

計畫編號：DOH102-DC-2108

衛生福利部署疾病管制署一百零二年度科技研究發展計畫

2009 至 2012 年流感季期間，流感併發症的死亡危險因子

The risk factor of mortality among severe influenza patient within 2009-2012

influenza seasons

研究報告

執行機構：行政院衛生署疾病管制局

計畫主持人：黃士澤

研究人員：黃士澤

執行期間：102 年 05 月 01 日至 102 年 12 月 31 日

* 本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見 *

目錄

一、 中文摘要	4
二、 英文摘要	6
三、 前言	8
四、 材料與方法	9
五、 研究結果	11
六、 討論	14
七、 結論與建議	17
八、 計畫重要研究成果及具體建議	18
九、 參考文獻	19

中文摘要

研究目的：

從 2009 年 H1N1 流感大流行後，流感引起政府民間廣大注意，流感為一容易爆發流行的急性病毒傳染病，造成一定程度的罹病率和死亡率。

本研究擬使用法定傳染病監測系統，找出 2009 年至 2012 年流感季期間，流感併發症確診病人與死亡相關的危險因子

研究方法：

本研究使用法定傳染病監測系統，針對 2009 年至 2012 年流感季通報個案，選取有實驗室檢驗結果確診的流感併發症病患，收集包括人口學特徵、臨床表現、過去病史、疫苗接種史、抗病毒藥物治療、病毒型別等資訊。以邏輯斯特迴歸分析法來找出與流感併發症死亡有統計顯著意義之危險因子。

結果：

有 5772 例通報流感併發症且確診的個案納入本研究計劃分析，以研究族群基本資料來說，其中男性佔 3157 例(54.7%)，本身有慢性疾病者佔 2901 例(50.3%)，並沒有慢性病史者佔 2871(49.7%)例，感染 A 型流感為 4569 例(79.2%)，同時從呼吸道檢體檢出其他呼吸道病原有 48 例(0.8%)，曾經在流感併發症前接受過當年流

感疫苗者僅有 568 例(9.8%)。

共有 5478 例(94.9%)住院，而病況嚴重需要接受 ICU 加護治療的個案為 1877 例(32.5%)，在所有確診個案裡，5399 例(93.5%)病患接受了抗流感藥物治療，最後的治療效果，因流感死亡的個案有 495 位(8.6%)，死亡個案年流平均為 59.8 歲。

將上述與死亡相關之因子列入多變項分析，結果顯示續發性細菌感染(OR=1.9, CI=1.2-3.0)、合併慢性病(OR=2.1, CI=1.7-2.6)、入住加護病房(OR=6.6, CI=5.3-8.2)、同時檢驗出其他病原(OR=3.0, CI=1.5-6.1)、男性(OR=1.3, CI=1.1-1.6)與死亡預後是有統計學顯著關。

結論與建議：

發現流感併發症病患假如為男性、合併慢性疾病、需入住到加護病房、續發性細菌感染、同時檢驗出其他呼吸道病原時，其死亡率比起未合併上述危險因子者為高。

所以對於已罹患流感者，建議儘早就醫，並注意是否有併發症的發生，如果產生流感併發症，醫療院所對於男性病患、合併慢性疾病、需入住到加護病房、產生續發性細菌感染、同時檢驗出其他呼吸道病原時，更須注意病況加強照護。

關鍵字： 流感，併發症

英文摘要

Objectives:

The government and public pay much attention on Influenza after pandemic H1N1 since 2009. Influenza is a viral infectious disease and it has potential of epidemic.

We conducted the study to identify the risk factor related to death among complicated influenza patients during 2009-2012 influenza seasons.

Methods:

The data was collected from notifiable disease surveillance system of Taiwan CDC. Laboratory-confirmed influenza cases between 2009-2012 influenza seasons were enrolled. Demographic characteristics, clinical manifestations, past history, vaccination history, anti-viral therapy, virus typing were recorded. Categorical variables were compared using logistic regression analysis. 95% confidence interval does not contain 1.0 was considered statistically significant.

Results:

Total 5772 cases was identified and 3157 (54.7%) cases was male. 2901 cases (50.3%) had chronic disease. 4569 cases (79.2%) was infected with influenza A virus. Only 568 cases(9.8%) had received vaccination before illness. 54787 cases (94.9%) need admission and 1877 cases (32.5%) admitted to intensive care unit. 5399 cases (93.5%) took anti-viral medicine. The outcome revealed 495 cases(8.6%) died eventually and

the average age of death was 59.8 years-old.

Logistic regression showed the risk factors related to death were Male (OR=1.3, CI=1.1-1.6), having chronic disease (OR=2.1, CI=1.7-2.6), ICU admission (OR=6.6, CI=5.3-8.2), secondary bacteria infection (OR=1.9, CI=1.2-3.0), co-infection with other respiratory tract pathogen (OR=3.0, CI=1.5-6.1).

Conclusion:

Male, having chronic disease, ICU admission, secondary bacteria infection, co-infection with other respiratory tract pathogen were the risk factors of death.

Health care system should closely monitor complicated influenza patients who had these risk factors.

Keywords: Influenza, complication

前言

從 2009 年 H1N1 流感大流行後，流感引起政府民間廣大注意，流感為一容易爆發流行的急性病毒傳染病，造成一定程度的罹病率和死亡率，疫苗可以降低罹病率和死亡率，但是仍有接種疫苗者罹患流感併發症甚至死亡，此情況往往造成疫苗是否有效的爭論。

國內是有不少對於 2009 年流感流行趨勢、臨床表現、預後、危險因子等研究 [1-3]，但在之後流感相關研究反而較為缺乏。國內外針對流感併發症病患為研究目標族群的研究更是少。本研究擬使用法定傳染病監測及疫調資料、實驗室檢驗結果資料，針對 2009 年至 2012 年流感季通報個案，選取有實驗室檢驗結果確診的流感併發症病患，收集包括人口學特徵（如年齡、性別）、臨床表現（如肺炎、心肌炎、神經併發症、侵襲性細菌感染）、過去病史（如糖尿病、心臟病、慢性肺病）、疫苗接種史、抗病毒藥物治療、病毒型別等資訊。找出 2009 年至 2012 年流感季期間，流感併發症確診病人預後與死亡相關的危險因子

材料與方法

研究設計：

以資料庫連結，進行回溯性病例一對照研究法。

資料收集：

本研究使用法定傳染病監測及疫調資料、實驗室檢驗結果資料，針對 2009 年至 2012 年流感季通報個案，流感季定義為每年的 7 月 1 日至次年的 6 月 30 日為該年流感季，選取有實驗室檢驗結果確診的流感併發症病患，收集包括人口學特徵（如年齡、性別）、臨床表現（如肺炎、心肌炎、神經併發症、侵襲性細菌感染）、過去病史（如糖尿病、心臟病、慢性肺病）、疫苗接種史、抗病毒藥物治療、病毒型別等資訊。

機密性之確保：

本研究利用之法定傳染病通報及疫調資料、實驗室檢驗結果資料，包括人口學特徵（如年齡、性別）、臨床表現（如肺炎、心肌炎、神經併發症、侵襲性細菌感染）、過去病史（如糖尿病、心臟病、慢性肺病）、疫苗接種史、抗病毒藥物治療、病毒型別等資訊。資料由計畫主持人以電子檔案下載後即進行加密。所有個案另統一以流水號進行編號，用以分析之資料，將不再顯示身份證字號，而以流水號代替。研究成果，不會揭露任一個人之資料，而以統計次級資料來表現。個案相關資料只由本計畫主持人利用分析。研究完成後含有個資的電子檔案全數逕予刪除。

分析方法：

以死亡個案為實驗組，存活個案為對照組，選擇上述相關可能的危險因子，如人口學特徵（如年齡、性別）、臨床表現（如肺炎、心肌炎、神經併發症、侵襲性細菌感染）、過去病史（如糖尿病、心臟病、慢性肺病）、疫苗接種史、抗病毒藥物治療、病毒型別等，以邏輯斯特迴歸分析法進行與流感併發症死亡相關危險因子之單變項與多變項分析，並以勝算比(Odds Ratio, OR)或調整勝算比(Adjusted Odds Ratio, OR)和其 95% 信賴區間(Confidence Interval, CI)表達各個相關危險因子與流感併發症死亡的關聯。若 95%信賴區間不包括 1.0 則顯示該危險因子與流感併發症死亡有統計顯著相關。

研究結果

從 2009 年至 2012 年流感季中，有 5772 例通報流感併發症且確診的個案納入本研究計劃分析，以研究族群基本資料來說，其中男性佔 3157 例(54.7%)而女性為 2615 例(45.3%)，國籍方面以本國人占多數 5716 例(99%)，非本國人只有 56 例(1%)，本身有慢性疾病者佔 2901 例(50.3%)，並沒有慢性病史者佔 2871(49.7%)例，慢性疾病以慢性心臟病、慢性肺病與代謝性疾病為三個主要的病史，感染 A 型流感為 4569 例(79.2%)，其中 2355 例為 H1N1，1854 例為 H3N2，360 例為未分型，感染 B 型流感為 1203 例(20.8%)，同時從呼吸道檢體檢出其他呼吸道病原有 48 例(0.8%)，包括腸病毒、RSV、HSV、CMV 等，曾經在流感併發症前接受過當年流感疫苗者僅有 568 例(9.8%)。

以臨床病況來說，因流感產生相關併發症以肺炎併發症 54112 例(93.7%)最多，續發性細菌感染 134 例(2.3%)，神經系統併發症 145 例(2.5%)，心肌併發症 107 例(1.9%)。在醫療相關處置上，共有 5478 例(94.9%)住院，只接受門診治療的僅佔 294 例(5.1%)，而病況嚴重需要接受 ICU 加護治療的個案為 1877 例(32.5%)，在所有確診個案裡，5399 例(93.5%)病患接受了抗流感藥物治療，最後的治療效果，因流感死亡的個案有 495 位(8.6%)，死亡個案年流平均為 59.8 歲。

表一、與流感併發症死亡相關危險因子之單變項分析結果

	死亡 (n=495)	存活 (n=5277)	OR (95%CI)
性別*			
男	311(62.8%)	2846(53.9%)	1.4 (1.2-1.7)
女	184(37.2%)	2431(46.1%)	
有慢性病史*	361(72.9%)	2540(48.1%)	2.9 (2.4-3.6)
流感型別			0.9 (0.7-1.1)
A	381(77.0%)	4188(79.4%)	0.21
B	114(23.0%)	1089(20.6%)	
合併其他病原感染*	13(2.6%)	35(0.7%)	4.0 (2.1-7.7)
曾接受疫苗接種	48(9.7%)	520(9.9%)	1.0 (0.7-1.3)
產生併發症			
續發性細菌感染*	26(5.3%)	108(2.0%)	2.7 (1.8-4.3)
肺炎*	443(89.5%)	4968(94.1%)	0.53 (0.38-0.73)
神經系統	19(3.8%)	126(2.4%)	1.6 (1.0-2.7)
心肌病變*	17(3.4%)	90(1.7%)	2.0 (1.2-3.5)
住院治療	473(95.6%)	5005(94.8%)	1.17 (0.74-1.87)
加護治療*	370(74.7%)	1507(28.6%)	7.4 (6.0-9.1)
抗病毒藥物使用	466(94.1%)	4933(93.5%)	1.1 (0.8-1.75)

*95%CI 不包括 1.0 表示具有統計顯著意義

表一顯示，流感併發症病患若合併下列情況有較大的機率造成死亡，包括性別 (OR=1.4, 95% CI=1.2-1.7)、合併慢性病 (OR=2.9, CI=2.4-3.6)、同時檢驗出其他病原 (OR=4.0, CI=2.1-7.7)、入住加護病房 (OR=7.4, CI=6.0-9.1)、心肌併發症 (OR=2.0, CI=1.2-3.5)、續發性細菌感染 (OR=2.7, CI=1.8-4.3)。

感染 A 型或 B 型病毒 (OR=0.9, CI=0.7-1.1)、是否住院治療 (OR=1.17, CI=0.74-1.87)、是否施打流感疫苗 (OR=1.0, CI=0.7-1.3)、神經系統併發症 (OR=1.6, CI=1.0-2.7)

和是否使用抗流感藥物(OR=1.1, CI=0.8-1.75)並沒有統計顯著與死亡預後相關。

將上述與死亡相關之因子列入多變項分析，結果顯示於表二：續發性細菌感染

(Adjusted Odds Ratio(AOR)=1.9, CI=1.2-3.0)、合併慢性病 (AOR=2.1, CI=1.7-2.6)、

入住加護病房(AOR=6.6, CI=5.3-8.2)、同時檢驗出其他病原 (AOR=3.0, CI=1.5-6.1)、

男性 (AOR=1.3, CI=1.1-1.6) 與死亡預後是有統計學顯著關。

表二、與流感併發症死亡相關危險因子之多變項分析結果

危險因子	AOR	95% CI
性別*	1.3	1.1-1.6
有慢性病史*	2.1	1.7-2.6
同時感染其他呼吸道病原*	3.0	1.5-6.1
續發性細菌感染*	1.9	1.2-3.0
加護照護*	6.6	5.3-8.2

*95%CI 不包括 1.0 表示具有統計顯著意義

總結分析所得結果顯示，我國的流感流行狀況，流感併發症的患者以男性較女性為多，雖然國際交流頻繁，但仍以我國籍的病患佔大宗，本身有慢性病史的患者大概佔一半，慢性病史以慢性心臟病、慢性肺病與代謝性疾病為多，本國流感流行的病毒還是以 A 型流感為主，B 型流感只影響約 2 成病例，雖然流感疫苗接種是政府推行流感防治的重點工作，約只有一成的流感併發症病患曾經接種過疫苗。流感併發症的臨床症狀有九成以上皆併發肺炎，也有九成以上的病患需要接

受住院治療，約三成病患則需要接受到加護治療，多達九成以上的病人有使用抗流感藥物，最後仍有將近一成的併發症患者死亡。

經統計方法分析後，發現流感併發症病患假如為男性、合併慢性疾病、需入住到加護病房、續發性細菌感染、同時檢驗出其他呼吸道病原時，其死亡率比起未合併上述危險因子者為高。

討論

觀察本國四年流感季的資料顯示，A 型流感包括 H1N1 和 H3N2 是我國造成流感併發症的主要流感病毒型別，此結果與本署的呼吸道病毒監測結果也相符合，這可能跟 A 型流感本身容易變異且易造成流行的特性有關，B 型流感雖然也曾一度為主要的流行病毒株，但 A 型仍為主要流行流感型別[4]。本國流感的通報機制主要在監測產生併發症的流感病患，簡單來說就是較為嚴重的病患，過去研究也顯示有慢性病史、老人、幼兒或孕婦等為流感併發症的高危險群[5][6]，在本研究發現有慢性病史的僅佔約一半，可能原因為疫調時並未確實的紀錄慢性病史所致，另外也缺少輕症流感的調查來做對照，但患有慢性病史的人仍是需注意得流感之後，併發症的發生。有慢性病史的人以心肺慢性病為大宗，流感病毒本身主要侵犯呼吸道，影響換氣氧合功能，假如本身心肺功能為不佳的患者，更是易因流感病毒的侵犯產生併發症[7]，另外代謝性疾病如糖尿病，也會影響免疫功能，容易無法抵抗病原菌的入侵，故有以上心肺和代謝性慢性病史者，可能就是我們更要去推行流感防治政策的重要族群。

得到流感之後，因病毒特性的關係與病理生理學之故，最常見的併發症為肺炎實屬合理[7]，本研究發現九成以上的流感併發症患者均併發肺部感染現象，比起流感輕症來說，更需要醫療照護，故多數病人需要住院治療，更甚者需要到加護治療。在本國的完善醫療照護體系下，還是造成流感併發症 8.6%的死亡率，當

然造成死亡的原因很多。研究發現 93.3%的患者有接受抗流感藥物治療，根據醫療常規，抗流感藥物是治療流感病毒的首選藥物(現行使用包括克流感、瑞樂沙等) [8]，至於未有使用抗流感藥物的原因，有可能因臨床醫師評估病況不需急著使用、或者病患拒絕服藥、或者雖有使用但無紀錄等。

經統計分析，男性、續發性細菌感染、合併慢性病、入住加護病房、同時檢驗出其他病原與死亡預後是有統計學顯著關。當然疾病與性別中間是有很多生理病理機轉的相關，也許是生活習慣、荷爾蒙不同等等，許多疾病皆顯現男性有較高的死亡率。本身有慢性病史容易造成死亡預後，在許多研究中已經被提出[9]，當然對抗病原菌跟病人的體力、身體機能或免疫力，是有很大的關係，有慢性病史者對抗病原菌能力較弱，而造成病原大量繁殖，演變成難以挽回的局面。入住加護病房者常為病況較嚴重，身體生理機能受影響較大，故死亡率較高實屬合理。若在流感病毒侵襲下，因破壞正常呼吸道上皮的防衛機轉，又被其他病原菌入侵，造成續發性細菌感染，更會加重病情，造成死亡[7]。另外若同時於呼吸道檢體檢驗出其他呼吸道病毒，也可能因為交叉重複感染相關的組織臟器，影響其預後。

至於施打苗並無法降低流感併發症的死亡率，因為疫苗主要的功能應該是在於預防疾病的發生，雖然疫苗保護力無法是百分之百[10]，且流感疫苗的保護力按不

同研究約 6-7 成，若已經遭受感染且產生併發症，死亡預後還是跟病況本身較有關係才是。而給予抗流感藥物也無法在流感併發症的病人身上，降低死亡的預後，抗流感藥物是可以縮短病程[11]，但病人已產生併發症，此時病人會不會死亡，還是跟宿主本身的抵抗力甚至疾病嚴重度較為相關。

結論與建議

流感病毒對於國人健康是一大威脅，除造成感染外還能產生許多併發症，疫苗接種仍然為預防感染的重要措施[5]，在宣導疫苗時可衛教保護力仍有其限制在，並非百分之百保證不會生病。

所以對於已罹患流感者，建議儘早就醫，醫療院所也應給予適當診治，按照醫療指引給予抗病毒藥物治療，尤其是需要住院治療、嚴重疾病、孕婦、年齡大於65歲者，不管之前患者是否已經接受流感疫苗預防注射[8]，避免後續產生併發症，如果產生流感併發症，按照本研究結果，醫療院所對於男性病患、合併慢性疾病、需入住到加護病房、產生續發性細菌感染、同時檢驗出其他呼吸道病原時，不管是感染何型的流感病毒或是已經給予抗流感藥物治療者，皆更須注意其生命徵象、肺部病況以加強照護，因為具有這些因子的人有較高的死亡率。

計畫重要研究成果及具體建

參考文獻：

1. Chuang JH, Huang AS, Huang WT, Liu MT, Chou JH, et al. Nationwide Surveillance of Influenza during the Pandemic (2009–10) and Post-Pandemic (2010–11) Periods in Taiwan. PLoS ONE 7(4): e36120.
2. Chen CJ, Lee PI, Chang SC, Huang YC, Chiu C-H, et al. Seroprevalence and Severity of 2009 Pandemic Influenza A H1N1 in Taiwan. PLoS ONE 6(9): e24440.
3. Yang TH, Chu Dachen, Hu BS, Hung YT, Chou Pesus. Early experience of the pandemic influenza H1N1 2009 epidemic in Taiwan. Journal of the Chinese Medical Association 74 (2011) 298e304
4. Xu X, Lindstrom SE, Shaw MW, et al. Reassortment and evolution of current human influenza A and B viruses. Virus Res 2004;103:55--60.
5. CDC. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)—United States, 2010. MMWR 2010;59.
6. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48:1003.

7. Michael B. Rothberg, MD, MPH,^{a,c} Sarah D. Haessler, MD,^{b,c} Richard B. Brown, MD^{b,c} Complications of Viral Influenza *The American Journal of Medicine* (2008) 121, 258-264
8. CDC. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2011;60.
9. Quandelacy TM, Viboud C, Charu V, Lipsitch M, Goldstein E. Age- and Sex-related Risk Factors for Influenza-associated Mortality in the United States Between 1997-2007. *Am J Epidemiol.* 2014 Jan 15;179(2):156-67.
10. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April--June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935--44.
11. Jackson L, Jackson ML, Phillips CH, et al. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness: United States, January 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(2):32-35.