病力禽流感病毒 (high pathogenicity avian influenza, HPAI)，其參與防疫的金門工作人員之抗體也為陰性，可見穿戴防護設備之重要。有趣的是，一位參與採檢與殺滅的動物防疫人員原不願參與我們的抽血研究，後來經一個小時說服後，他還常來電話詢問結果，後之為「陰性」H5 抗體之後，也大鬆一口氣。由此可知我們在此研究時與農委會溝通而得到誠願配合的困難如此大，然而，由學術界客觀探究的科學數據反而避免「球員兼裁判」的困難，更有助於防疫政策的科學依據國際化。

#### 四、研究限制

##### (一) 研究群與採集血液的實務考量

由於大學並非政府機關，並沒有公權力要求各單位配合採血，加上研究經費受限與專業做法是需經單位及參與者的本人同意，尤其老人抽血困難度高，較不意在打疫苗前、後抽血，甚或流行前、後的抽血調查，所以參與的研究群易有選擇性的偏差(selection bias)，而難以下確切的結論。不過，這是首度老人院與動物工作者的流感病毒血清流行病學調查，我們尤其發現有對 H3N2 福建株抗體的效價高達 1280 以上者，顯示台灣老人自然感染到正在流行的新型流感病毒之機會仍是存在，且又難以避免，可供有關單位往後推動衛生決策之參考。

##### (二) 未能取得致病力高的新型禽流感病毒 H5N1

雖然金門查緝到的紅面鴨，且實驗診斷證實測得帶有致病力高的新型高致病力的禽流病毒(high pathogenicity avian influenza, HPAI)，但是，淡水家畜衛生研究所林所長有鑒於動物滋生的考量，不願提供 H5N1，所以此研究數據是針對 H5N2 而非 H5N1。

##### (三) 血清學探究觀知病毒是否重組或基因型別

雖然此血清流行病學有其公共衛生意義價值，但是測得 H3 與 H1 抗體效價，並不能說明台灣人群中是否已存在 H1N2 或 H3N1 這兩

種重組病毒。由於台灣的豬流感病毒在近年已出現 H1N2 與 H3N1 兩型，因此這方面研究應配合病毒採集，只是台灣成人、老人發病並不太願意給醫師採檢，實為可惜之處。我們去年在本島及台灣均可見人流感病毒基因與胺基酸序列隨流行季、流行地區與動物接觸史而異。由於本研究是配合蘇益仁局長上任的回饋社會服務研究，其經費無法包括病毒核酸定序的昂貴費用，為遺憾之處。希未來政府有關當局對「重要」的研究經費可以鼓勵學術界與官方合作，共同努力其達成學術探就貢獻全民健康福祉的理想目標。

(四)由於安養中心老人有些因中風、老人癡呆症或是長期臥床而有認知或言語表達上的障礙，因此有些問卷的資料，如接觸史等，僅能從安養中心的工作人員處間接取得。



## 伍、建議事項

### 一、衛生相關單位：

(一)「跨越宿主傳播」之流感病毒流行正為世界衛生組織密切注意觀察中。台灣於民國 83 年開放小三通後，進出香港與大陸的民眾近年增加，且香港曾發生嚴重的禽流感疫情，流感病毒易藉呼吸道傳染而帶入國內。因此建立台灣流行性感冒的病毒偵測網與快速實驗診斷已刻不容緩；同時應告知相關單位(如國安局)主動在中國大陸禽豬混養農場處，積極採集相關檢體，以確切掌握新型流感病毒的出現及其擴散災情，臺大流行病學研究所傳染流行病研究室誠願做此服務，以為國育才。

(二)郊區的人流感病毒偵測地理範圍太廣，宜採參考文獻，以小兒科肺炎病例，或有接觸動物/農場/旅遊中國大陸，或有多重器官衰竭，進行深具流行病學意義的重要檢體採集。

### 二、農委會：

(一)本計劃已建立整合性的北部、中部、南部以及離島(金門醫院)的偵測網，並培育年輕鄉村地區防疫研究人才，以配合台灣未來社會急需和全球流感病毒偵測網的連結。因此，建

議衛生/農委會相關單位在地方上平日應互通疫訊，以即時防治。在此懇請農委會可與台大流行病學研究所真誠合作，以確切明瞭鴨/豬農與畜牧人員的感染實況，並兼以台大醫院的醫療水準服務台灣養禽、養豬人家。

(二)農委會主動聯絡各地區獸醫/畜牧/養殖公會，舉辦流行性感  
冒病毒流行前準備，並鼓勵獸醫相關人員一旦遇農場疫情發  
生時，可早日參與抽血防疫工作。

(三)動物疫情必須及早訂定系統化的預警性敏感度更高的指  
標，避免發生類似 1997 年香港禽流感導致大量農場雞隻死  
亡情形。

(四)凡是家有老人或慢性呼吸道疾病的畜牧/獸醫人員應配合政  
府防疫政策，每年流行季前接種流感疫苗，以減少動物流感  
病毒與人類流感病毒發生基因重組的機會，而產生毒力更高  
的流感病毒株。

(五)台灣在 2004 年初發生的 H5N2 低致病力禽流感病毒(LPAI)流  
行，是極為幸運的一件事。由於東南亞多國與日、韓均流行  
的禽流感病毒(HPAI)，台灣未來的動物健康威脅仍不可完全  
避免，其事先防範至為重要。

(六)是否台灣禽類的 H5N2 抗體是否足以抵禦 H5N1 的入侵，有

待一中和試驗(neutralization test)，希農委會進速完成此一數據並盡速公佈其結果。

(七)為何短短兩個月之間台灣2004年禽流感病毒H5N2卻有六種基因型，且HA、NA與內部基因來源三個不同(即基重組)，又其真正可能來源為何，值得深入探究，以供未來防益走向之詳加考慮。

(八)加拿大哥倫比亞區今年發生高致病力的H7流行，卻在十一月份以電子文獻刊登在美國Emerging Infectious Disease Journal，供全球衛生防疫人員參考。我國至今也做了研究，且數據漂亮，但農委會遲遲不投稿，反喪失台灣學術受肯定最佳機會，期望農委會未來能以「新時代」，「新觀念」去看傳染病流行。

三、教育部：金門馬祖地區因近年開放小三通，學童病假偵測網宜擴大學校數，並涵蓋至初/高中為妥。

四、出入境管理局/檢疫單位：在流行性感冒流行季時，檢疫單位需與出入境管理局電腦資料連線，進行資訊管理(management information system, MIS)，應載入出入境人員住台灣何地、何時曾去大陸何處及回台灣何處。

## 五、其他：

- (一)政府相關單位與學術單位通力合作，可增加年輕防疫人力親自至可能流行的疫區，及早教導小兒科醫護人員、校護進行流感採檢與運送檢體工作。
- (二)以分子生物學的方法偵測流感病毒，已為世界先進國家廣泛應用，台灣應進行更深入之研究，以提升品質。所以在快速實驗診斷流程上，宜考慮時效性及與流行病學數據的串連。

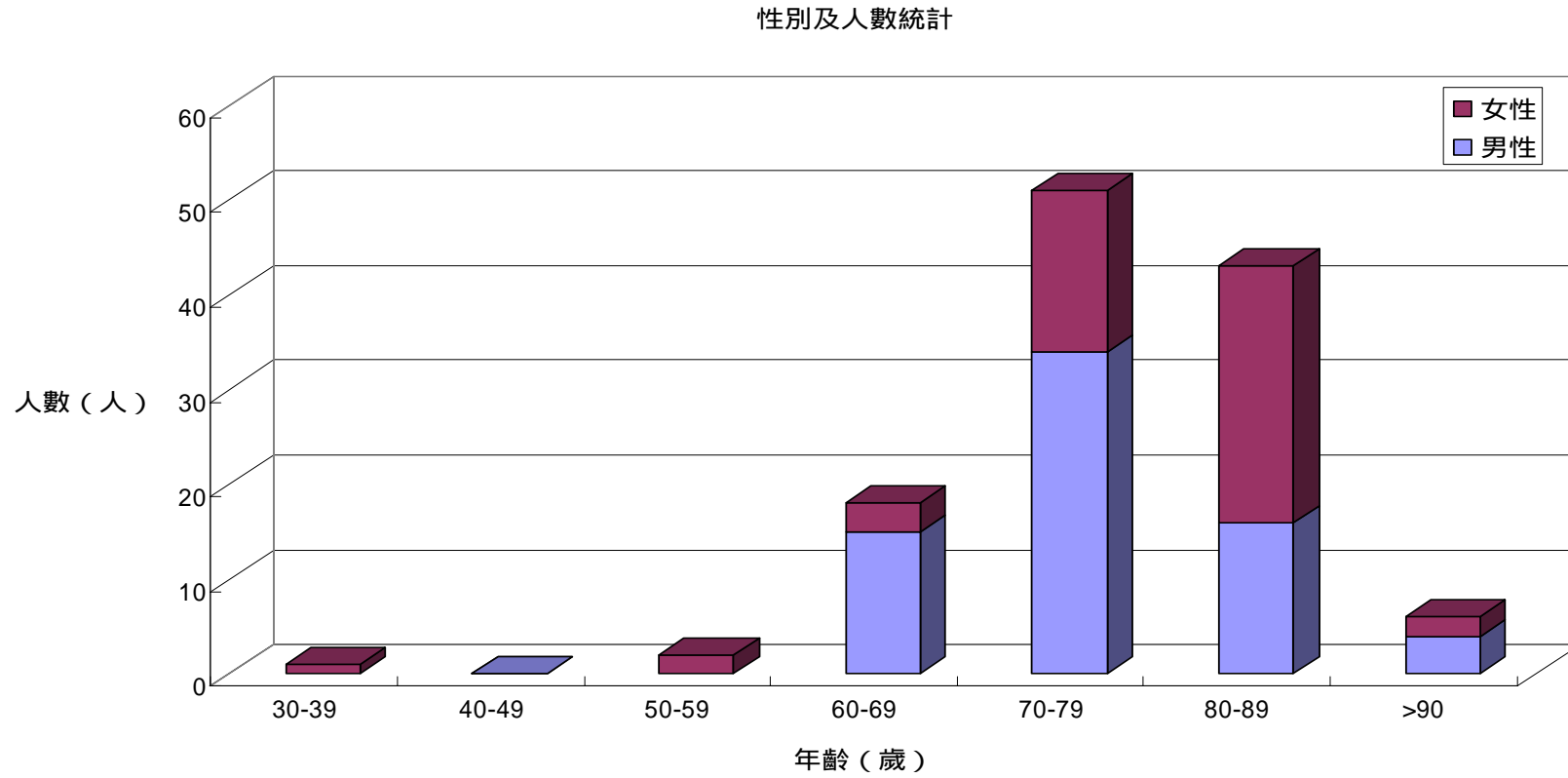
## 陸、參考文獻

- Claas, E.C., Osterhaus, A.D., van Beek, R., De Jong, J.C., Rimmelzwaan, G.F., Senne, D.A., Krauss, S., Shortridge, K.F. and Webster, R.G. (1998) Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 351(9101):472-7.
- Bridges, C.B., Lim, W., Hu-Primmer, J., Sims, L., Fukuda, K., Mak, K.H., Rowe, T., Thompson, W.W., Conn, L., Lu, X., Cox, N.J. and Katz, J.M. (2002) Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J Infect Dis* 185(8): 1005-10.
- Brotherton, J. M. L. et al., A large outbreak of influenza A and B on a cruise ship causing widespread morbidity. *Epidemiol. Infect.* 130 (2003): 263-71.
- Buxton Bridges, C., Katz, J.M., Seto, W.H., Chan, P.K., Tsang, D., Ho, W., Mak, K.H., Lim, W., Tam, J.S., Clarke, M., Williams, S.G., Mounts, A.W., Bresee, J.S., Conn, L.A., Rowe, T., Hu-Primmer, J., Abernathy, R.A., Lu, X., Cox, N.J. and Fukuda, K. (2000) Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. *J Infect Dis* 181(1), 344-8.
- Donatelli, I., Campitelli, L., Di Trani, L., Puzelli, S., Selli, L., Fioretti, A., Alexander, D.J., Tollis, M., Krauss, S. and Webster, R.G. (2001) Characterization of H5N2 influenza viruses from Italian poultry. *J Gen Virol* 82(Pt 3), 623-30.
- Fouchier, R.A., Schneeberger, P.M., Rozendaal, F.W., Broekman, J.M., Kemink, S.A., Munster, V., Kuiken, T., Rimmelzwaan, G.F., Schutten, M., Van Doornum, G.J.,

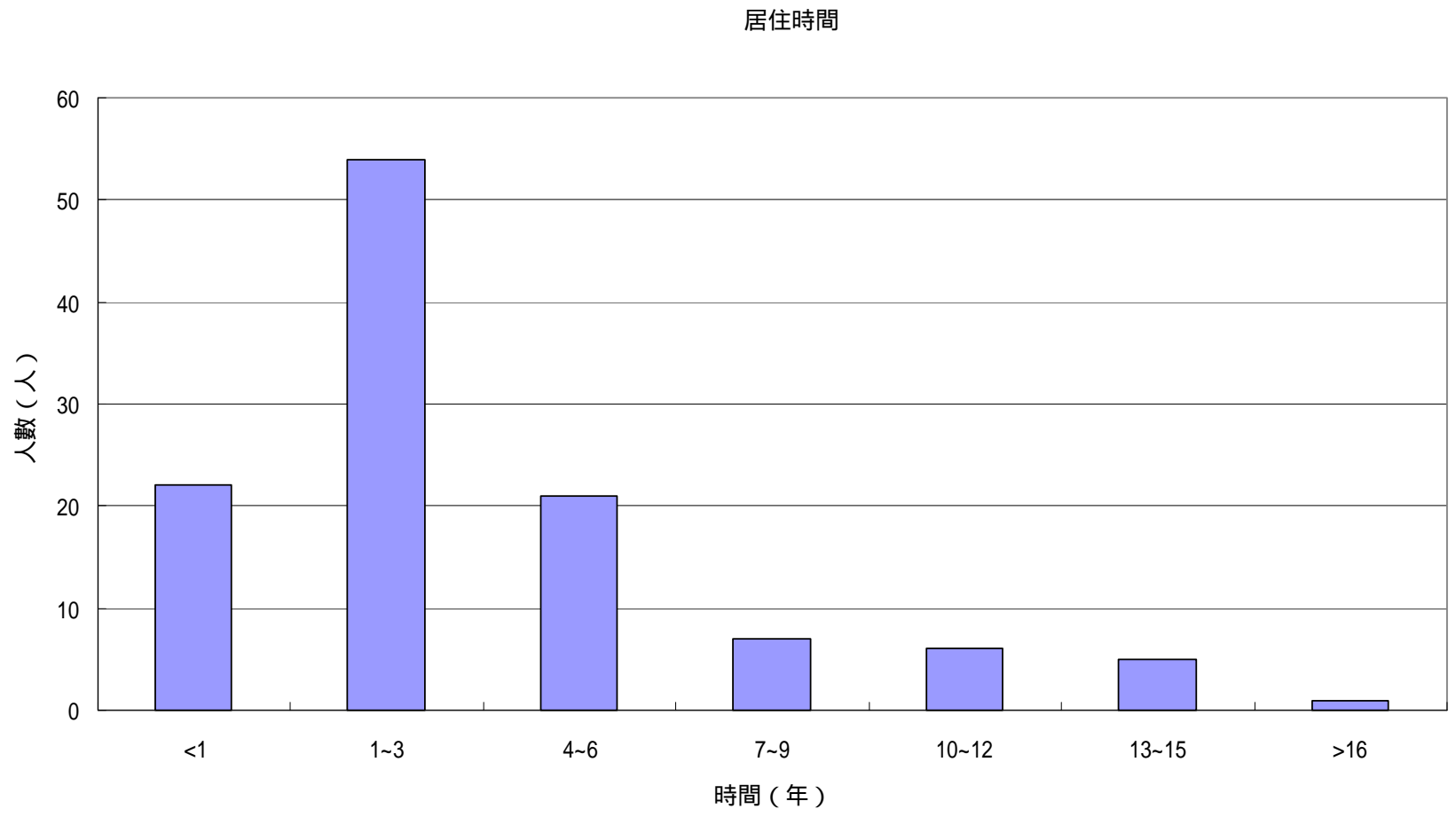
- Koch, G., Bosman, A., Koopmans, M. and Osterhaus, A.D. (2004) Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(5), 1356-61.
- Glazen WP Pandemic Influenza *Epidemiol.Rew.*1996 ; 18(1):64-76
- Glenzen WP et al., *Pediatric Infect. Dis.* 1997, 16:1065
- Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and reviews of literature. *Ann Intern Med* 1995; 123: 518-27.
- Katz, J.M., Lim, W., Bridges, C.B., Rowe, T., Hu-Primmer, J., Lu, X., Abernathy, R.A., Clarke, M., Conn, L., Kwong, H., Lee, M., Au, G., Ho, Y.Y., Mak, K.H., Cox, N.J. and Fukuda, K. (1999) Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. *J Infect Dis* 180(6), 1763-70.
- Lavallee P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M, et al. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke* 2002; 33:513-8.
- Marsden AG et al., Influenza outbreak related to air travel, *Med. J. Aust.* 179 (2003) :172-3.
- Mounts, A.W., Kwong, H., Izurieta, H.S., Ho, Y., Au, T., Lee, M., Buxton Bridges, C., Williams, S.W., Mak, K.H., Katz, J.M., Thompson, W.W., Cox, N.J. and Fukuda, K. (1999) Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997. *J Infect Dis* 180(2), 505-8.
- Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 3039-45.
- Nichol KL. Cost benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza. *Arch Intern Med* 2001; 161:749-59.
- Nichol KL. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza vaccines. *Vaccine* 2003; 21:1769-75.
- Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999; 130: 397-403.

- Nichol KL, Nordin H, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 384: 1322-1332.
- Peiris, M., Yuen, K.Y., Leung, C.W., Chan, K.H., Ip, P.L., Lai, R.W., Orr, W.K. and Shortridge, K.F. (1999) Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 354(9182), 916-7.
- Sartor C. et al., Disruption of services in an internal medicine unit due to a nosocomial influenza outbreak, *Infection Control Hosp. Epidemiol.* 23 (2002):615-9.
- Sato K. et al., Surveillance of influenza viruses isolated from travelers at Nagoya International Airport, *Epidemiol. Infect.* 124 (2000): 507-14.
- Shih SR, Chen GW, Yang CC, et al. Analysis of influenza virus in Taiwan—comparison of epidemic versus vaccine strains. 2004 Conference on Influenza Control Practice.
- Treanor JJ, Mattison HR, Dumyati G, et al. Protective efficacy of combined live intranasal and inactivated influenza A virus vaccines in the elderly. *Ann Intern Med* 1992; 117:625-33.
- Uyeki, T.M., Chong, Y.H., Katz, J.M., Lim, W., Ho, Y.Y., Wang, S.S., Tsang, T.H., Au, W.W., Chan, S.C., Rowe, T., Hu-Primmer, J., Bell, J.C., Thompson, W.W., Bridges, C.B., Cox, N.J., Mak, K.H. and Fukuda, K. (2002) Lack of evidence for human-to-human transmission of avian influenza A (H9N2) viruses in Hong Kong, China 1999. *Emerg Infect Dis* 8(2), 154-9.
- Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002; 20: 1831-6.
- 李嘉偉. 台灣地區機構外老人接種流感疫苗效果之評估. 國立陽明大學公共衛生研究所碩士論文, 2000.

# 圖、表

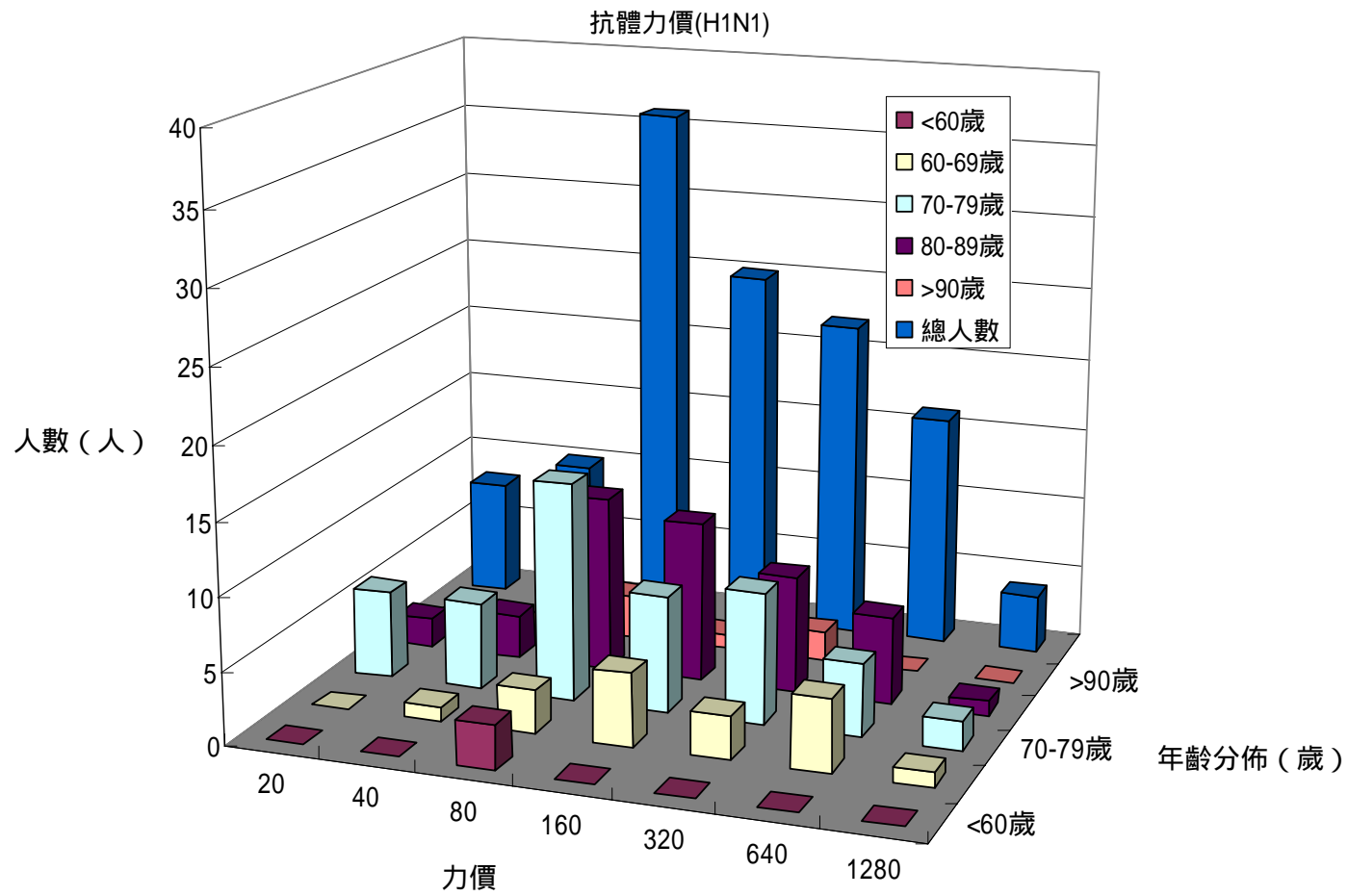


圖一、針對採樣的 121 位年長者表現年齡及性別之分佈情況

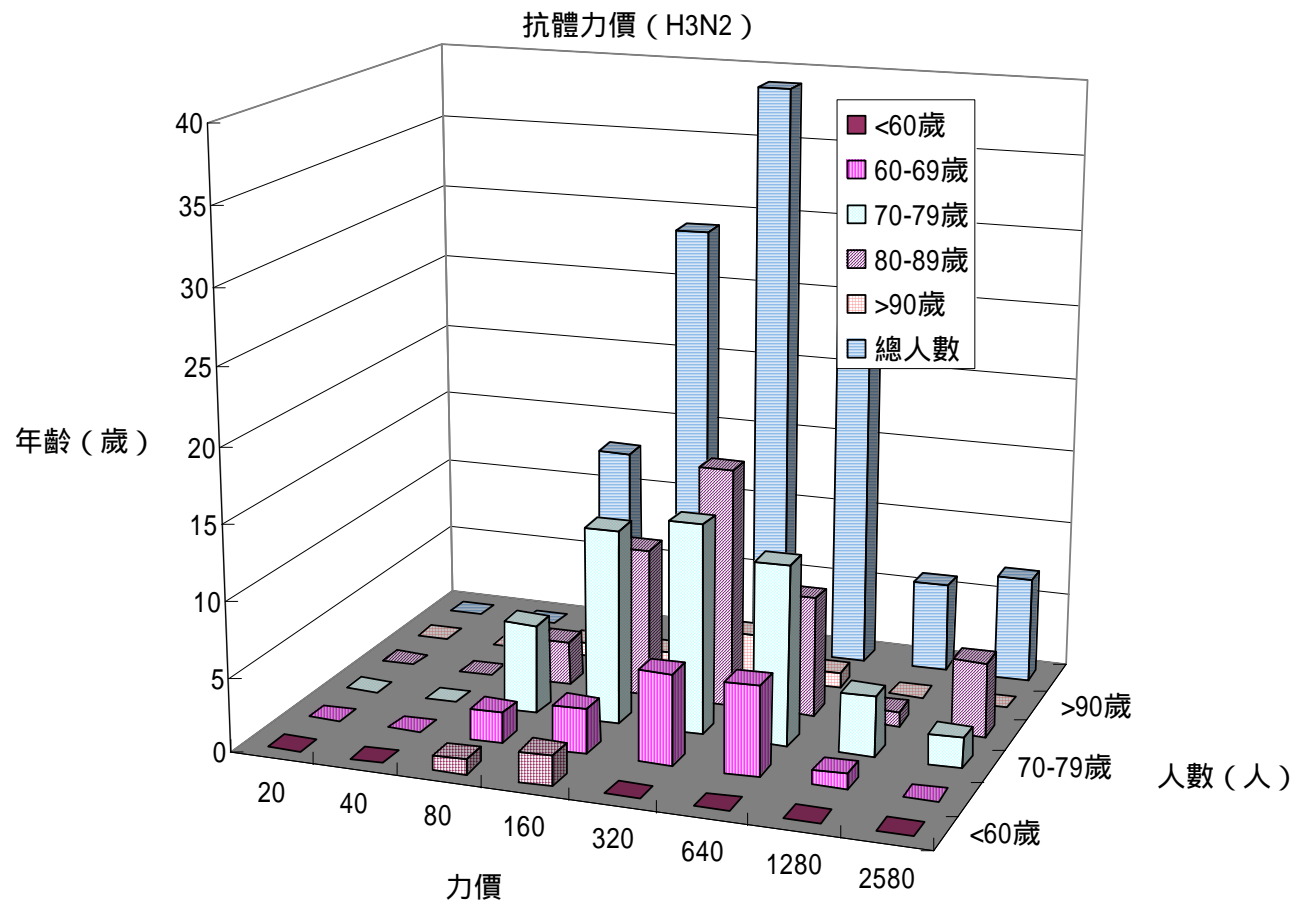


圖二、年長者居住於安養中心的時間分佈圖





圖三、長者對於 H1N1 病毒株產生的抗體力價。以 80HAU 最多，其次為 160HAU



圖四、長者對於目前流行的 H3N2 病毒 (Fujian-like) 產生的抗體力價。

表一、2004 年 2~3 月動物流感病毒的血清流行病研究之高危險群人口學與職業暴露史資料

	Poultry workers	AHRI workers	Swine workers	Elderly in Kinmen
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
<b>Age</b>				
Mean±SD	46.6±13	44.8±11	50.2±9	82.8±10
<b>Gender</b>				
Male	53 (59%)	47 (80%)	45 (98%)	13 (54%)
Female	37 (41%)	12 (20%)	1 (2%)	11 (46%)
<b>Avian</b>				
Chickens	24 (27%)	16 (27%)	0	
Ducks	30 (33%)	3 (5%)	0	
Geese	0	0	0	
Pigeons	3 (3%)	1 (2%)	0	
Birds	11 (12%)	0	0	
Migrating birds	11 (12%)	0	0	
Swine	0	4 (7%)	41(95%)	
More than one animals	10 (11%)	11 (19%)	2(5%)	
Unknown		16 (27%)		
None		8 (13%)		
<b>Occupational Exposures</b>				
Slaughter	5 (5%)	0	0	
Clean feces and chalet	2 (2%)	0	3 (7%)	
Feeding	10 (11%)	0	11 (25%)	

Transport	0	0	1 (2%)
Sale	8 (9%)	0	1 (2%)
Collecting eggs	10 (11%)	0	0
Veterinary	7 (8%)	0	6 (14%)
Administrative	6 (6%)	8 (13%)	1 (2%)
Volunteer	8 (9%)	0	0
More than one jobs	34 (38%)		
Slaughter/move/clean		18 (31%)	21 (47%)
Didn't contact with H5N2		17 (29%)	
Unknown		16 (27%)	

**Wearing Occupational  
Clothes**

Never	30 (33%)	0	9 (20%)
Often	33 (36%)	0	7 (15%)
Always	28 (31%)	59 (100%)	30 (65%)

**Vaccination**

Yes	34 (37%)	30 (51%)	16 (35%)	24 (100%)
No	57 (63%)	29 (49%)	30 (65%)	0

---

AHRI: Animal Health Research Institute workers , Unknown: Animal health care workers in one county with duck flu epidemic but rejected to fill out the questionnaire.

表二、對人流感病毒[New caledonia/1/99 (H1N1)]抗體效價 $\geq 640$ 的年齡、性別、住宿時間、居住種類、今年有無接種疫苗及其

編號	年齡	性別	住宿時間--年	居住種類	今年有無施打疫苗	其他疾病	H1N1 抗體效價
21	74	男	1	安養中心	有(93.10.13)	痛風	640
31	74	女	2	安養中心	有(93.10.13)	中風、心臟病、糖尿病	1280
51	74	男	1	安養中心	有(93.10.13)	痴呆	640
52	76	男	2	安養中心	有(93.10.13)	痴呆、關節炎	1280
55	80	女	5	安養中心	有(93.10.13)	肝硬化	640
56	66	男	3	安養中心	有(93.10.13)	糖尿病、中風、痛風性關節炎、胃潰瘍、高血壓、敗血病、急性腎衰竭	640
65	76	男	<1	安養中心	有(93.10.13)	中風、攝護腺肥大	640
69	77	男	1	安養中心	有(93.10.13)	中風、痴呆、胃腸疾	640
71	65	男	5	安養中心	有(93.10.13)	中風、痴呆	640
79	78	男	1	安養中心	有(93.10.13)	高血壓、胃潰瘍、左側蜂窩性組織炎、乙狀結腸息肉、退化性關節	640
83	68	男	8	安養中心	有(93.10.13)	高血壓、中風、上胃腸道出血	1280
87	64	男	1	安養中心	有(93.10.13)	無	640
88	63	男	1	安養中心	有(93.10.13)	中風、右腿蜂窩性組織炎、糖尿病	640
92	86	男	14	安養中心	有(93.10.13)	中風、痴呆、巴金森氏症	640
98	66	男	<1	安養中心	有(93.10.13)	無	640
99	82	女	<1	安養中心	有(93.10.13)	精神疾病	640
108	84	女	<1	安養中心	有(93.10.13)	心臟病、中風、骨折	640
110	82	女	2	安養中心	有(93.10.13)	無	640

表三、對人流感病毒 A/Fujian/411/02 (H3N2 抗體效價 $\geq$ 1280 的年齡、性別、住宿時間、居住種類、今年有無接種疫苗及其他疾病、有無去過大陸

編號	年齡	性別	住宿時間--年	居住種類	今年有無施打疫苗	其他疾病	H3N2 (福建株)
3	86	女	3	安養中心	有(93.10.14)	心血管疾病、失智	2560
26	71	女	11	安養中心	有(93.10.13)	高血壓、中風	1280
55	80	女	5	安養中心	有(93.10.13)	痴呆	2560
61	73	男	<1	安養中心	有(93.10.13)	糖尿病、高血壓、心臟病、痛風	2560
62	76	男	14	安養中心	有(93.10.13)	糖尿病、心臟病、高血壓、胃腸疾病	2560
81	83	男	<1	安養中心	有(93.10.13)	糖尿病、高血壓、骨折	2560
83	68	男	8	安養中心	有(93.10.13)	高血壓、中風、上胃腸道出血	1280
110	82	女	2	安養中心	有(93.10.13)		2560
111	83	女	2	安養中心	有(93.10.13)	未填寫到記錄	2560
114	80	男	13	安養中心	有(93.10.13)	糖尿病、高血壓、貧血	1280
115	73	男	6	安養中心	有(93.10.13)	中風、高血壓	1280
116	74	男	6	安養中心	有(93.10.13)	心臟病、高血壓、中風、胃腸疾病	1280
118	79	女	5	安養中心	有(93.10.13)	中風	1280

表四、今年未施打流感疫苗者的年齡、性別、工作內容及其對人流感病毒  
A/Fujian/411/02 (H3N2) 與 New Caledonia/1/99 (H1N1) 之抗體效價

編號	性別	年齡	工作內容	疫苗接種	曾接種過疫苗	H1N1	H3N2
DVM-1	女	50	照顧貓、狗	無	否	40	40
DVM-2	男	45	照顧貓、狗	無	否	20	80
DVM-3	男	30	處理犬血液、病理組織、咽喉拭子	無	否	20	80
DVM-4	女	25	照顧貓、狗	無	否	80	160
DVM-5	男	22	豬場	無	否	160	160
DVM-6	男	26	抽取 RNA、RT/PCR	無	否	<20	20
DVM-7	女	23	抽取 RNA、RT/PCR、血清診斷	無	有 (91)	80	160
DVM-8	女	37	搬運受感染個體 (兔子)	無	有 (91)	640	40
DVM-9	男	53	照顧豬場、雞場 (研究禽流感、豬流感)	無	否	20	40
DVM-10	女	45	行政工作	無	否	80	40
DVM-11	女	37	行政工作	無	否	20	40
11	女	70	一般住家	無	否	<20	80

表五、動物照顧者的年齡、性別、工作內容、今年有無接種疫苗及其對人流感病毒  
A/Fujian/411/02 (H3N2) 與 New Caledonia/1/99 (H1N1) 之抗體效價

編號	性別	年齡	工作內容	疫苗接種	曾接種過疫苗	H1N1	H3N2
DVM-1	女	50	照顧貓、狗	無	否	40	40
DVM-2	男	45	照顧貓、狗	無	否	20	80
DVM-3	男	30	處理犬血液、病理組織、咽喉拭子	無	否	20	80
DVM-4	女	25	照顧貓、狗	無	否	80	160
DVM-5	男	22	豬場	無	否	160	160
DVM-6	男	26	抽取 RNA、RT/PCR	無	否	<20	20
DVM-7	女	23	抽取 RNA、RT/PCR、血清診斷	無	有 (91)	80	160
DVM-8	女	37	搬運受感染個體 (兔子)	無	有 (91)	640	40
DVM-9	男	53	照顧豬場、雞場 (研究禽流感、豬流感)	無	否	20	40
DVM-10	女	45	行政工作	無	否	80	40
DVM-11	女	37	行政工作	無	否	20	40
DVM-12	男	38	眼科、外科	無	有	<20	160
DVM-13	男	53		無	有 (92)	80	2560
DVM-14	男	63	豬流感病毒 (曾協助處理豬流感病毒疫情)	無	有 (91、92)	40	640



Keyword:

※磁片檔案說明

檔案性質	磁片別	檔案名稱	檔案說明	檔案大小 (bytes)	修改日期
資料讀我檔案		readme.doc			
空白問卷檔案		ques.doc	訪視問卷	34,500	
訪員手冊檔案		manual.doc			
譯碼簿檔案		codebook.doc	問卷項目描述	39,500	
原始資料數據檔案		data.dbf			
		data.txt			
成果報告檔案		report.doc			

**注意事項：**

1. 為方便作業，檔案名稱須依上表規定命名，而若遇兩種以上的調查工具，請再附加標示 1、2、3…(如範例所示 ques1.doc、ques2.doc)，以利區分。
2. 為方便使用者的不同需求，原始資料數據檔案請各交付 dbf 及 txt 檔。
3. 若單一檔案已超過 1.44Mb (相當於一片 3.5”磁片) 時，請改用 CD-R 光碟片儲存，將所有檔案燒錄至 CD-R 光碟片後交出(但請不要利用 MO 交付)；若遇燒錄有困難時，亦可將檔案壓縮後交付出，並請於磁片標籤上標示「壓縮檔」。

**※連絡方式**

計畫執行單位：國立台灣大學

計畫連絡人：郭詠琪

地址：台北市仁愛路一段一號

連絡電話：2341-4371

傳真：2341-4371

E-mail：evelyn7292002@yahoo.com.tw