

計畫編號：MOHW105-CDC-C-114-000116

衛生福利部疾病管制署 105 年委託科技研究計畫

計畫名稱：104-105 流感季流感疫情暨併發重症病例流行病學分析

105 年 度/全 程 研 究 報 告

執行機構：國立台灣大學醫學院附設醫院

計畫主持人：張上淳

研究人員：陳宜君、盛望徽、方啟泰、王振泰、張淑媛、胡婉妍

執行期間：105 年 06 月 22 日至 105 年 09 月 21 日

研究經費：新臺幣壹佰伍拾萬元整

* 本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意*

目錄

封面	(1)
目錄	(2)
中文摘要	(3)
英文摘要	(5)
前言	(7)
材料與方法	(11)
結果	(15)
討論	(22)
結論	(27)
重要成果及具體建議	(28)
參考資料	(30)
圖	(32)
表	(39)

中文摘要

台灣於 2015-2016 年流感疫情明顯比往年嚴重，除感染病人數目大幅增加外，流感重症及死亡個案數也是創近五年新高，尤其是 50-64 歲族群增加幅度最為顯著。因此，本研究利用疾病管制署之防疫資料庫、台大醫院流感病人之臨床資料、以及重症病人分離出來之病毒株等作為研究材料，分析此流感季造成受感染者及重症病患大幅增加的原因。

本研究第一部份為回顧性審查 2015 年 7 月至 2016 年 6 月於全國確診為流感並發生死亡的個案病歷資料共 455 例，結果發現 7 成以上為 H1N1 感染患者，經臨床醫師審查確認其死因與流感相關者共有 418 人。這些死亡個案中超過七成五本身至少有一種慢性疾病，發病時之症狀較不典型。當中 92 人(22%)曾使用 ECMO，29 人(6.9%)發生 OHCA 情形。

本研究第二部份針對流感重症分析所得到之結果，發現 50—60 歲之重症及死亡個案數最多，超過七成有慢性疾病，且比老年人顯著有更高比例於流感發病後有延遲就醫，及因症狀不典型而導致發病後未能於兩天內使用抗病毒藥物的問題。多變項分析顯示：年齡在 40 歲或以上、本身有高風險慢病為流感併發重症之獨立危險因子，而及早接受抗病毒治療（發病後兩天內），則是流感併發重症的獨立保護因子。多變項分析也顯示：本身罹患高風險慢病為重症併發死亡之獨立危險因子，而及早接受抗病毒治療（發病後兩天內），則是重症併發死亡的保護因子。

本研究第三部份分析了死亡個案中曾使用過 ECMO 病人之特性，發現其平均年齡較輕，且有抽煙及酗酒之比例顯著比沒有使用 ECMO 的病人高，發病時較會出現淋巴球數目低下 (lymphopenia) 及橫紋肌溶解症 (rhabdomyolysis)。而有發生 OHCA 的患者與其他死亡個案比較，有較高比例本身有肝硬化以及肥胖症，發病時易出現嚴重之橫紋肌溶解症及 GOT 上升，但較不會出現淋巴球數低下情形。

另一方面，我們利用流感重症及輕症病人呼吸道檢體所分離出之 H1N1 流感病毒進行 HA 及 NA 基因序列分析，結果顯示皆屬 clade 11.3 或 clade 11.4，與當時北半球流行之病毒株相似，並未發現有特殊變異情形。

關鍵詞：流感、流感重症、併發症、預後因子

英文摘要

Since the 2009 H1N1 pandemic, Taiwan was once again attacked by H1N1 influenza virus during the 2015-2016 influenza season, which resulted in considerably increases in infected people as well as cases of complicated influenza. In contrast with the situation in previous influenza seasons, the complicated cases this year were primarily 50-64 years of age. We thus aim to thoroughly investigate factors associated with the increase in influenza activity and complications through epidemiological, clinical and virological aspects.

In the first part of our study, we retrospectively reviewed medical records of 455 laboratory-confirmed patients who died after influenza virus infection (>70% were H1N1 virus) during last influenza season. Among 418 death cases attributable to influenza, over 75% was reported to have at least one underlying disease. A total of 92 cases (22%) necessitated ECMO support, whereas OHCA occurred in 29 cases (6.9%).

Next, we sought to determine risk factors for complications after influenza virus infection. Complications and death were most frequently observed among those who aged between 50-64 years old. Over 70% of them had at least one chronic medical conditions. Compared with the elderly, people in this age group were more likely to experience delay in seeking medical help and receiving antiviral therapy after disease onset. We compared the clinical characteristics between 51 patients with complicated influenza and 204 1:4 time-matched patients with uncomplicated influenza. By multivariate analysis, age ≥ 40 years old, high risk chronic medical conditions were associated with development of complications. Early antiviral use (time from onset to antiviral therapy < 2 days) is an independent protective factor. Absence of fever and atypical presentations were more frequently found in complicated cases, particularly among those with mortality. Among ICU patients, chronic medical conditions were associated with

mortality, while early antiviral therapy is a protective factor.

In subgroup analysis of mortality cases, patients who received ECMO support were more likely to be younger, have habit of smoking or drinking, whereas those who experienced OHCA were more likely to have liver cirrhosis and obesity.

By phylogenetic analysis of H1N1 viruses isolated from patients with and without complications, all the clinical virus isolates belonged to either clade 11.3 or 11.4, which matched with the circulating strain in the north hemisphere during the same influenza season.

keywords : influenza; complications; predictors; risk factors

前言：包括研究問題之背景與現況、研究目的等。

一、 研究背景：

流行性感冒病毒(Influenza virus)由於其抗原變異性高，故其爆發流行快速、散播範圍廣泛，每年於世界各地均發生局部地方流行(local outbreaks)及區域流行(epidemics)，且每隔數年至數十年就會爆發大流行(pandemics)，對全球造成極嚴重之健康威脅。流感對人類的影響除在人口稠密地區造成上呼吸道感染外，於一些易感性宿主易引發嚴重的合併症及死亡。過去國內外研究顯示嬰幼兒、老人或一些慢性病患者等乃發生季節性流感併發症的高危險族群。本研究團隊過去亦發現患有心血管疾病、長期使用類固醇及延後就醫等為季節性流感併發重症的危險因子(1)。然而，2009年 H1N1 新流感爆發大流行期間，卻發現一些相對健康的青壯年族群或肥胖症者也會發展成重症(2)。而且這些重症患者上呼吸道的病毒量往往比輕症患者還要低(3, 4)，所以利用流感快篩或上呼吸道檢體進行檢驗，容易有偽陰性的情況(5)。可見不同流感病毒株所影響的易感性族群及疾病表現有所不同。

國內自 2009 至 2011 年的 H1N1 流感季以來，於 2015 年底至 2016 年初再度流行 H1N1 流感。雖然歷經 2003 年 SARS 爆發一直到 2009 年的 H1N1 大流行，國內衛生機關制定及實施了相當多的防疫政策，包括全國疫情監測、公費抗病毒藥物給予、擴大流感疫苗接種、啟動類流感門診、加強防疫宣導等(6, 7)，各醫院也都具備流感防治演練及設備。然而，此波流感疫情明顯比往年嚴重。從疾管署統計數據來看，不管是合約實驗室流感病毒分離陽性率、門急診類流感就診率、肺炎死亡率、流感重症個案也是創近五年新高(8)。自 2015 年 7 月 1 日起至 2016 年 6 月 30 日，已累計 2,018 例重症病例，其中以感染 H1N1 居多(75.8%)，另感染 H3N2 及 B 型流感各佔 11.5%

及 12.7%。確定病例中 455 例為死亡個案。除了受感染人數及重症病例較往年大幅增加外，有別於往年重症多發生在 65 歲以上族群，此次病例數以 50-64 歲為多。但同一時期同樣是以 H1N1 為主要於社區傳播的流感病毒株的鄰近地區(如香港) (9)，卻並沒有疫情較為嚴重的情形。雖然目前我國流感疫情已告一段落，初部分析本季 H1N1 流感與疫苗株有高度吻合性，且並未偵測到對抗流感藥物產生抗藥性，但造成此次疫情較往年及鄰近國家嚴重之原因尚未釐清。

台大醫院感控中心自 2003 年 SARS 疫情開始，已逐步建立完善之院內疫情監測及通報系統，包括門、急診每日新增流感快篩累計陽性數、流感重症通報人數及確診人數，抗流感藥物開方次數等。依此流感季監測資料顯示，急診類流感就診比例與疾管署同時期所公佈的數據及趨勢大致相同，應可反應本國之疫情狀況。因此，針對 2015-2016 流感季重症之危險因子分析，本研究會利用台大醫院較詳盡之輕症及重症病人資料進行分析。

為免日後之流感流行季出現類似或更嚴重之疫情，並預先擬定因應策略，必須從病毒特性、宿主因素、治療方式及防疫政策等面向探討影響此次流感疫情變化之各種因素。爰此，本研究分別透過全國性資料庫、台大醫院已建立之流感病人臨床資料庫，以及從流感重症病人分離出來之病毒株等現有研究材料，分析此波季節性流感造成受感染者及重症病患大幅增加的原由，以期能提供衛生機關調整未來控制流感疫情策略之重要依據。

二、 研究目的：

本計劃要達成的目標及所要完成之工作項目共分為三層次：

(1) 全國性流感相關流行病學資料分析

研究全國性流感相關流行病學、監測與時序關係，並進行文獻探討，

比較國內外疫情及醫療、防疫處置之異同，以瞭解國內疫情發生之可能根本原因分析。

1. 利用疾管署及健保署已建立之流感相關病例及監測之資料，釐清此波流感疫情有別於近年流感狀況之原因。
2. 比較此波流感疫情流行病學特性與往年及其他國家相異之處。
3. 以全國性流感流行趨勢，與台大醫院急診流感就醫病人趨勢，以統計方法尋找是否可由單一醫學中心流感就醫資料可預測國內流行疫情。

(2) 流感重症及死亡個案分析

以疾病管制署 104-105 年流感季接獲通報之流感併發重症病例回溯性建立臨床資料作為研究材料，並進行死亡病歷審查，分析流感重症病人之基本資料、年齡、性別、系統性疾病、流感種類、治療方式及藥物併發症及預後，瞭解在台灣地區流感病患之特性，分析重症病患之危險因子及提供最適當之醫療處置及治療指引。

1. 藉由了解流感重症病患臨床表現、病程進展、實驗數據、影像學檢查、治療與效果、合併症、死亡率，找出臨床預測指標。
2. 分析不同治療方法對流感重症病人之病程、存活率、合併症的影響。例如抗病毒藥物種類、投藥時機、劑量及使用期間、類固醇或其他輔助療法之使用等，以找出對流感重症最適切的治

療方式。

3. 找出此波流感疫情相關之合併症，如細菌性感染、呼吸衰竭的原因。

(3) 流感重症病患病毒株及血清學分析

流感病毒學及血清免疫學之分析，藉由在台大醫院收集到之病毒株血清學資料，分析病毒基因型，突變核苷酸檢測，血清抗體變化，並分析過去留存之病毒株比較，以瞭解此波台灣地區流行之病毒株差異，提供病毒學上流行之可能證據。

1. 分析此波流感重症病患之病毒量、病毒基因型、與流行株之差異，以及病患血清中抗體之變化，以釐清此波疫情較往年嚴重是否與病毒變異或宿主之特性有關。
2. 與收集之流感輕症病毒株比較，了解病毒基因型之差異，及找出可能病毒突變點，提供年度流感疫苗參考。

材料與方法

(1) 全國性流感相關流行病學資料分析

1. 以疾病管制署 2009 年 H1N1 大流行後每年各疫情監測系統所得疫情資訊（包括流感併發重症病例通報、實驗室傳染病自動通報系統及病毒合約實驗室監測資料等資料庫、病毒疾病資料庫及 MIS 系統等），分析全國類流感及流感確診病例發生時間點與地理分佈上之差異。

(2) 流感重症及死亡個案分析

1. 研究準備：

依據疾病管制署 104-105 年流感季接獲通報之流感併發重症病例以及死亡個案作為研究材料，進行逐份病歷審查並回溯性建立臨床資料。

2. 資料收集：

- i. 分析流行病學資料，尤其接觸史、家族群聚、居住地點、疫苗接種史。
- ii. 分析臨床表現，分析最初就醫時所有症狀與徵候。
- iii. 分析實驗室檢查，包含正常或異常處。
- iv. 分析治療方式及臨床病程，包括從病發至就醫及投藥時間，相關合併症(包括細菌性感染、呼吸衰竭、休克、ECMO 使用、加護病房天數、住院天數、存活情形)

3. 結果分析：

以流感重症病例作為觀察組，以同一時期流感輕症病人為對照組，透過年齡及性別因子之配對病例對照法，比較兩組病人之臨床特性，實驗室數據、流感病毒之基因型等不同處以找出流感重症之預測因子，並與現有文獻資料作比較。以死亡流感重症病例作為觀察

組，以存活流感重症病人為對照組，比較兩組病人之臨床特性，實驗室數據、流感病毒之基因型、病毒量以及血清中抗體變化之不同處以找出與流感導致死亡之相關因子，並與現有文獻資料作比較。

(3) 流感重症病患病毒株分析

按台大醫院感控中心所記錄之流感重症確診病人名單，向病毒室申請其臨床檢體所分離出之流感病毒株，以 PCR 及 sequencing 分析其 hemagglutinin 及 neuraminidase 基因特性，包括其譜系分類(phylogenetics) 及核甘酸序列與社區流行病毒株及疫苗株之差異，並透過 hemagglutination inhibition (HI) assay 及 microneutralization assay 去分析其抗原性。相關實驗室方法如下：

Cells

Madin-Darby canine kidney (MDCK) cells (ATCC CCL-34) will be propagated in growth medium, Modified Eagle's medium (MEM) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS; Hyclone), penicillin G sodium 100 units/mL, streptomycin sulfate 100 μ g/mL and amphotericin B 250 ng/mL (antibiotic-antimycotic; Gibco-BRL). 293T cells will be propagated in growth medium, Dulbecco minimum essential medium (DMEM)

Virus

The specimens will be inoculated into MDCK cells. The Eagles MEM with 2 μ g/mL TPCK-trypsin will be added to the infected cells. The isolated viruses will be an aliquot in the freezer (-80°C). Fifty percent tissue culture infectious dose (TCID₅₀) and plaque assay will be used to determine the titer of virus. Titers will be calculated by the method of Reed and Muench.

Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) for viral RNA

The RNA of the progeny particles will be extracted from the culture medium with a QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN) for RT-PCR. The primers used for HA and NA are HA3F (5' - AGC AAA AGC AGG GG -3')/HA3R (5' - AGT AGA AAC AAG GGT GTT TT -3') and NA-uniF (5' -AGC AAA AGC AGG AGT-3')/NA-uniR (5' -AGT AGA AAC AAG GAG TTT TTT-3')

Phylogenetic analysis

Sequencing will be performed with the BigDye terminator v 3.1 Cycle Sequencing Kit (ABI) on the Applied Biosystem (ABI) model 3730. Derived sequences will be aligned with the Clustal W listed in the MEGA (molecular evolutionary genetics analysis) analytical package (version 3.0)(10) with minor manual adjustments. The phylogenetic trees will be constructed by the neighbor-joining method based on the Kimura 2-parameter distance matrix listed in the MEGA software. Bootstrap values greater than 700 of 1,000 replicates will be considered significant.

Neuraminidase assay (Fluorometric assay)

After one freeze-and-thaw cycle, 50 μ L of cell lysate or influenza virus will be serially diluted twofold and incubated with 150 μ L of 1.2 mM 2' -(4-methylumbelliferyl)- α -D-N-acetylneuraminic acid (4-MUNANA) substrate (Sigma) at 37° C for 1 h and stopped by the addition of 75 μ L of 1.0 M glycine (pH 10.4). The fluorescence level of the released chromophore 4-methylumbelliferone will be determined at 465 nm with a spectrophotometric plate reader. The enzyme activity of each virus is expressed as the percentage of reference strain used.

Hemagglutination (HA) Assay

Flat-bottomed 96-well plates will be used this assay. 50 μ l of the serial dilution virus sample 50 μ l of 0.5% red blood solution will be added to plate with gently mixing. After 30-60 minutes at room temperature, the negative results will appear as dots in the center of the wells and the positive results will form a uniform reddish color across the well. The HA titer of HA is a number of the highest dilution with positive reading.

Hemagglutination inhibition (HI) Assay

The assay will be performed like HA assay except that serial diluted patients' serum will be added into the well with a fixed dose of virus input (4HA). The positive results will appear as dots in the center of the wells and the negative results will form a uniform reddish color across the well. The HI titer is a number of the highest dilution with positive reading.

Microneutralization (MNT) assay

The microneutralization assay is performed by the protocol from WHO(http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/manual_diagnosis_surveillance_influenza/). The 100X TCID₅₀ of the virus will be incubated with serial dilution of serum for 1 hour at 37 °C and the mixture will be then added to MDCK cells for 22-24 hours culturing. After 24hours, the cells will be fixed by 80% acetone and performed anti-NP ELISA.

結果

一、 流感死亡病例審查與分析結果

1. 2015-2016 流感季死亡病例之病毒分型及死亡原因分析

自 2015 年 7 月 1 日至 2016 年 6 月 30 日止，共有 455 例經實驗室方法確定為流感且符合流感重症通報定義之病人死亡，當中受 H1N1 感染者共 327 人 (71.9%)，其次為 B 型流感感染者共 65 人(14.3%)，而 H3N2 感染者有 34 人(7.5%)，另有 29 位(6.4%)感染 A 型流感者其病毒無法被分型。經本院感染科醫師審查住院/出院病歷、死亡診斷書或法醫相驗報告後，研判有 35 位(7.7%)病人之死亡原因與流感並不相關，另外有兩位(0.4%)病人因病歷記錄過於簡略而無法判斷病人死因與流感之間的相關性。餘下 418 位(91.9%)其死亡原因判斷與流感相關，佔同期全國流感重症約 20.71%(418/2018)。按其死亡診斷書上死因之描述大多為流感併發呼吸衰竭或敗血症，其次為心因性休克或心臟衰竭。當中有三人有經過法醫相驗，皆為女性且都有於骨髓病理檢查發現有噬血症候群(hemophagocytosis)現象。第一位是一名無潛在疾病之 11 歲女童，死因為 H1N1 流感合併噬血症候群及多重器官衰竭；第二位是一名 33 歲女性亦無過去病史，死因是 H1N1 流感合併肺炎，支氣管炎及呼吸衰竭；第三

位為一名 43 歲女性，本身有糖尿病及氣喘病史，死因為 B 型流感引起之呼吸衰竭、缺氧性腦病變及噬血症候群。

2. 流感死亡個案之併發症分析

這 418 位死亡原因研判與流感相關者皆出現一項或以上本國流感重症通報定義之併發症 (Table 1)，其中大多數為肺炎併呼吸衰竭，另 81.2% 曾使用呼吸器，9.8% 併發侵襲性細菌性感染、8.4% 出現神經系統併發症、另 7.2% 患心肌炎。共 29 人 (6.9%) 於到院前出現心肺功能停止 (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA)，超過一半病人住院中因出現休克而需使用升壓劑，將近半數 (45.9%) 病人發生急性腎損傷 (acute kidney injury)，致使 26.3% 病人需接受連續性透析 (CVVH) 或血液透析 (hemodialysis) 治療；另 92 人 (22%) 曾使用 ECMO，平均使用天數為 11 天 (1-42 天)。

本研究中侵襲性細菌性感染之定義為於診斷流感後兩週內從病人血中或於體內無菌處取得之檢體分離出細菌，經分析共 41 人 (9.8%) 與病歷中記載有侵襲性細菌性感染，當中絕大多數是菌血症，而超過一半病人 (56.1%) 有格蘭氏陽性細菌感染，包括 *Staphylococcus aureus* (34.1%)，Coagulase-negative *Staphylococci* (7.3%)，*Streptococcus pneumoniae* (4.9%)，*Streptococcus anginosus* (4.9%)，*Streptococcus spp.* (4.9%)。受格蘭氏陰性細菌感染的病人中 *E. coli* (22%，大部份為 ESBL strain) 為最常被分離出來的細菌，其次是一些 (17.1%) non-fermentative gram negative bacteria (如 *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) 及 *Klebsiella pneumoniae* (12.2%)。非細菌性侵入性感染中，有 8 位病人血清中檢驗 galactomannan 抗原呈陽性反應，或痰液培養出 *Aspergillus spp.*，這些個

大多集中在台南地區。

3. 流感死亡個案臨床特徵分析

死亡個案主要落在 41-60 歲(36.1%)與 61-80 歲(38.3%)這兩個年齡層 (Table 2)，以男性居多(63.9%)。絕大部份病人皆有慢性疾病病史，但有約 103 人(24.6%)並無記錄有潛在慢性疾病或肥胖症。這些無慢病的人當中有 15.53%及 8.74%分別有吸煙及酗酒習慣。與 2009 年 H1N1 大流行時不同的是，這些死亡個案當中並沒有孕婦，肥胖症(BMI \geq 30)的比例只佔 2.2%。

從發病時症狀來看，這些病人之臨床表現較不典型(Table 3)，只有六至七成病人會出現發燒、咳嗽、流鼻水、肌肉酸痛等類流感症狀。他們從發病到就醫的天數差異很大，中位數落在第二天(0-20 天)；而從發病後到投藥之天數則為 4 天(0-25 天)。於有接受流感快篩的病人當中，陽性率為 70.7%。

超過八成的病人診斷後皆使用克流感，但仍有將近一成的病人剛開始被投予瑞樂沙，另有 6.5%病人曾使用靜脈注射之 peramivir。約 16.9%病人曾使用全身性類固醇，而住院天數平均為 13.9 天。

4. 曾使用 ECMO 者之臨床特徵分析

流感死亡病例中有 92(22%)病人曾使用 ECMO，90.22%病人感染 A 型流感病毒，餘下的為 B 型流感。與其他沒有裝上 ECMO 的死者比較 (Table 4)，年齡偏向較年青族群，有潛在病史之比例較小，但本身有抽煙 (20.65%)及酗酒(15.22%)習慣的比例卻顯著較高;從發病至就醫之天數間

隔也較長。實驗室檢查方面，我們收集了這些病人發病後第一次抽血檢驗的數據，發現有裝 ECMO 的人有較高比例現橫紋肌溶解症，其他血球數目及一般生化檢驗值則無統計上顯著差異。

5. 發生 OHCA 者之臨床特徵分析

此季流感死亡病例中病有 29 人 (6.9%)病情惡化快速，於到院前就已出現心肺功能停止 (Table 5)，將近兩成為 B 型流感病毒感染，其中四個為兒童，最小的只有四歲。與其他死亡個案比較，兒童發生 OHCA 的比例最高。另本身有肝硬化病史(20.69%)及肥胖症(10.34%)之比例明顯較沒有發生 OHCA 的人高。不管是否有發生 OHCA，從發病到就醫之中位值均為兩天，與非 OHCA 病人無統計上之差別。實驗室檢驗方面，發生 OHCA 之個案 lymphocyte 數目顯著較高，另較高比例會發生嚴重之橫紋肌溶解症及 GOT 上升，其他血球數目及一般生化檢驗值與其他流感死亡個案則沒有統計上差異。

二、 全國流感重症危險因子分析與死亡相關因子探討

我們利用疾管署之法傳通報個案資料庫及其附加資訊，得知從 2015 年 7 月 1 日至 2016 年 6 月 30 日間，全國醫療院所共通報 2018 位流感重症個案，其中包括 455 位死亡個案。由於機敏資料已把病患身份去辨識化，我們僅能透過出生日期找到 32 位先前經審查認為其死因與流感不相關的個案並將其排除於分析外，因此最後我們納入了 1563 位流感重症存活性及 423 位死亡個案作進一步分析 (Table 6)。我們同時申請了病毒疾病資料庫及 MIS 系統等防疫資料庫之資料，去勾稽每筆個案之流感病毒分型及使用抗病毒藥物情形。接下來我們利用收集好之資料，去分析所有流感重症，以及存

活者與死亡者之年齡、性別、慢性疾病、病毒分型、流感併發症、臨床特徵及使用抗病毒藥物情形。為了保持資料來源之一致性，以下分析我們並沒有使用先前流感死亡例審查的結果，而是使用從疾管署取得之防疫資料庫。

1. 流感重症患者之年齡分佈

此流感季重症以及死亡之個案數皆以 50-64 歲最多，但以每百萬人口數之發生率來看(Fig 1)，則以 65 歲或以上之年齡層最高，50-64 歲之年齡層次之，而男性發生死亡之比例較女性高。死亡個案超過八成本身有慢性疾病，除慢肺病外，其他已知與流感重症相關之潛在疾病皆以死亡顯著較高。而重症中有四名孕婦，本身並無慢性疾病。

從發病時症狀來看，死亡個案出現發燒、咳嗽、喉嚨痛等典型類流感症狀之比例明顯比存活者低；且從發病至就醫及用抗病毒藥物之間隔也顯著較存活者來得長。雖然死亡個案八成以上屬流感併發重症之過危險群，但仍有四分之一之患者一開始被開立吸入型之 zanamivir 作為治療藥物，後來才改以使月全身性之抗病毒藥物，但亦超過一成死者只有接受過 zanamivir 而已。

利用多變項回歸分析 (Table 7)，我們發現本身有慢性疾病 ($P < 0.0001$) 為流感重症併發死亡之獨立危險因子，而在症狀出現後兩天內及早使用抗病毒藥物則為獨立保護因子 ($P < 0.0001$)。在藥物種類方面，不管是使用 oseltamivir、zanamivir 或 peramivir，皆與死亡無統計相關性；但如重症患者只使用過吸入型 zanamivir，預後較傾向與死亡相關，但未達統計上顯著水準 ($P = 0.057$)，以目前資料尚無法驟下評斷。

2. 50-65 歲之流感重症個案數大幅增加之原因分析

回顧 2009 年 H1N1 流感大流行(pandemic)後每季之流感重症個案數，於 2015-2016 流感季最高，當中又以 50-64 歲此一年齡層之增加幅度最為明顯。由於過去有文獻指出 2009 年出現之 H1N1 新流感與傳統之季節性流感之易感受族群不同，且年齡使上各有其特性，因此我們試著按各流感季流行之病毒株(Fig 3)分成 H1N1 及 H3N2/B 型流感兩組重症個案數作比較(Fig 4)，結果顯示兩組年齡層之重症個案數分佈情形相當接近，即以 H3N2/B 型流感為主之流感季中，年齡層愈大重症個案愈多，而 H1N1 流行之年份，則以青壯年或中老年之重症個案數最多。

因此，我們進一步去剖析此流感季 50-64 歲之流感重症患者之危險因子與其他年齡層有何不同，結果發現 50-64 歲重症患者受 H1N1 感染之個案數及比例較其他年齡層高(Fig 5)，達統計上顯著差異($P < 0.0001$)。接著，我們以 50-64 歲年齡層作參考點，去跟其他年齡層作比較(Table 8)，結果發現各年齡層好發之併發症不盡相同，而 50-64 歲發生肺部併發症之比例(97.7%)最高。50 歲或以上之重症患者超過七成有慢性病史，但 50-64 歲患者比老年人更容易於流感發病後有延遲就醫($P < 0.0001$)及延遲用抗病毒藥物($P < 0.0001$)的問題。另值得注意的是，青壯年重症患者(25-49 歲)雖超過五成有慢病，但最常有延遲就醫或用藥之問題，醫師也較傾向開立吸入型 zanamivir 予此族群。

三、台大醫院流感輕症與重症患者臨床特徵之比較

於 2015 年 11 月至 2016 年 3 月間，於台大醫院共有 56 例通報為流感重症並經實驗室確診為 A 型流感之病人，除一人之病毒分型為 H3 外，其餘 55 人皆感染了 H1N1 流感，但有 4 人不符流感重症定義，最後共 51 例確認為流感重症被納入分析，其中 10 人於住院期間死亡。這些病人皆曾被送往加護病房治療，當中共 42 人(82.4%)因呼吸衰竭而需使用呼吸器，11 人

(21.6%)需使用 ECMO，5 人(9.8%)併發侵襲性細菌性感染、8 人(15.7%)患心肌炎、另 4 人(7.8%)出現神經系統併發症。

為探討流感併發重症之危險因子,我們以 ICD-10 診斷碼為流感、有開立抗流感病毒藥物、且無危險徵象或安排住院之條件找出同一時期在台大醫院門急診被診斷為流感輕症的病人共 551 位。我們以重輕症比 1:4 的方式配對同一天或同一週內診斷為流感之患者並納入分析(Table 9)。於單變項分析中,可見年齡為 40-60 歲及 60 歲以上這兩個族群,於罹患流感後併發重症的風險皆比 40 歲以下的人高。雖然輕重症患者從發病至就醫之間的天數並沒有統計上之差異,但重症患者於發病後超過兩天才接受抗病毒藥物之比例比輕者顯著較高。

我們進一步把在與流感併發重症相關因子之單變項分析中具統計學差異之慢性疾病,包括糖尿病、高血壓、心血管疾病、慢性肺病及慢性腎病合併為同一個高風險慢病變項(High risk chronic medical conditions),並進一步分析不同年齡層之輕重症病人之高風險慢病分佈(Table 10)。結果顯示 40-60 歲年齡層之重症患者其慢病之比例(85%)明顯比同年齡層之輕症者(9%)高。此一差異甚至比 60 歲以上之年齡層更為明顯。

接著,我們利用 multivariate conditional logistic regression 方法分析 (Table 11),發現有高風險慢性疾病、年齡層在 40 歲或以上為流感併發重症之危險因子。而在症狀出現後兩天之內及早期接受抗病毒藥物治療則為保護因子。

四、流感患者之病毒分析

以台大醫院上述流感重症病人呼吸道檢體所分離出之 25 株 H1N1 流感病毒進行 HA 及 NA 基因序列分析(Fig 7A-B),其中 12 株屬 clade 11.3,另 3 株屬 clade 11.4(國際上分別命名為 clade 6B.1 及 6B.2),皆與疾管署於全國

所收集之 H1N1 病毒序列一致。然而，WHO 近日已公佈，於 2015-2016 年流行之 H1N1 病毒株 clade 6B.1 及 6B.2 與上一季所使用之疫苗株之抗原性已存在明顯差異，而使用曾接種該季流感疫苗者之血清作進一步分析也發現流行病毒對疫苗施打產生之中和抗體反應不佳(11)。

討論

1. 2015-2016 流感重症與歷年趨勢比較

從 2009 年 H1N1 流感大流行出現起迄今，針對流感併發症(流感併發重症)之通報定義已分別於 2009 年 4 月及 6 月、2011 年 9 月以及 2014 年 8 月經歷四次修改。一開始只要出現流感併發症就會被歸類為重症，至後期限制在因流感併發症而住院的病人，直到 2014 年流感季把重症限縮在需入住 ICU 的患者，隨之而來觀察到的是 2014-2015 流感季重症通報的數目明顯下降(Fig 2)。然而，即使在較嚴謹的通報定義下，2015-2016 流感季通報之重症人數卻是 2009 年流感大流行以來最多之一季。值得注意的是，這季重症絕大多數發生在 2016 年 2 月至 3 月，而其他月份之個案數與往年並沒有太大差別(Fig 6)。未來可考慮進一步向中央氣象局申請各縣市歷年逐日氣溫變化資料，針對氣溫變化對流感疫情的影響進行詳細完整深入的實證分析。

2. 流感重症與年齡關係

有別於前四個流感季重症大多發生在老年人之情形，此季重症個案數

卻是以 50-64 歲年齡最多，但若以人口母群體總數進行校正，則可發現流感重症發生率及流感相關死亡率仍然是隨年齡遞增（請見圖一）。回顧國內外有關 2009 年出現的 H1N1 新型流感與季節性流感之比較，已有不少學者指出季節性流感之併發症最容易出現在 65 歲或以上老年人及有慢病的人身上，但 H1N1 新流感之重症患者則以青壯年為主(12)。Louie 等人於 2009 年於 JAMA 發表之美國流行病學研究指出，50 歲或以上的人一旦因流感併發症住院，其死亡率較其他年齡層高(13)。其後另一包括美加、歐洲、亞洲及澳洲等多國之大型研究亦有類似發現，即 5 歲以下及 5-14 歲之人均(per capita)住院率最高，但死亡率還是以 50-64 歲以及 65 歲或以上年齡層最高(14)，由此可見 H1N1 好發族群有其特性。因此，近幾年美國 ACIP 之流感疫苗接種建議裡，就認為成年人中除了本身有慢病與孕婦外，50 歲或以上亦為流感併發重症之高危險群而應優先接種流感疫苗。回頭看台灣 2009 年流感重症之年齡分佈情形(Fig 2)，由於當時通報個案包括了有併發症但其嚴重性不需住院或接受加護病房之病人，因此於 7-18 歲以及 25-49 歲年齡分別出現了兩個重症個案數高峰，較難看出真正之嚴重個案（住 ICU 者或死亡個案）之年齡分佈。但連同其他兩個 H1N1 流行之流感季重症個案年齡分佈來看，明顯可見中壯年之個案數較高；尤其是 2014 年後流感重症通報定義限縮在需 ICU 治療及死亡個案後，2015-2016 年 H1N1 再度流行時之重症年齡分佈就跟之前的流行病學調查結果相若。而從我們的分析結果發

現，此季 50-64 歲年齡層之重症病人被 H1N1 感染之比例顯著較老年人高 (Table 8)，符合 H1N1 流感病毒易侵犯老年人以外之年齡層特性，再加上 7 成以上本身有高風險慢病，且此年齡層之患者比老年人有更嚴重之延遲就醫與用藥問題，這些應是造成此波流感季 50-64 歲重症人數增加幅度最為明顯之主要因素。

3. 流感重症與各種慢病關係

過去已有不少研究指出罹患糖尿病及心肺肝腎等潛在性疾病者為流感併發重症之高危險群。同樣的本研究也顯示不論是從輕症發展成重症的風險，以及從重症導致死亡的風險，罹患慢性疾病仍然是最重要之危險因子，顯示宿主潛在之健康狀況是決定流感預後最關鍵之因素。其中糖尿病(40.2%)及心血管疾病(27.5%)在全國死亡病例之比例最高，其次就是未達透析需要之慢性腎病(14.6%)，其比例比慢性肺病(13.6%)更高。於台大醫院 51 例重症分析中，同樣可見慢性腎病(25.5%)之比例遠高於慢性肺病(17.6%)。於 2010 年簡等人分析之台灣前一百例 H1N1 重症中(15)，亦發現慢性腎病於有呼吸衰竭者之比例為 14%，且高於其他慢性疾病。由於一般民眾甚至是基層醫師對流感併發症高風險慢病的認知較著重於心肺方面的疾病，對於腎臟疾病，尤其是不需透析之病人卻易忽略其流感併發症之高風險性，因此我們建議衛生單位在推廣流感疫苗接種時應加強此一族群之宣導。

值得注意的是，死亡個案有抽煙習慣之比例(13.9%)較慢性肺病之比例(13.6%)還要高出一些，由於我們只能透過病歷記載收集資料，實際有抽煙之患者比例應該會更高。而在使用 ECMO 病人之分析中，也發現有抽煙習慣之比例較無使用 ECMO 者高 (20.65% vs. 11.96%)，顯示抽煙與流感併發

症之嚴重性有其相關性。事實上，過去已有一些臨床及動物實驗研究抽煙與流感併發重症之生物學相關性(16, 17)，因此，有抽煙習慣之民眾，也應建議其要施打流感疫苗以防止併發症發生。

2009 年 H1N1 大流行後，肥胖症與流感併發症之關係開始被重視(18, 19)。然而，透過病歷回顧，病人是否有肥胖之問題會有被低估之虞。此次之死亡病例審查中，只有 2.2% 的患者記錄有肥胖症，但如果只看有發生 OHCA 之患者，卻高達 10.34% 有肥胖症。而透過台大醫院較完整之電子病歷系統，亦發現台大之流感重症患者中 11.8% 有肥胖之問題。因此，本研究結果支持衛生機關今年把肥胖症納入優先施打公費疫苗名單之政策。同時也建議肥胖症患者一旦出現類流感症狀，應及早就醫與投藥。

4. 流感重症與抗病毒藥物使用時機與不同劑型之關係

我們的研究亦發現，不管是流感併發重症之危險因子或死亡相關因子分析中，除年齡及慢病是危險因子之外，使用抗病毒藥物的時機是重要之因素——若能及早在症狀出現後 48 小時內接受抗病毒藥物治療，從輕症發展成重症的風險，以及從重症導致死亡的風險均能顯著下降（請見表六與表 10）。於死亡病歷審查當中，我們發現大部份個案在症狀剛開始時就有到診所求診，然而這些個案即使很多為已知的流感併發重症之高危險群，絕大多數卻未能於第一次求診即得到抗病毒藥物治療，原因可能是這些重症病人之常缺乏典型之類流感症狀，而且預後愈差的人在發病時較少有發燒情形(Table 6)，但很多醫師太注重在病人是否有高燒或類流感症狀，而忽略高危險族群流感症狀往往不典型。如果病人是到急診求診，我們觀察到不管是輕症或重症，急診醫師開立抗流感藥物之意願相當高。目前流感季節期間政府已有釋出公費之抗流感藥物，因此費用已經不是阻礙及早接受治療的因素。目前當務之急為加強基層醫師認識有關流感重症高危險慢性疾

病與危險徵兆的教育訓練，以及提早用藥之重要性。

除了應早期診斷及早期投藥之外，抗病毒藥物種類的選擇同樣具重要性。目前台灣抗流感藥物分別有口服型之克流感與 favipiravir、吸入型之瑞樂沙、注射型之 peramivir 及 zanamivir。原則上衛生單位於 2014 年 1 月開始建議公費抗流感藥物以開立吸入型之瑞樂沙為優先，對於已出現危險徵兆或不適合使用吸劑之病人，仍可開立口服或注射劑型。此季重症個案中，超過兩成曾經被投予瑞樂沙，死亡個案有超過一成只用過瑞樂沙，此一因子於死亡相關因子的分析中亦傾向有相關性($p = 0.057$)，但未達統計上顯著水準，是否確實與死亡有關尚無法驟下論斷。但鑒於老年、體弱、有慢性阻塞性肺病者可能不易有效吸入足量藥物而在體內達到足夠之藥物濃度，未來可考慮在針對第一線診治醫師的醫學繼續教育中，明確列舉不適合使用吸入劑型的病人，以及重症高風險族群（罹患慢病）鼓勵醫師對這些病患應處方口服型而非吸入型抗流感藥物，以確保治療效果。

5. 流感重症與疫苗關係

由於目前疾管署及健保資料庫，皆無法勾稽到所有民眾之流感疫苗接種紀錄，我們只能靠病歷記載及公衛單位所收集到之資料作分析，難免會有低估疫苗接種率情形。就現有資料所分析之結果，一年內是否有施打流感疫苗與重症死亡之發生未見有統計上之相關性，但我們無法對流感疫苗是否有防止重症發生之保護效果作出有效推斷。建議衛生機關除著重流感疫苗之副作用監測系統外，應就疫苗效果建立更完善之評估系統（如施打疫苗前後之血清抗體追蹤），以便能更準確評估每一年更新之疫苗在預防重症發生之效果。美國 U.S. Influenza Vaccine Effectiveness Network 最近因為透過長期監測由鼻腔投予之四價活性減毒流感疫苗 (LAIV4) 之有效性，結果發現 2013-2014 以及 2014-2015 之流感季期間，LAIV4 之保護力

很差，所以 ACIP 於最新的流感疫苗建議中，就明確指示不應再使用 LAIV4 此種疫苗(20)。透過此一實例可見衛生機關需要完善之監測系統，才能適時及有效調整疫苗政策。

結論

自 2009 年流感大流行以來，2015-2016 流感季之重症及死亡人數最高，重症中七成五以上起因於 H1N1 流感。如同過去有關 H1N1 流感的文獻所報導，此季流感重症患者之平均年齡較前幾個季節性流感所觀察到之年齡為輕，且重症個案數以 50-64 歲之年齡層最多，但重症按人口單位之發生率及死亡率則是年齡層愈年輕愈低。本研究之分析結果顯示年齡在 40 歲或以上較其他年齡層在感染流感病毒後較易併發重症；而本身有高風險慢病為流感併發重症以及併發死亡之獨立危險因子；但若能在發病後兩天內投藥，則為流感發重症及併發死亡之獨立保護因子。本研究已針對現行疫苗與藥物有關之防疫策略、臨床醫師之治療模式、民眾就醫行為、以及流感病毒株之特性等不同角度作分析與探討，期能以這些研究結果為未來流感重症防治上提供重要且具實用性之參考依據。

重要研究成果及具體建議

依據本研究之結果，擬提供公衛端以下有關流感防疫策略之建議：

1. 本研究顯示繼 2009 年 H1N1 大流行後，迄今 H1N1 病毒之易感受族群與其他季節性流感病毒還是有所差別，建議衛生單位在訂定防治流感重症之策略時（如疫苗優先施打之對象及順序），應依不同流感病毒之特性去作出相對調整。例如在 H1N1 病毒為主要流行株之季節，在疫苗供應有限下，可考慮將中壯年族群加入公費流疫苗優先施打之名單內；但在其他季節性流行之季節，可著重於增加老年人疫苗接種率之工作。
2. 建議應加強臨床醫師有關流感併發重症相關危險因子及危險徵兆之教育訓練，並鼓勵儘早給予高風險病人公費流感藥物。在藥物之選擇上，需教育臨床醫師對老年、體弱、有慢性阻塞性肺病等不易有效吸入藥物者，以及容易併發重症的高風險慢病民眾，當診斷流感時，應優先處方口服型而非吸入型抗流感藥物，以確保治療效果。
3. 對於流感重症相關之高風險慢病之定義，一般民眾難以完全理解；而大部份醫師傾向只注意心肺血管疾病或明顯有免疫缺損之病人，而忽略其他如慢性肝腎病、酗酒之病人也易發生嚴重併發症，也就缺乏應積極於此類病人推廣施打疫苗及當出現流感症狀時要及早投予抗病毒藥物之觀念，建議往後應加強相關宣導。
4. 建議每年於施打流感疫苗前後進行血清流行病學分析，以釐清每年更新之流感疫苗對不同族群之效力如何。
5. 目前流感疫苗施打記錄只限於 population level，建議衛生單位建立個人施打記錄，以便能以 individual basis 更準確評估疫苗在預防重症發生之有效性。

6. 目前流感重症之法傳系統裡，並沒有記錄病人之 BMI 或是否有肥胖症，建議加開相關欄位，以便日後能更準確評估於本國肥胖症是否與流感重症有高度相關性。
7. 本研究結果支持衛生機關今年把肥胖症納入優先施打公費疫苗名單之政策。同時也建議肥胖症患者一旦出現類流感症狀，應及早就醫與投藥。

參考文獻：請依台灣醫誌編排方式。

1. Wu UI, Wang JT, Ho YC, Pan SC, Chen YC, Chang SC. Factors associated with development of complications among adults with influenza: a 3-year prospective analysis. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2012;111(7):364-9.
2. Lee N, Chan PK, Lui GC, Wong BC, Sin WW, Choi KW, et al. Complications and outcomes of pandemic 2009 Influenza A (H1N1) virus infection in hospitalized adults: how do they differ from those in seasonal influenza? *The Journal of infectious diseases*. 2011;203(12):1739-47.
3. Wu UI, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Severity of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection may not be directly correlated with initial viral load in upper respiratory tract. *Influenza and other respiratory viruses*. 2012;6(5):367-73.
4. To KK, Wong SS, Li IW, Hung IF, Tse H, Woo PC, et al. Concurrent comparison of epidemiology, clinical presentation and outcome between adult patients suffering from the pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus and the seasonal influenza A virus infection. *Postgraduate medical journal*. 2010;86(1019):515-21.
5. Kao TM, Wu UI, Chen YC. Rapid diagnostic tests and severity of illness in pandemic (H1N1) 2009, Taiwan. *Emerging infectious diseases*. 2010;16(7):1181-3.
6. 台灣疾病防治署. 季節性流感防治工作手冊 2013 [cited 2016 May 16]. Available from:
<http://www.cdc.gov.tw/uploads/files/201312/7e943b7e-b758-413b-8239-8c818e0d67d7.pdf>.
7. Wu UI, Wang JT, Chang SC, Chuang YC, Lin WR, Lu MC, et al. Impacts of a mass vaccination campaign against pandemic H1N1 2009 influenza in Taiwan: a time-series regression analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2014;23:82-9.
8. 台灣疾病防治署. 流感速訊 2016 [cited 2016 May 16]. Available from:
<http://www.cdc.gov.tw/english/list.aspx?treeid=00ED75D6C887BB27&nowtreeid=9DA60C21712D45C4>.
9. 香港衛生署衛生防護中心. 流感速遞 2016 [cited 2016 May 16]. Available from:
http://www.chp.gov.hk/files/pdf/fluexpress_web_week19_12_5_2016_chi.pdf.
10. Kumar S, Tamura K, Jakobsen IB, Nei M. MEGA2: molecular evolutionary genetics analysis software. *Bioinformatics*. 2001;17(12):1244-5.
11. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017 southern hemisphere influenza season. 2016 [cited Nov 2016]. Available from:
http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201609_recommendation.pdf?ua=1.
12. Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Critical*

care medicine. 2010;38(4 Suppl):e91-7.

13. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *Jama*. 2009;302(17):1896-902.

14. Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS medicine*. 2011;8(7):e1001053.

15. Chien YS, Su CP, Tsai HT, Huang AS, Lien CE, Hung MN, et al. Predictors and outcomes of respiratory failure among hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Taiwan. *The Journal of infection*. 2010;60(2):168-74.

16. Wong CM, Yang L, Chan KP, Chan WM, Song L, Lai HK, et al. Cigarette smoking as a risk factor for influenza-associated mortality: evidence from an elderly cohort. *Influenza and other respiratory viruses*. 2013;7(4):531-9.

17. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Archives of internal medicine*. 2004;164(20):2206-16.

18. Diaz E, Rodriguez A, Martin-Loeches I, Lorente L, del Mar Martin M, Pozo JC, et al. Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A(H1N1). *Chest*. 2011;139(2):382-6.

19. Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH, Gargiullo P, et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PloS one*. 2010;5(3):e9694.

20. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Olsen SJ, Karron RA, Jernigan DB, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 2016;65(5):1-54.

圖、表。

Figure 1. Incidence of complicated influenza during 2015-2016 flu season.

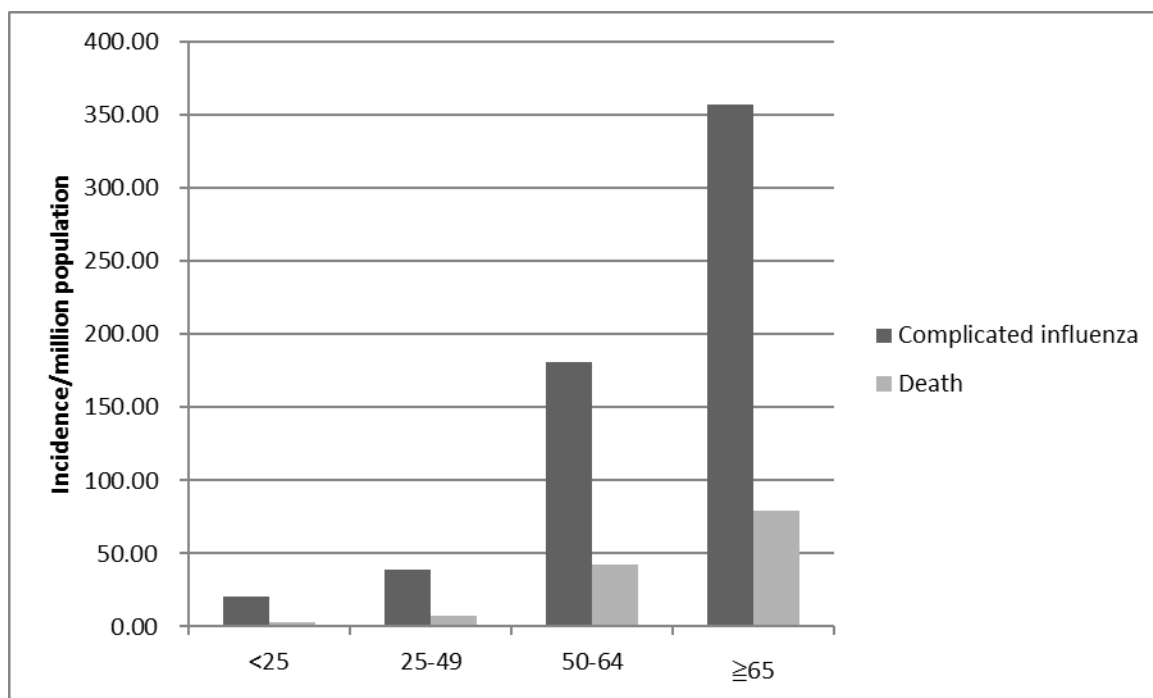


Figure 2. Number of notified cases of complicated influenza by different age groups from 2009 - 2016

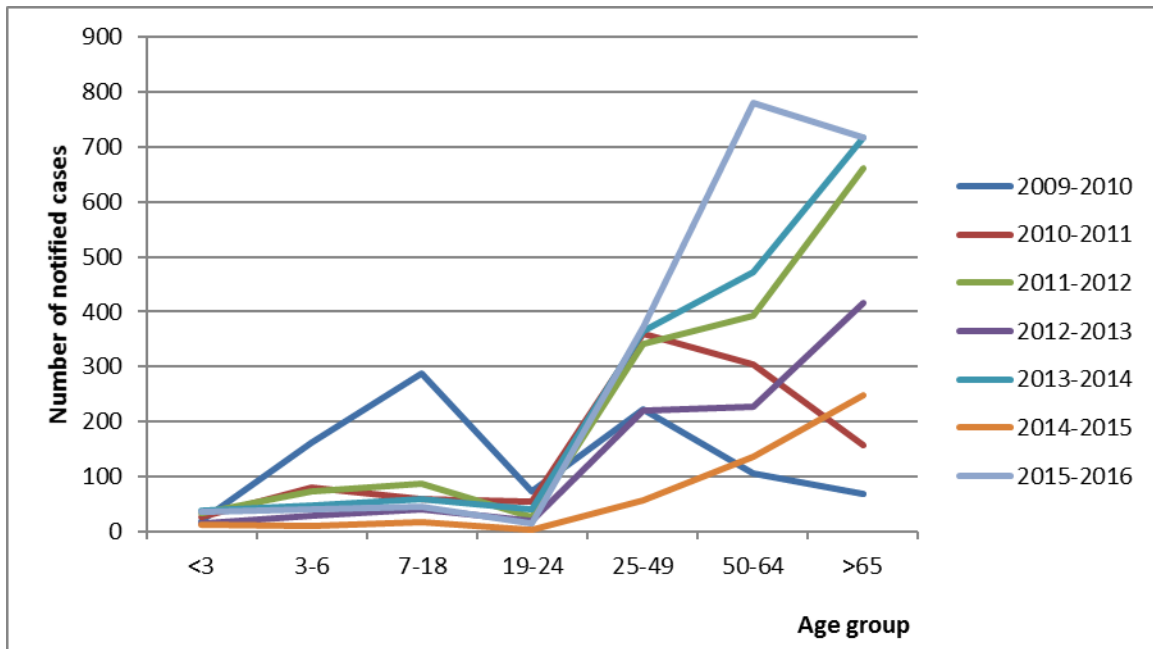
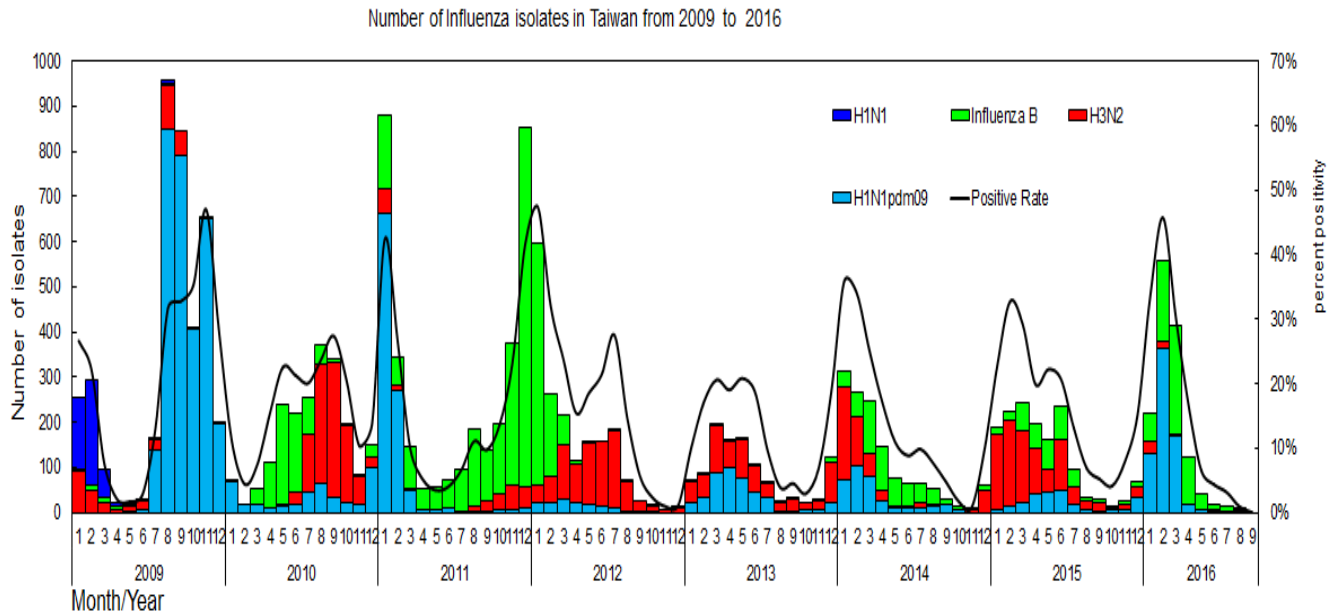


Figure 3. Viral subtypes of circulating influenza viruses from 2009 to 2016



(Courtesy from Dr. Ming-Tsan Liu)

Figure 4. Number of notified cases of complicated influenza according to virus subtypes over the past 7 flu seasons

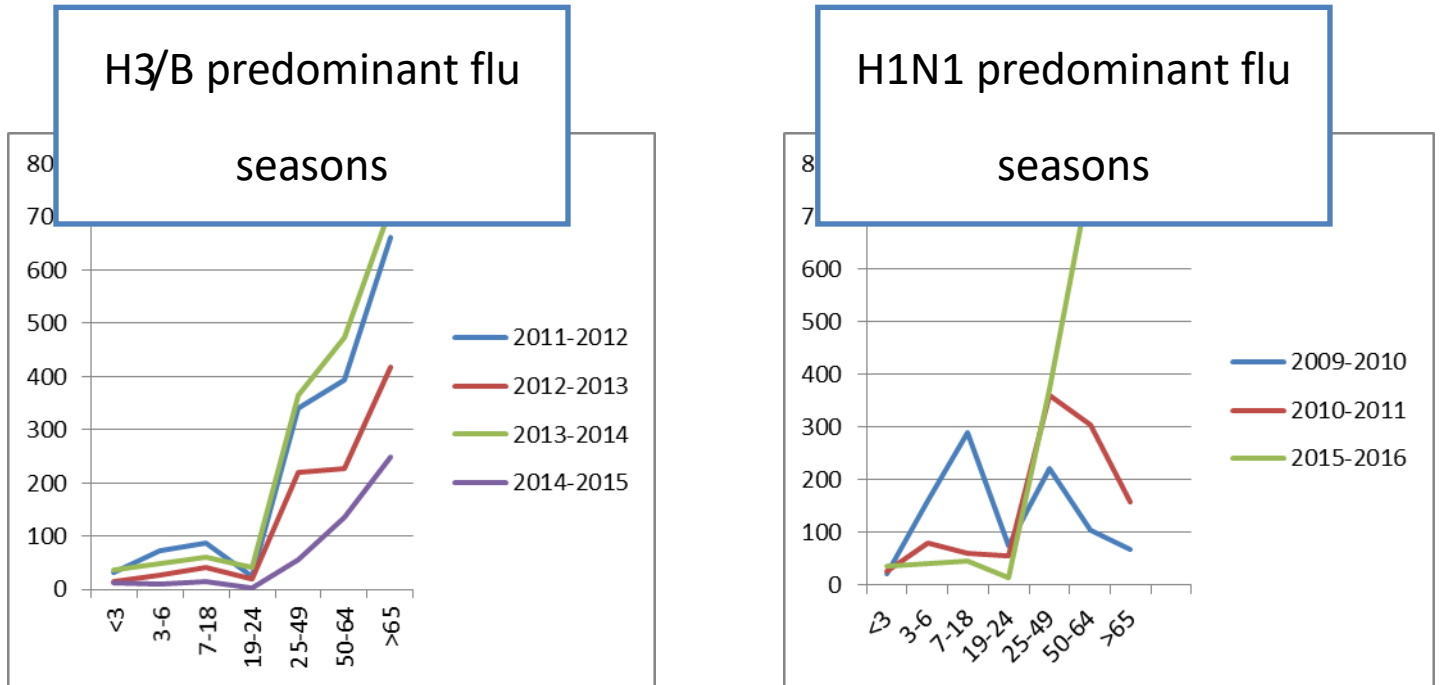


Figure 5. Number (solid lines) and rates (bars) of notified cases of complicated influenza in different age groups according to different virus subtypes during 2015-2016 flu season

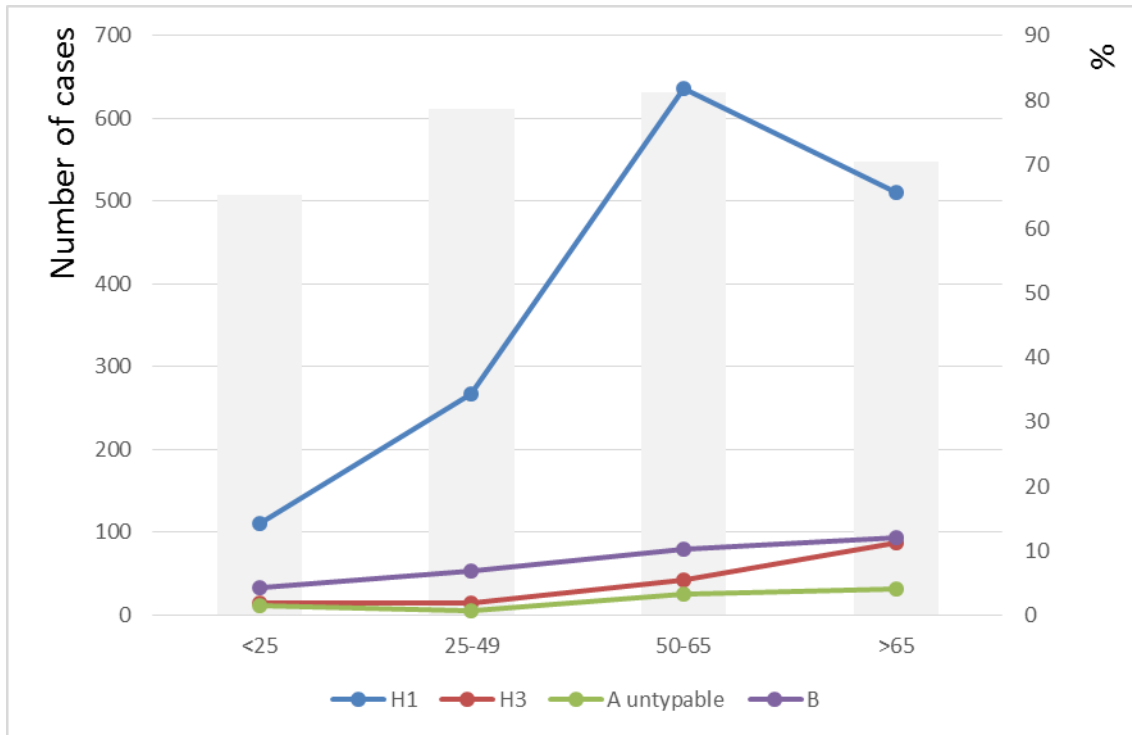


Figure 6. Monthly number of notified cases of complicated influenza in recent 5 years.

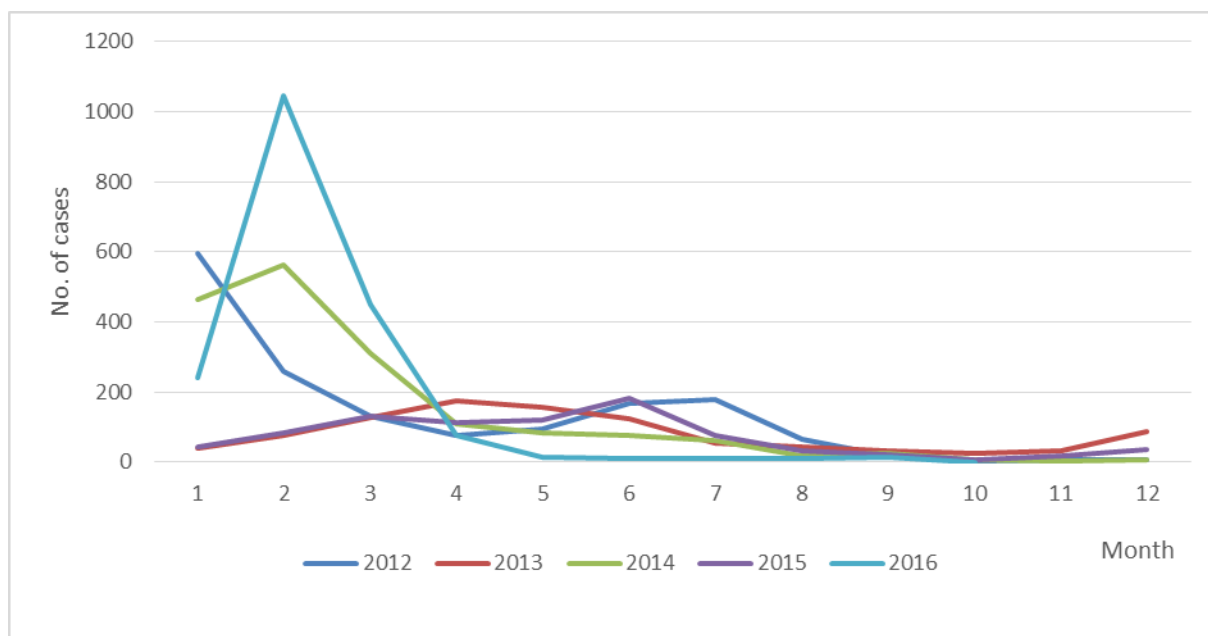
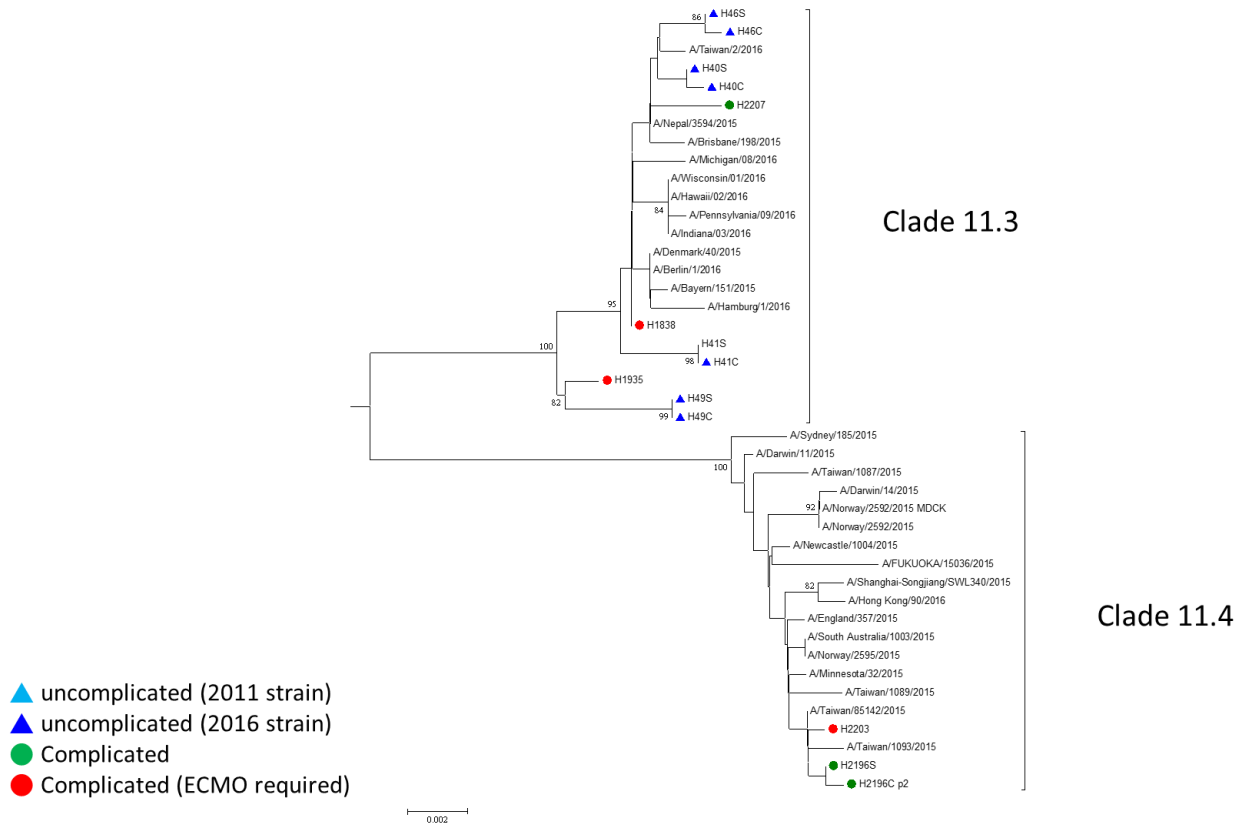


Figure 7. Phylogenetic analysis of (A) HA and (B) NA genes of H1N1 influenza virus isolated from patients with and without complications.

A.



B.

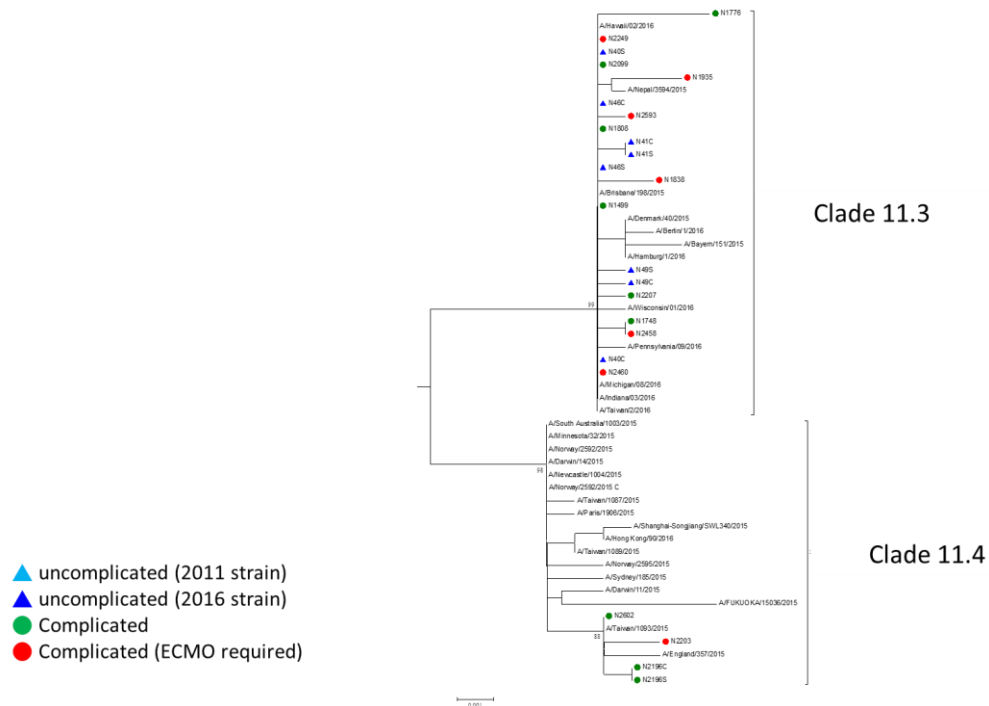


Table 1. Complications of 418 influenza-related death during the 2015-2016 influenza season

Complication	n = 418
	(%)
Mechanical ventilation	82.1
Inotropic use	53.6
Renal replacement therapy	26.3
ECMO	22.0
Invasive bacterial infection	9.8
Neurological complications	8.4
Myocarditis	7.2
Out-of-hospital cardiac arrest	6.9
Pneumothorax	8.4

Table 2. Demographics of influenza-related deaths

Character	n = 418 (%)
Age group, years (incidence/million population)	
0-24	2.68
25-49	7.13
50-64	42.36
≥65	79.27
Male gender	63.9
Underlying diseases	
DM	40.2
Hypertension	44.7
Coronary artery disease	14.6
Congestive heart failure	10.8
Cerebrovascular disease	10.3
Chronic lung disease	13.6
Chronic kidney disease	14.6
Renal replacement therapy	5.3
Liver cirrhosis	8.1
Malignancy	7.7

Autoimmune disease	4.8
Immunosuppressant use	2.9
Chronic hepatitis C	2.9
Chronic hepatitis B	2.4
HIV	0.5
Obesity (BMI \geq 30)	2.2
Corticosteroid use	1.2
Alcoholism	7.4
Smoking	13.9
Pregnancy	0
No prior medical conditions	24.6

Table 3. Clinical features and management of influenza-related deaths

Character	%
	n=418
Symptoms	
Fever	67.2
Cough	71.5
Dyspnea	67.7
Altered consciousness	18.7
Median days from onset to medical help (range)	2 (0-20)
Median days from onset to antiviral use (range)	4 (0-25)
Positive rapid influenza diagnostic test	245/346 (70.8%)
Antiviral therapy	
Oseltamivir	82.3
Zanamivir	9.6
Peramivir	6.5
Corticosteroid use	16.7

Table 4. Clinical features of fatality cases with and without ECMO use

Variable	ECMO n= 92		no ECMO n= 326		P value
Age group, y (incidence/million population)					
<24	4	(0.60)	14	(2.09)	0.13
25-49	24	(2.55)	41	(4.36)	<0.0001
50-64	48	(11.23)	127	(29.72)	<0.0001
>65	16	(8.08)	144	(72.70)	reference
Male gender	60	(65.22)	208	(63.80)	0.74
Flu A	83	(90.22)	285	(87.42)	0.47
Chronic medical conditions					
DM	28	(30.43)	140	(42.94)	0.03
HTN	36	(39.13)	151	(46.32)	0.20
CAD	7	(7.61)	54	(16.56)	0.03
CHF	5	(5.43)	40	(12.27)	0.07
CVA	3	(3.26)	40	(12.27)	0.02
Chronic lung disease	13	(14.13)	44	(13.50)	0.89
TB	0	(0)	8	(2.45)	0.98
Chronic kidney disease	8	(8.70)	53	(16.26)	0.07
Renal replacement therapy	0	(0)	22	(6.75)	0.97
HBV	3	(3.26)	7	(2.15)	0.55
HCV	4	(4.35)	8	(2.45)	0.35
HIV	0	(0)	2	(0.61)	0.99
Liver cirrhosis	9	(9.78)	25	(7.67)	0.52
Malignancy	2	(2.17)	30	(9.20)	0.04
Autoimmune	7	(7.61)	13	(3.99)	0.16
Alcoholism	14	(15.22)	17	(5.21)	0.002
Smoking	19	(20.65)	39	(11.96)	0.04
Obesity	3	(3.26)	6	(1.84)	0.42
Steroid history	2	(2.17)	10	(3.07)	0.65
Immunosuppressant use	1	(1.09)	4	(1.23)	0.91
Length of hospitalization, days*	14.5	(21)	9	(13)	<0.0001
Days from onset to medical help $\geq 2^*$	3	(4.5)	2	(3)	0.04
Days from onset to antiviral therapy $\geq 2^*$	4	(6)	3	(5)	0.91
Laboratory data					

Lymphopenia (lymphocyte < 1000/ μ l)	83	(90.22)	285	(87.42)	0.05
CK \geq 500 U/L	19	(20.65)	31	(9.51)	0.03

All data are expressed in number (%) unless otherwise specified

* Data are expressed as median (IQR)

Table 5. Clinical features of fatality cases with and without occurrence of OHCA

	OHCA n=29		no OHCA n=389		P value
Age group, y (incidence/million population)					
<25	4	(0.60)	14	(2.09)	0.03
25-50	9	(0.96)	56	(5.96)	0.18
50-64	7	(1.64)	168	(39.32)	reference
>65	9	(4.54)	151	(76.24)	0.09
Male gender	18	(62.07)	250	(64.43)	0.72
Flu A	24	(82.76)	344	(88.43)	0.63
Complication					
Mechanical ventilation	23	(79.31)	320	(82.47)	0.67
Neurological	5	(17.24)	30	(7.73)	0.08
Myocarditis/pericarditis	3	(10.34)	27	(6.96)	0.50
Invasive bacterial infection	2	(6.90)	39	(10.05)	0.59
Acute kidney injury	13	(44.83)	179	(46.13)	0.85
CVVH	5	(17.24)	105	(27.06)	0.29
Hemophagocytosis	3	(10.34)	0	0	0.99
ECMO	7	(24.14)	85	(21.91)	0.78
Chronic medical conditions					
DM	12	(41.38)	156	(40.21)	0.79
HTN	10	(34.48)	176	(45.36)	0.32
CAD	5	(17.24)	56	(14.43)	0.63
CHF	5	(17.24)	39	(10.05)	0.20
CVA	4	(13.79)	38	(9.79)	0.45
Chronic lung disease	3	(10.34)	53	(13.66)	0.66
Chronic kidney disease	4	(13.79)	56	(14.43)	0.98
Renal replacement therapy	2	(6.90)	20	(5.15)	0.65
HIV	0	0	2	(0.52)	0.99
Liver cirrhosis	6	(20.69)	28	(7.22)	0.01
Malignancy	2	(6.90)	30	(7.73)	0.91
Autoimmune disease	0	0	20	(5.15)	0.97
Alcoholism	2	(6.90)	29	(7.47)	0.95
Smoking	3	(10.34)	55	(14.18)	0.61
Obesity	3	(10.34)	6	(1.55)	0.01

Corticosteroid use	0	0	12	(3.09)	0.98
Immunosuppressant use	0	0	5	(1.29)	0.99
Days from onset to medical help ≥ 2*	2	(4)	2	(6)	0.74
Days from onset to antiviral therapy ≥ 2	3	(3)	1.5	(3)	0.16
Length of hospitalization, days					
Laboratory data					
Lymphopenia (lymphocyte $< 1000/\mu l$)	7	24.14%	234	60.15%	0.002
CK ≥ 500 U/L*	11	37.93%	39	10.03%	0.007
CK ≥ 1000 U/L*	7	24.14%	22	5.66%	0.002
GOT*	155	438	63	77	<0.0001

All data are expressed in number (%) unless otherwise specified

* Data are expressed as median (IQR)

Table 6. Univariate analysis of predictors of death among patients with complicated influenza.

Variables	N (%)			Univariate		
	All n = 1986	Survived n = 1563	Died n = 423	OR	95% C.I.	
Age group, y (incidence/million population)						
<25	135 (20.11)	117 (17.43)	18 (2.68)		reference	
25-49	370 (39.35)	303 (32.23)	67 (7.13)	1.437	0.819	2.522
50-64*	773 (180.90)	592 (138.54)	181 (42.36)	1.987	1.177	3.354
>65*	708 (357.46)	551 (278.19)	157 (79.27)	1.852	1.093	3.14
Male gender*	1183 (59.57)	909 (58.16)	274 (64.78)	1.323	1.058	1.654
Virus subtype						
H1N1	1505 (75.78)	1172 (74.98)	333 (78.72)	1.23	0.95	1.60
H3N2	154 (7.75)	127 (8.13)	27 (6.38)	0.77	0.50	1.19
Untypable A	71 (3.58)	52 (3.33)	19 (4.49)	1.37	0.80	2.34
B	256 (12.89)	212 (13.56)	44 (10.4)	0.74	0.53	1.04
Complications						
Pulmonary	1873 (94.31)	1471 (94.11)	403 (95.27)	1.26	0.77	2.07
Neurological	65 (3.27)	49 (3.13)	16 (3.78)	1.22	0.68	2.16
Myocarditis/ pericarditis	57 (2.87)	48 (3.07)	9 (2.13)	0.69	0.33	1.41
Invasive bacterial infection	34 (1.71)	23 (1.47)	11 (2.6)	1.79	0.86	3.70
Others	124 (6.24)	95 (6.08)	29 (6.86)	1.14	0.74	1.75
Chronic conditions*						
Metabolic diseases*	1422 (71.60)	1046 (66.92)	346 (81.80)	2.21	1.70	2.91
Neuromuscular diseases*	636 (32.02)	480 (30.71)	156 (36.88)	1.32	1.05	1.65
CVD*	60 (3.02)	34 (2.18)	26 (6.15)	2.95	1.75	4.97
Chronic lung diseases	408 (20.54)	303 (19.39)	105 (24.82)	1.37	1.07	1.77
Chronic renal diseases*	228 (11.48)	177 (11.32)	51 (12.06)	1.07	0.77	1.50
Chronic liver diseases*	240 (12.08)	159 (10.17)	81 (19.15)	2.09	1.56	2.80
Chronic liver diseases*	123 (6.19)	87 (5.57)	36 (8.51)	1.58	1.05	2.37

Malignancy*	63 (3.17)	36 (2.3)	27 (6.38)	2.89	1.74	4.82
HIV/ immunodeficiencies*	7	6 (1.42)	1 (0.06)	22.47	2.70	187.13
Pregnancy	4 (0.20)	4 (0.26)	0			
Flu vaccination <1y	124 (6.24)	100 (6.4%)	24 (5.67)	0.08	<0.001	>999.999
Symptoms						
Fever*	1417 (71.35)	1134 (72.55)	283 (66.90)	0.77	0.61	0.96
Dyspnea	1473 (74.17)	1155 (73.90)	318 (75.18)	1.07	0.89	1.37
Cough*	1007 (50.70)	812 (51.95)	195 (46.10)	0.73	0.62	0.98
Myalgia/general malaise	303 (15.26)	248 (15.87)	55 (13.00)	0.79	0.58	1.09
Sorethroat*	158 (7.96)	136 (8.70)	22 (5.20)	0.58	0.36	0.92
GI symptoms	13 (0.65)	8 (0.51)	5 (1.18)	2.33	0.76	7.14
Clinical courses						
Relevant contact hx	103 (5.19)	86 (5.5)	17 (4.02)	0.72	0.42	1.22
Time from onset to diagnosis $\geq 2d^*$	1126 (56.70)	848 (54.25)	278 (65.72)	1.62	1.29	2.02
Time from onset to antiviral use $\geq 2d^*$	1100 (55.39)	818 (52.34)	282 (66.67)	1.82	1.45	2.28
Length of hospital stay ^{*,§}	12 (2-23)	17 (18)	10 (15.5)		$P < 0.0001$	
Length of ICU stay [§]	6 (0-13)	10 (11)	8 (12)		$P = 0.48$	
Antiviral therapy	1789 (90.08)	1408 (90.08)	381 (90.07)	0.99	0.70	1.43
Oseltamivir	1618 (81.47)	1262 (80.74)	329(77.78)	0.732	0.52	1.03
Zanamivir use	454 (22.86)	341 (21.82)	109 (25.77)	1.25	0.97	1.62
Peramivir	134 (6.75)	104 (6.65)	30 (7.09)	1.072	0.70	1.64
Zanamivir alone*	170 (8.56)	123 (8.74)	47 (12.34)	1.47	1.03	2.10

* Differences between survivors and death are statistically significant

§ Data expressed as median (IQR)

Table 7. Multivariate analysis of predictors of death among people with complicated influenza

Variable	OR	95% C.I.		P value
25-49 years old*	1.17	0.63	2.18	0.62
50-64 years old*	1.42	0.78	2.57	0.25
> 65 years old*	1.235	0.67	2.26	0.49
Chronic medical conditions	2.20	1.63	2.98	<0.0001
Days from onset to antivirals use ≥ 2	1.93	1.51	2.46	<0.0001
Zanamivir alone	1.43	0.99	2.05	0.057

*<25 age group was used as reference for comparisons

Table 8. Comparisons of clinical features and outcomes among different age groups

Variables	Age group, n (%)			
	<25	25-49	50-64	>65
Total	170	341	784	723
Male gender	89 (52.35)	211 (61.88)	472 (60.20)	425 (58.78)
H1N1 virus infection*	111 (65.29)	268 (78.59)	636 (81.12)	510 (70.54)
Death	26 (5.71) *	65 (14.29)	192 (42.2)	172 (37.8)
Complications				
Pulmonary	122 (71.76)*	320 (93.84)	766 (97.7)	694 (95.99)
Neurological	42 (24.71)*	5 (1.47)	8 (1.02)	10 (1.38)
Myocarditis/ pericarditis	11 (6.47)*	13 (3.81)	17 (2.17)	18 (2.49)
Invasive bacterial infection	7 (4.12)*	6 (1.76)	10 (1.28)	13 (1.8)
Chronic medical conditions	56 (32.94)*	177 (51.91)*	564 (71.94)	625 (86.45)*
Metabolic diseases	12 (7.06)*	66 (19.35)	286 (36.48)	284 (39.28)
Neuromuscular diseases	12 (7.06)*	6 (1.76)	14 (1.49)	28 (3.87)
CVD	5 (2.94)*	31 (9.09)*	138 (17.6)	245 (33.89)*
Chronic lung diseases	4 (2.35)*	13 (3.81)*	68 (8.67)	145 (20.06)*
Chronic kidney diseases	5 (2.94)*	24 (7.04)	89 (11.35)	129 (17.84)*
Chronic liver diseases	6 (3.53)	32 (9.38)	56 (7.14)	35 (4.84)
Malignancy	4 (2.35)	6 (1.76)	25 (3.19)	32 (4.43)
HIV/other immunodeficiencies	0	2 (0.59)	4 (0.51)	0
Pregnancy	0	4 (1.17)	0	0
Clinical courses				
Relevant contact hx	19 (11.18)*	20 (5.87)	40 (5.10)	24 (3.32)
Days from onset to medical help ≥ 2	125 (75.35)	271 (79.47)	583 (74.36)	447 (61.83)*
Days from onset to antiviral therapy ≥ 2	87 (51.18)	233 (68.33)*	462 (58.93)	334 (46.2)*
Zanamivir use	31 (18.24)	91 (26.69)	172 (21.94)	160 (22.13)

* Differences between persons in the indicated age group and those in 50-64 age group are statistically significant

Table 9. Univariate analysis of patients with complications versus those without after influenza virus infection

Variable	No. (%)		Univariate		
	Complicated n = 51	Uncomplicated n = 204	OR	95% C.I.	
Age group, y					
Age <40	8 (15.7)	155 (76.0)		reference	
40 ≤ age <60*	13 (25.5)	15.7 (32)	7.17	2.63	19.59
Age ≥60*	30 (58.8)	8.3 (17)	34.45	11.75	101
Male gender	32 (62.7)	31 (15.2)	1.76	0.93	3.35
Chronic medical conditions					
DM*	18 (35.3)	6 (2.9)	13.95	5.17	37.64
HTN*	31 (60.8)	9 (4.4)	37.04	11.28	121.6
CVD*	18 (35.3)	6 (2.9)	13.95	5.17	37.64
Chronic lung diseases*	9 (17.6)	1 (0.5)	36	4.56	284.15
Chronic kidney diseases*	13 (25.5)	3 (1.5)	24.82	5.59	110.29
HBV	3 (5.9)	5 (2.5)	2.6	0.57	11.89
HCV	0	1 (0.5)	2.6	0.57	11.89
HIV	0	2 (1.0)	<0.001	<0.001	>999
Liver cirrhosis	2 (3.9)	0	<0.001	<0.001	>999
Malignancy	5 (9.8)	16 (7.8)	1.27	0.45	3.64
Autoimmune diseases	2 (3.9)	8 (3.9)	1	0.21	4.71
Smoking	6 (11.8)	8 (3.9)	3	0.95	9.46
Obesity	6 (11.8)	9 (4.4)	2.97	0.97	9.05
Corticosteroid use	3 (5.9)	10 (4.9)	1.22	0.32	4.71
Immunosuppressants	3 (5.9)	11 (5.4)	1.1	0.3	4.02

Flu vaccination < 1 y	0	8 (3.9)			
Days from onset to medical help ≥ 2	13 (25.5)	62 (30.4)	0.78	0.39	1.57
Days from onset to antiviral therapy $\geq 2^*$	36 (68.6)	107 (52.5)	1.983	1.033	3.087
Antiviral agent					
Oseltamivir	50 (98.0)	39 (19.1)	>999	<0.001	>999
Zanamivir*	10 (19.6)	168 (82.4)	0.06	0.023	0.131
Peramivir	12 (23.5)	0	>999	<0.001	>999

* Differences between complicated and uncomplicated cases are statistically significant

Table 10. Proportion of major chronic medical conditions in different age groups

		age<40	40≤age<60	age≥60
Complicated		8	13	30
(n= 51)	n (%)	1 (13)	11 (85)	25 (83)
Uncomplicated		155	32	17
(n = 204)	n (%)	3 (2)	3 (9)	9 (53)

Major chronic medical conditions = DM + HTN + CVD + chronic lung diseases + chronic renal diseases

Table 11. Multivariate analysis of risk factors for development of complications.

Variables	Odds ratio	<i>P</i> value
Chronic medical conditions	10.64	<0.0001
Age> 60	7.97	0.0006
40≤age<60	3.47	0.036
Days from onset to antiviral agent use ≥2	1.16	0.04

