



# 新興傳染性疾病

## 新型流感 H1N1

◎長庚兒童醫學中心兒童感染科主治醫師 李文珍

◎長庚兒童醫學中心院長 林奏延 校閱

### 流行性感冒病毒

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 型流感病毒、B 型流感病毒、C 型流感病毒。流感病毒還根據血凝素和神經氨酸酶的抗原性分為不同的亞型。流感毒株的命名包含型別、宿主、分離地區、毒株序號、分離年份，流感病毒呈球形，直徑在 80 至 120 nm 之間。流感病毒結構自外而內可分為包膜、基質蛋白以及核心三部分。病毒的核心包含了單股負鏈 RNA，與核蛋白 (NP) 向結合，纏繞成核糖核蛋白體 (RNP)，還有 RNA 多聚酶。

A 型和 B 型流感病毒的 RNA 由 8 個節段組成，C 型流感病毒則比他們少一個節段，第 1、2、3 個節段編碼的是 RNA 多聚集酶，第 4 個節段負責編碼血凝素；第 5 個節段負責編碼核蛋白，第 6 個節段編碼的是神經氨酸酶；第 7 個節段編碼基質蛋白，第 8 個節段編碼的是一種能起到拼接 RNA 功能的非結構蛋白。包裹在基質蛋白之外的一層磷脂雙分子層膜，成熟的流感病毒從宿主細

胞出芽，將宿主的細胞膜包裹在自己身上之後脫離細胞，去感染下一個目標。包膜中含兩種非常重要的糖蛋白：血凝素和神經氨酸酶。這兩類蛋白突出病毒體外，長度約為 10 至 40 nm，一般一個流感病毒表面會分佈有 500 個血凝素刺突和 100 個神經氨酸酶刺突。

在 A 型流感病毒中血凝素和神經氨酸酶的抗原性會發生變化，這是區分病毒毒株亞型的依據。血凝素能與動物紅血球表面的受體相結合引起凝血，故而被稱作血凝素。血凝素蛋白水解後與宿主細胞膜上的唾液酸受體相結合。血凝素具有免疫原性，抗血凝素抗體可以中和流感病毒。當成熟的流感病毒經出芽的方式脫離宿主細胞時，需要由神經氨酸酶將唾液酸水解，切斷病毒與宿主細胞的最後聯繫。A 型流感具極強的變異性，每隔十幾年就會發生一個抗原性大變異，產生一個新的毒，或是因抗原胺基酸序列的點突變，發生抗原的小變異。

流感病毒感染將導致宿主細胞變性、壞死乃至脫落，造成粘膜充血、水腫和分泌物增加，從而產生鼻塞、流涕、咽喉疼痛、乾咳以及其它上呼吸道感染癥狀，當病毒蔓延至下呼吸道，則造成

支氣管炎或肺炎等病症。也容易造成的繼發性肺炎，這是流感致死的主要死因之一。

## 全球大流行的歷史

過去 100 年內，全球共經歷三次流行性感冒病毒所引發的大流行。第一次是發生在 1918-1919 年間，原本感染禽鳥的 A 型 H1N1 流行性感冒病毒，跳躍物種藩籬而感染人類。結果，藉著第一次世界大戰的軍隊移防，總共造成 5000 萬人死亡，其中，多為 20-40 歲的青壯族群。接下來則發生在 1957 年，來自禽鳥的 A 型流感 H2N2 病毒，將三段基因與人流感病毒交換後，重組成為新的 A 型流感 H2N2 病毒，造成稱為「亞洲流感」的全球大流行，200-400 萬人死亡，多數是兒童。最近一次大流行，則是禽鳥 H3 型流感病毒的兩段基因與人流感病毒交換，重組成 H3N2 病毒，造成 100-200 萬人死亡，影響的年齡群則老青少均有，但老年人的死亡率較高。

結論是，過去全球大流行的流感病毒，都與禽流感突變或基因重組後，造成人類缺乏有效中和抗體而導致重大疫情。

## 新型流感的介紹

與禽流感病毒的多樣性不同，感染豬的豬流感病毒，主要是 H1N1、H1N2、H3N2 亞型。早自 1918 年，學者便觀察到豬隻感染流感的現象。一直到 1930 年，第一隻豬流感病毒被分離出來，此後，豬流感便時時在畜牧業爆發豬隻染病，形成重大的經濟損失。

豬在人類流感大流行則扮演非常重要的角色。由於禽流感病毒對於禽類上皮細胞上的特殊受體有特別偏好，人類的呼吸道上皮細胞則缺乏此類的特殊受

體，所以造成禽流感病毒不易有效的感染人類。特別的是，豬的氣管上皮細胞，兼具有禽類與人類的特殊受體，也就是，禽流感與人流感病毒都可有效的感染豬隻。學者也曾從豬體內分離的豬流感病毒基因的序列分析發現，此病毒兼具禽流感、人流感及豬流感的病毒基因，也就是重組病毒。所以，豬被科學家稱為「mixing vessel」（混合器）。

美國愛荷華市立大學流行病學家 Myers KP 教授等於 2007 年於臨床感染症雜誌發表，分析全球曾發表於 1958 與 2005 年間豬流感的 50 名病例，其中有 13 名軍人，37 名百姓，造成 7 名病患死亡。軍人病患，都沒有接觸豬的病史；百姓病患則有 61% 曾有接觸豬，表示豬流感在以往便已經適應人體，且可能人傳人。美國每 1-2 年都有一名感染豬流感的人類病例，但 2005 年 12 月到 2009 年 1 月卻有 12 名個案，除其中一人外，其他人均有直接或接近豬隻的接觸史。最近在加州通報的兩名孩童身上分離出來的豬流感 H1N1 病毒，分析其基因序列發現是新的變種病毒：其 HA 基因與以前美國豬流感相似，但其 NA 與 M 基因則與歐亞系豬流感病毒基因接近，PA 及 PB2 基因來自禽流感，PB1 基因則來自人離流感病毒，是一種新的重組病毒。至於抗藥性方面，此病毒對 amantadine 或 rimantadine 兩種藥有抗藥性，但對 oseltamivir 或 zanamivir 兩種藥仍保留敏感性（仍有效）。這株在 2009 年 4 月以來造成全球數千人感染的 H1N1 新型流感，在豬群並未發生流行，確已經有效的人傳人，甚至於人傳豬，此現象與往年從人類身上分離出來的豬流感之偶爾傳染給人類的現象是不同的。

根據 2009 年 5 月美國中央疾病管制局（CDC）分析 642 名確診之 H1N1 新



型流感病患，60%病患年齡為 18 歲以下，九成以上之臨床症狀為發燒及咳嗽，三分之二的病患有喉嚨痛，與季節性流感稍為不同的是四分之一的病患表現如腹瀉或嘔吐之腸胃道症狀。需要住院的病患 36 名，其中大多數在胸部 X 光片有浸潤，也有部份是屬年齡小或有慢性病之高危險群。兩名死亡患者，一位是有許多慢性病的 22 個月大小孩，另外一位是 33 歲孕婦。由此可知，年齡小、慢性病、孕婦等易於導致重症的危險因子，與季節性流感的危險因子其實一樣。

2009 年 5 月，美國 CDC 也發表一篇研究在 MMWR 上，發現 60 歲以上的老年人有三成具有對 H1N1 新型流感的抗體，其他年輕族群則很少或缺乏。注射季節性人流感疫苗後之任何年齡群，則不會對 H1N1 新型流感產生有效保護之抗體。考慮 1918 及 1957 年兩次全球流感大流行是 H1 病毒相關，年長者可能還有免疫記憶，所以未來 H1N1 新型流感疫苗在年輕族群可能需要注射兩劑。

### 新型流感的治療與預防

自 2009 年 4 月開始襲捲全球的 H1N1 新型流感，起初雖然造成全球的恐慌及各國政府高規格的檢疫與隔離，但是陸續的臨床資料出爐，發現 H1N1 新型流感在人類引起的疾病與季節性人流感類似，大多數為上呼吸道感染，僅有少數發展成肺炎，尤其是孕婦、免疫力不全者、慢性疾病患者等高危險群，可能引起嚴重併發症，甚至於死亡。若比照季節性流感的治療模式，治療 H1N1 新型流感最好在發病 48 小時之內服用神經氨酶抑制劑（口服 oseltamivir 或吸入 zanamivir）。預防 H1N1 新型流感，首在養成良好的衛生習慣，有感冒症狀須要戴上遮蔽口鼻的口罩，平時便應勤洗

手；若是接觸新型流感病患後，可以使用神經氨酶抑制劑預防，但是缺點是預防的時間需要很長（最後一次接觸後 10 天，若已是社區流行，則需在整個流行季節都要服用）以及可能產生抗藥之病毒株。最佳的預防方法，便是製造預防 H1N1 新型流感的疫苗。日前國外剛發表新型流感 H1N1 的初步人體試驗結果，發現注射一劑後的十歲以上受試者的抗體產生狀況良好，副作用與季節性流感疫苗類似，都相當輕微。臺灣 CDC 自國外藥廠訂購 500 萬劑，加上國內國光疫苗廠製造的 1000 萬劑，預計將於 11 月開始施打。

### 結論

2009 年全球發生的 H1N1 新型流感，雖然不若 H5N1 禽流感的高致命力，但也提醒人類，新興傳染性疾病在今日之空中交通便利的時代，造成全球快速散播的快速與效率。為了國民的健康，具有智慧及遠見政府衛生政策領導者，主導疫病的防治與檢疫等重要政策，並且能與世界其他國家與組織合作，應當是防制新興傳染性疾病的最重要角色。人類應銘記在心的是：H1N1 新型流感是最近的一個全球性新興傳染性疾病，但是絕對不會是最後一個。☺

