

可敬的對手

人類與流感的新仇舊恨

H1N1新型流感(臺)?甲型流感(中)?人類豬型流感(港)?

何宗憲、劉清泉 / 成大醫院急診部、小兒部

Where are we now?

2009年A型H1N1流感大事紀

墨西哥自今年3月18日起，即出現流感季節外，類流感人數仍持續大幅攀升的情形。截至4月23日，已有三個城市爆發豬流感群聚：首都墨西哥市，通報近千名流感併發肺炎患者，其中59人死亡；墨西哥中部San Luis Potosi亦有3人死。這些病例大多為平時健康的年輕人，與季節流感好發於老人與小孩的情形不同。此外，在墨西哥國家呼吸道疾病研究院，亦有多名醫護人員在醫院執行病人插管工作時遭受感染，並傳染給家人，造成1名女童死亡。美國CDC於2009年4月下旬公布檢出A/H1N1新型流感確定病例。

世界衛生組織於4月26日公布之H1N1新型流感之病例定義後，我國衛生署疾病管制局隨即召開專家會議跟進採用，並公告將其列為第一類法定傳染病，當時國內並無確定病例。直到5月20日出現第一位境外移入H1N1新型流感病例，開始了臺灣今年H1N1新型流感的流行期，表一為我國2009年新型流感大事紀。

截至11/13日止之全球H1N1新型流感疫情，有206個國家與地區通報確定病例至WHO，總計確定病例大約超過50萬例，死亡人數也超過6250人。在4月19日到10月31日來自81個國家或地區之19萬株病毒株分析資料顯示，有65.1%是A/H1N1新型流感，3.6%是A/H1N1季節流感，10.6%是A/H3流感，18.1%是未分亞型A型流感，2.5%是B型流感。但各地區之盛行株又有差異。整體而言，A/H1N1新型流感已佔全部A型流感的七成。

表一 2009年臺灣A型H1N1流感大事紀

5月25日	發現因境外移入病例傳染其密切接觸者之首例。
6月11日	世衛組織宣布全球H1N1新流感疫情等級為全球大流行（第六級），屬溫和大流行。
6月19日	H1N1新型流感自第一類法定傳染病項下移除，並依現行第四類法定傳染病之流感併發重症之相關規範進行通報。
7月17日	發布國內首例H1N1新型流感重症確定病例。
7月30日	國內出現第一起新流感死亡病例。
8月15日	首例孕婦感染H1N1新型流感併發重症病例。
8月17日	中部某營區出現首次大規模流感聚集疫情。
8月18日	公佈「325標準」：高級中等(含)以下學校、幼稚園、補習班、及托育機構，於3天內同一班級有2名以上(含2名)學生經醫師臨床診斷為感染流感時，建議該班停課5天(含例假日)。
8月26日	「衛生署傳染病防治諮詢委員會－預防接種組」召開臨時會議，訂定H1N1新型流感疫苗建議接種優先順序。
10月1日	季節性流感疫苗開打
10月20日	公布國內首例對克流感（oseltamivir）產生抗藥性的H1N1新流感病毒株。台灣成為全球第十個發現抗藥性病毒株之國家。
11月1日	H1N1新型流感疫苗開打。
11月5日	確認豬隻遭人類感染新型流感。

鑑往知來

歷史上的流感大流行

人類傳染病流行史中，早在西元前四世紀就有流行性感胃流行的記載。一六五八年，義大利威尼斯的一次流感大流行更造成約六萬人死亡。從十九世紀到現在，流感病毒已在全世界發生了多次大流行，二十世紀就發生過三次大流行：1918年的『西班牙流感』（“Spanish flu”，H1N1）、1957年的『亞洲流感』（“Asian flu”，H2N2）及1968年的『香港流感』（“Hong Kong flu”，H3N2）。

1918年的流感大流行罕見的造成全球約四、五千萬人死亡，亦被認為是人類歷史上最致命的事件之一。其中一波的大流行也傳入臺灣，在當時造成本地約兩萬五千人死亡。根據1918~1920年度的『臺灣人口動態統計』，當時臺灣流感疫情第一波高峰發生於1918年11~12月間，共6320人死於流行性感胃。隨後，疫情看似平息。

然而到了1920年1~2月間，疫情再次爆發，又有9607人死於流行性感胃。不過，以上數字應為低估，因為流行性感胃的症狀與其他呼吸道疾病類似，容易被誤判 [參考文獻1]。

依據1906年至1936年的『臺灣總督府統計年報』，因流行性感胃死亡的人數，除上述兩個高峰外，其他年度都維持在260-701人之間；另外當時因流感死亡者大都呈現肺炎症狀，1917年以前也位超過8810人，但同樣在1918與1920年達到高峰（分別為22144及23092人）。兩項合計再扣除1918年以前流行的數目所得，稱為流行性感胃相關超額死亡人數（influenza-related excess mortality），再依個案死亡率（case fatality rate）即可推估為當年H1N1流感之可能感染人數。

流感病毒是一種造成人類及動物罹患流感的RNA病毒。在分類學上，流感病毒屬於正黏液病毒科(orthomyxoviridae)，1920年代Richard Shope發現豬流感可經由過濾過的黏液傳染，因而懷疑流感是濾過性病毒引起。至1933年英國科學家Wilson Smith Christopher Andrews及Patrick Laidlaw始成功自臨床檢體分離到A型流感病毒，並命名為H1N1:其中H代表血球凝集素(hemagglutinin)；N代表神經胺酸酶(neuraminidase)，數字代表不同類型。

根據流感病毒感染的對象，可以將病毒分為人類流感病毒、豬流感病毒、馬流感病毒以及禽流感病毒等類群，其中人類流感病毒根據其核蛋白的抗原性可以分為三類：A、B、C型三類流感病毒。

根據世界衛生組織1980年通過的流感病毒株命名法，流感病毒株的命名包含6個要素：型別/宿主/分離地區/病毒株序號/分離年份(HnNn)。例如A/swine/Iowa/15/1930(H1N1)表示的是核蛋白為A型的，1930年在Iowa分離的以豬為宿主的H1N1亞型流感病毒株，其病毒株序號為15，這也是人類分離的第一支豬流感病毒株。

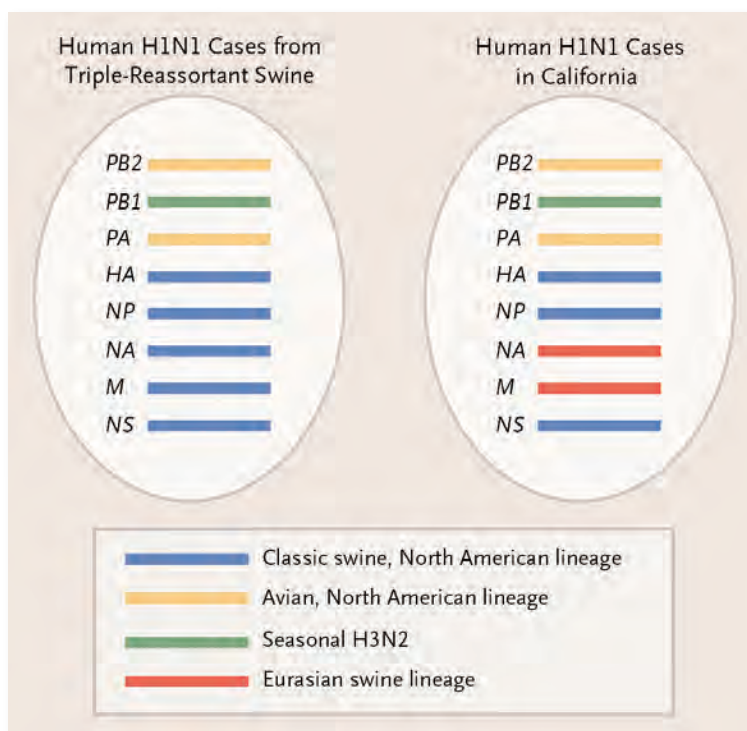
流感病毒結構自外而內可分為包膜(envelope)、基質蛋白(matrix)以及核心(core)三部分。病毒的核心包含了儲存病毒訊息的遺傳物質單股負鏈RNA(ssRNA)以及複製這些訊息必須的酶。A型流感病毒的RNA由8個節段(segment)組成，第1、2、3個節段編碼的是RNA聚合酶，第4個節段負

責編碼血球凝集素；第5個節段負責編碼核蛋白，第6個節段編碼的是神經胺酸酶；第7個節段編碼基質蛋白，第8個節段編碼的是具有剪接RNA功能的非結構蛋白。

在感染人類的三種流感病毒中，A型流感病毒有著極強的變異性，B型次之，而C型流感病毒的抗原性則非常穩定。A型流感病毒每隔十幾年就會發生一個抗原性大變異，產生一個新的毒株，這種變化稱作抗原轉變(antigenic shift)；在A型流感亞型內還會發生抗原的小變異，其表現形式主要是抗原胺基酸序列的點突變，稱作抗原漂移(antigenic drift)。

H1N1新型流感原是一種於豬隻中感染的疾病，屬於A型流感病毒。2009年這次流感大流行中分離之豬源流感病毒(swine-origin influenza virus, SOIV)是由北美豬流感(第4、5、8節段)、北美禽流感(第1、3節段)、人類流感(第2節段)及歐亞豬流感(第6、7節段)病毒的四種不同基因片斷組成的新型混種流感病毒[參見圖1，參考文獻2]。它對amantadine(金剛胺)及rimantadine(金剛乙胺)等M2離子通道抑制劑具抗藥性，但對Oseltamivir(克流感)及Zanamivir(瑞樂沙)兩種神經胺酸酶抑制劑則很少抗藥性。

圖1.H1N1新型流感(右)與豬流感(左)之基因組成
(摘錄自參考文獻2)



我是不是得了流感？

H1N1新型流感之臨床表現 併發症與高危險群

感染H1N1新型流感症狀與季節性流感類似，常引起發燒、頭痛、肌肉痛、疲倦、流鼻涕、喉嚨痛以及咳嗽等，有些病例則出現腹瀉、嘔吐等症狀。通常在二到七天內會康復。但是在幼童、老年人，以及患有心、肺、腎臟及代謝等慢性疾病，貧血或免疫功能不全的人，也就是所謂的『高危險族群』，在感染流感後有較高的比例會發生併發症。

H1N1新型流感傳染途徑也與季節性流感類似，主要是透過飛沫傳染與接觸傳染，一般成人在症狀出現前1天到發病後7天均有傳染性，但對於病程較長之病患，亦不能排除其發病期間繼續散播病毒。另兒童病例的可傳染期通常較成人病例為長。

常見的流感併發症包括加重原有慢性疾病，或是引發各種上呼吸道（鼻竇炎、中耳炎、哮吼）、下呼吸道（肺炎、細支氣管炎、氣喘）、心臟（心肌炎、心包膜炎）、肌肉骨骼（肌肉炎、橫紋肌溶解症）、神經（急性和感染後腦病變、腦炎、熱痙攣、癲癇重積 態）系統疾病、毒性休克症候群與繼發性細菌性肺炎或敗血症等。

在發生併發症時，往往同時出現一些『危險徵兆』如呼吸急促、呼吸困難、發紺、血痰、胸痛、意識改變，低血壓等。兒童之危險徵兆尚包含不容易喚醒、無法進食及活動力低下等。因此當病人出現上述危險徵兆時，一定要立刻就醫接受診療。

“快篩” or “快猜” ？

流感之實驗診斷

依據世界衛生組織(WHO)2009年7月10日所公布之全球監視指引(Human infection with pandemic (H1N1) virus: updated interim WHO guidance on global surveillance)，確定病例的定義為：經實驗室確診為H1N1新型流感病毒陽性，其檢驗方法包括下 任何一項：1. RT-PCR。2.病毒培養。3.H1N1新型流感病毒中和抗體4倍上升。

此外流感有一種快速診斷工具，係利用對流感病毒核蛋白(nucleoprotein)抗原具有專一性之單株抗體，以酵素免疫呈色法(EIA)來偵測流感病毒。只要用病人的鼻咽腔拭子或沖洗液，就可以在10分鐘內知道有沒有感染流感病毒。這就是流感的快速檢驗(篩檢)法，一般簡稱“快篩”。這種檢查雖然方便，但是敏感性低，不是所有的流感病毒株它都偵測得到。一般認

為，這類檢驗試劑的敏感性大約只有40-50%左右。也就是說，真正感染流感病毒的病人去做這種檢驗，只有大約40-50%的人會呈現陽性；其他50-60%左右的人會呈現偽陰性。因此也被坊間戲稱為“快猜”。

最近，新英格蘭醫學雜誌的一篇報告指出，以一種常用的快篩試劑QuickVue Influenza A+B®測試39位RT-PCR已確認為新型H1N1流感的個案中，只有20位可以成功的以QuickVue®快篩試劑診斷出來，敏感性是51%。而19位季節性H1N1流感個案中，有12位可以用QuickVue®快篩試劑診斷出來，敏感性是63%。至於在19位季節性H3N2流感個案中，有6位可以用QuickVue®快篩試劑診斷出來，敏感性只有31%。不過這項檢驗的特異性倒是對以上各種病毒都達99%[參考文獻3]。

流感之治療

克流感是萬靈丹嗎？

流感併發症的治療可概分為三大部份，即

- (一)症狀治療與支持性藥物或相關維生設備等。
- (二)抗病毒藥劑如克流感(oseltamivir, Tamiflu®)或樂瑞沙(zanamivir, Relenza®)等。
- (三)抗細菌的抗生素。

三者相輔相成。但並非所有感染流感的病人都需要同時用到這三部份的治療。醫師必須依照不同患者的臨床症狀與徵

候，參考病毒或細菌檢驗結果，綜合判斷再為每個人決定最好的治療方式。

流感病毒的表面的神經胺酸酶(neuraminidase)可促使病毒顆粒從宿主細胞中釋放出來，同時幫助病毒穿透呼吸道的粘膜細胞。最近聲名大噪的抗病毒藥劑『克流感』便是一種神經胺酸酶抑制劑，它會抑制流感病毒的神經胺酸酶活性，使受感染的宿主細胞內的病毒顆粒無法釋放出來，從而阻止流感病毒的複製與擴散。

許多病患雖感染新型流感，但若非屬高危險族群，通常數日內會自行痊癒。因此對大多數病人而言，抗病毒藥劑之使用與否需謹慎考慮。當決定投藥後，應於症狀發生後儘快給予。於季節性流感之研究顯示，症狀開始後48小時內開始治療成效最佳，而且必須完成五天療程（共十劑），減少抗藥性病毒之發生。

俗話說：『是藥三分毒』。和所有其他藥物一樣，服用克流感也有一定的不良反應，常見的有噁心、嘔吐等症狀，在日本甚至有青少年發生自殘或譫妄等短暫性精神性反應的案例。因此除非醫師診斷確有必要，並不建議民眾自行購買抗病毒藥劑服用。

“To shot or not to shot”

流感預防 疫苗種類、特性、安全性

疫苗是防制流感最有效的方式。Burnet在1940年發現流感病毒可在雞胚蛋中生長後，使得科學家對於流感病毒的特性以及去活性疫苗的研究持續進行。終於在1950年代確認了去活化流感疫苗的保護力，使得流感成為另一個可以疫苗預防的傳染病。

在美墨傳出新型流感疫情的同時，我國即於4月30日召開「國內研製H1N1新型流感疫苗整合協調會議」會議，會中決議有關國內新型流感疫苗製備，以國光公司較具充裕之產能為主，而以國家衛生研究院產能為輔。目前所施打的之H1N1新型流感疫苗，即依世界衛生組織全球統一建議之病毒株A/California/7/2009(H1N1)v-like virus產製，其中包括我國國光生物科技股份有限公司及諾華公司兩個廠牌，但國光新型流感疫苗，因無嬰兒臨床試驗資料，僅適用於一歲以上。

H1N1新型流感疫苗係採肌肉注射，國小三年級(含)以下接種2劑，國小四年級(含)以上1劑；兩劑次接種應間隔一個月以上。六個月以上未滿三歲之幼兒，每次之

接種劑量為0.25ml，三歲以上之接種劑量為0.5ml。六個月以下幼兒，也因無臨床試驗資料，所以不適直接種。

H1N1新型流感疫苗與季節性流感疫苗相同，屬於不活化疫苗。接種後可能之副作用包括：注射部位肌肉疼痛、紅腫，少數人會出現發燒、倦怠的輕微反應，一般於接種後一到兩天內恢復。青少年偶發在接種後短時間內突然昏厥，應注意預防昏厥後跌倒或其他意外發生。

世界衛生組織助理總幹事福田敬二也於2009年11月5日表示，H1N1新型流感疫苗接種計畫已在二十多個國家展開，已完成接種數百萬劑疫苗，至今尚無接獲重大或罕見之疫苗接種後不良反應事件的通報。

至於快篩檢驗結果為A型陽性者，原則上可以考慮不必接種H1N1新型流感疫苗，但仍有10%機會不具抵抗力，接種H1N1新型流感疫苗也不會有安全問題。但若已經經疾病管制局或其病毒合約實驗室，以PCR檢驗確定感染H1N1新型流感病毒者，則可

不必接種接種H1N1新型流感疫苗。

由於全民對於H1N1新型流感均無抗體，故疫苗接種規劃以全民施打為原則，但因全球疫苗產能有限，故須排定優先順序，我國ACIP所建議之優先接種策略為採用類似航空器登機作業模式，即依既定接種順位時程之前一週公布接種地點。11/1先針對莫拉克風災安置場所住民約5,000人接種；11/2起針對第一線的醫護人員接種；11/9起再針對6個月以上至一歲以下嬰兒

接種；11/16至11/30期間則開放給第2(孕婦)、3(滿一歲至學齡前兒童)、4(重大傷病者)順位接種；12/1至放寒假前(2010年1/15)，完成國小、國中、高中(職)等學生族群之疫苗接種作業；之後依疫苗到貨情形，陸續開放至第11順位的對象接種，希望在農曆年前(2/14)能順利完成整體接種計畫，屆時全國就可保有較高的群體免疫(herd immunity)效果。

我家小花怎麼辦？ 動物也會感染H1N1新型流感病毒嗎？

2009年10月29日，臺東縣一養豬場畜主通報有160頭五週齡小豬出現咳嗽與下痢症狀，11月5日確認豬隻感染新型流感，農委會也針對附近一公里與三公里附近養豬場進行調查。農委會家畜衛生試驗所檢測結果發現，發病豬隻基因序列與人類的新興流感相似度達97.5%，與傳統的豬流感相似度只有90%至91%，所有資料顯示此為我國2009年由人傳染新興流感給豬之首例。

有關動物感染H1N1新型流感病毒的訊息，世界衛生組織於日內瓦時間11/5日發布第15號簡報，說明已有近十幾個國家（包含臺灣）發生的動物感染對象，包含豬、火雞及寵物貓等，其病毒基因與四月底在美墨發生的H1N1新型流感病毒相似，皆屬偶發獨立事件，目前對人類健康尚無特殊風險，但仍須持續密切監測與通報，做好養殖場之感染控制措施。

結語

過去的十年裡，全球的科學家與醫學家為了擔憂H5N1禽流感的大流行，進行了各式各樣的努力與準備。沒想到最後沒等到禽流感大流行，倒來了一隻由北美豬、北美禽、人類流感及歐亞豬流感病毒合作的新A型H1N1混種流感病毒。最近的研究指出，其基因組成與1918年西班牙流感病毒相似，因此約有一半左右75歲以上的長者體內有交叉保護性抗體存在，但較年輕的族群則完全不具抵抗力[參考文獻4]。這也就是今年新型流感大流行主要影響年輕族群，與季節流感主要影響老年人不一樣的主因。與1918年相較，今年的H1N1新型流感病毒的傳染力雖強，毒性卻較溫和；因為現在已有當年沒有的流感疫苗與抗病毒藥物，醫療照護水準亦有顯著提升，所以民眾不必因新型流感的大流行過度恐慌。

經過本文的介紹，我們知道流感防治的重點在於以下三部曲：(1)按規定時程施打新型流感疫苗。(2)有類流感症狀如發燒、頭痛、肌肉痛、疲倦、流鼻涕、喉嚨痛以及咳嗽時儘快就醫，並依醫囑服藥。(3)了解何謂『高危險族群』與『危險徵兆』如呼吸急促、呼吸困難、發紺、血痰、胸痛、意識改變，低血壓等，有危險徵兆時要馬上轉診至具有加護醫療照護能力之大型醫院接受治療，以降低個案死亡率。經過政府、醫界和全民的共同努力，相信大家都能平安度過這次的新型流感大流行。

參考文獻

1. 丁崑健 『1918年全球流行性感冒下的臺灣疫情』。認識H1N1及H5N1新型流感，p 117-141。國家衛生研究院出版，2009。
2. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. N Engl J Med 360:2605, 2009
3. Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-Test Sensitivity for Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. N Engl J Med 361:728, 2009
4. Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, Liu F, et al. Cross-Reactive Antibody Responses to the 2009 Pandemic H1N1 Influenza Virus. N Engl J Med 361:1945, 2009
5. 疾病管制局網站: [http:// WWW.CDC.GOV.TW](http://WWW.CDC.GOV.TW)