

流感、流感疫苗 及流感抗病毒藥物

高雄榮總內科部
陳堉生醫師

陳堉生 醫師

學 歷：
1979-86 國立陽明醫學院 醫學系
2010-2012 高雄醫學大學醫務管理學研究所 碩士

經 歷：
1993-目前 高雄榮民總醫院感染科 主治醫師
1997-98 愛荷華大學病理部抗感染研究中心 研究員
2005.11-目前 國家衛生研究院臨床研究組 兼任助研究員
2015.08-目前 國立陽明大學醫學系 兼任副教授
2009.09-目前 行政院衛生福利部「傳染病防治醫療網」
高屏區指揮官
2013.08-目前 高雄榮民總醫院內科部 主任

專 長：
內科學、微生物學、感染症學、院內感染控制

演講大綱

- 流行性感胃介紹
- 新型流行性感胃介紹
- 抗流感藥物
- 流感疫苗
- 總結

流行性感胃：特性

- 每年得病人數大概佔人口的5-15%，全球死亡人數約為25-50萬人
- 發生於流行(Endemic)或大流行(Pandemic)
- 通常為 A 型流感
- 合併高死亡率
- 老人及高危險群的嚴重 B型流感

流行性感胃：攻擊率

- 病毒排出:症狀發生前1日至後10日 (尖峰為第3-4日)
- 小孩病毒排出會延長
- 經小飛沫粒子、人傳人
- 病毒適於乾燥與低溫

流感-流行病學 (美國)

- 在每次流行期
 - ✦ 平均侵襲率常在10±20%
 - ✦ 在學兒童及護理之家住民侵襲率約為 40±50%
- 在嚴重流行期(1980±81 及 1989±90)
 - ✦ 導致額外200,000人因肺炎及流感而住院
 - ✦ 額外醫療支出：美金100億(1995幣值)
- 死亡
 - ✦ 西班牙流感，1918.09 – 1919.04：約500,000人
 - ✦ 亞洲流感，1957.09 – 1958.03：69,800人
 - ✦ 香港流感，1968.09 – 1969.03：33,800人
 - ✦ 大流行期間，1972 – 1992：426,000人

流行性感胃：主要併發症

- 中耳炎
- 原發性流感病毒肺炎
- 次發性細菌肺炎(尤其
S. pneumoniae, *H. influenzae*, *S. aureus*)
- 雷氏症侯群

Table 1 Influenza-attributable cases leading to outpatient visits, hospitalizations, and mortality in non-high-risk patients in the USA: population-based estimates by age group^a

Final health outcome	Cases by age group		
	18–49 years	50–64 years	65+ years
Ill but not medically attended ^b	5,191,816	1,375,732	520,756
Outpatients only	2,374,753	644,607	988,035
Hospitalized patients	31,836	39,711	67,070
Deaths	684	2,660	17,754

Data from Molinari et al. [2]

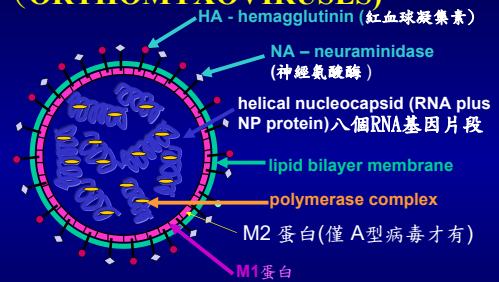
Klepser ME. Drugs. 2014; 74(13): 1467–1479

流行性感胃(Flu)

- 急性呼吸道疾病
 - 流行性感胃病毒感染
 - 影響上及(或)下呼吸道,伴有全身性症狀:
 - 發燒、頭痛、肌肉酸痛、無力、疲倦、喉嚨痛以及咳嗽等,通常在2~7天內會康復。
 - 約10%感染者有噁心、嘔吐以及腹瀉等腸胃道症狀伴隨呼吸道症狀。
 - 可在發病前24小時開始病毒排出,並於發病後48小時內達高峰。
 - 每年季節性流行
- 流感(Flu)不等於感冒(cold)
 - 腺病毒(Adenovirus) 1-7, 14, 21型
 - 呼吸道融合病毒(Respiratory syncytial virus)
 - 鼻病毒(Rhinovirus): 至少101種血清型
 - 冠狀病毒(Corona virus): 約13種
 - 副流行性感胃病毒(Parainfluenza virus): PIV 1-4(含A, B亞型)
 - ...

Influenza

正黏液病毒科 (ORTHOMYXOVIRUSES)



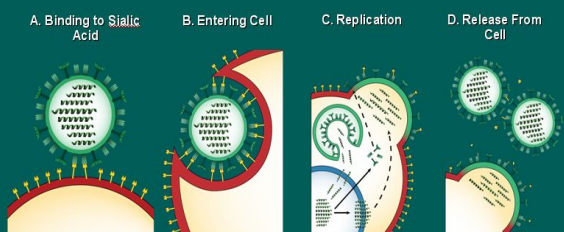
A, B, C 型: NP, M1 蛋白 (nucleocapsid + matrix protein)

亞型: HA or NA protein

A 型流感病毒: RNA 片段及蛋白質

RNA 片段	蛋白質	功能/活性
1	PB2	Cap-binding, endonuclease
2	PB1	RNA polymerase
3	PA	Proteolysis
4	HA	Attachment to sialic acid, fusion
5	NP	Structural protein
6	NA	Sialidase, release of virus
7	M1, M2	Structural protein, ion channel
8	NS1, 2	RNA transport, splicing, translate

Pathology of Influenza Infection



流感病毒:分類 & 命名

- 依病毒核糖蛋白的抗原特性分為A、B、C型

	A型	B型	C型
被分離頻率	+++	++	+
疾病嚴重度	+++	++	+
非人類亞型	Yes	?	No

型/起源宿主/菌株編碼/分離年代:

B/Seal/Netherlands/1/99 **A/Texas/36/91**

A型流行性感冒病毒 (H_xN_y)

紅血球凝集素 & 神經氨酸酶 亞型

	人	豬	鳥	馬		人	豬	鳥	馬
H1	+	+	+		N1	+	+	+	
H2	+		+		N2	+	+	+	
H3	+	+	+	+	N3			+	
H4			+		N4			+	
H5	+		+		N5			+	
H6			+		N6			+	
H7	+		+	+	N7			+	+
H8			+		N8			+	+
H9	+		+		N9			+	
H10			+						
H11			+						
H12			+						
H13			+						
H14			+						
H15			+						
H16			+						

H5: HK in 1997

H7: NL in 2003

H9: HK in 1999

流感病毒抗原多變性

- 突變及基因重組二種方式來產生新型病毒，而主要的變異大都發生在HA與NA，

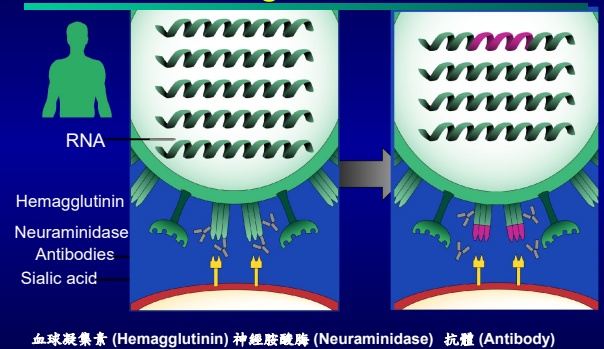
✦抗原的漂變 (Antigenic Drift)

- 病毒基因每年所累積的點突變 (point mutation)

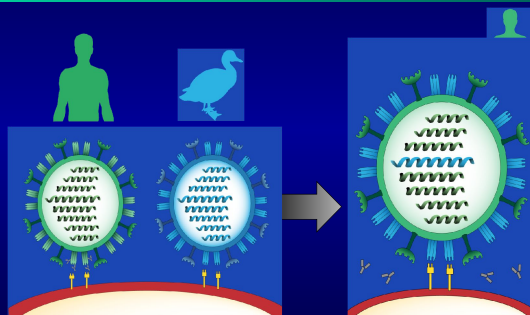
✦抗原性轉變 (Antigenic Shift)

- 涉及基因段的互換，例如當不同來源的病毒株同時感染同一宿主時，病毒於複製過程就可能產生基因段互換及重新排列組合 (reassortment)

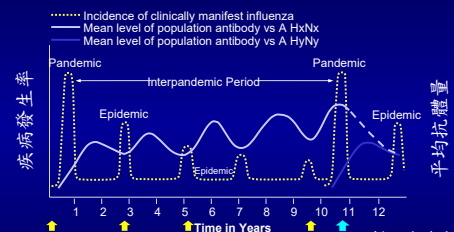
抗原的漂變 Antigenic Drift



抗原性轉變 Antigenic Shift



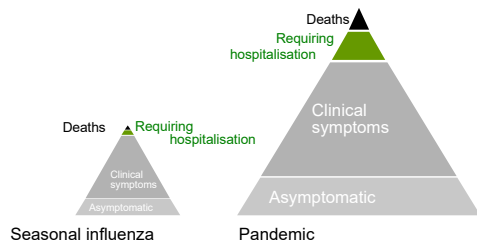
流感區域性流行及全面性流行的發生 Occurrence of Influenza Pandemics and Epidemics



第一次發生 A/HxNx病毒感染
HxNx 可能會在任一時間點發生小變異，區域性的流行也有可能
會根據此種變異發生
新一次發生 A/HyNy病毒感染

Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. 2000:1829. Modified from Kilbourne ED. Influenza. 1987:274, with permission.

Seasonal influenza compared to pandemic — proportions of types of cases



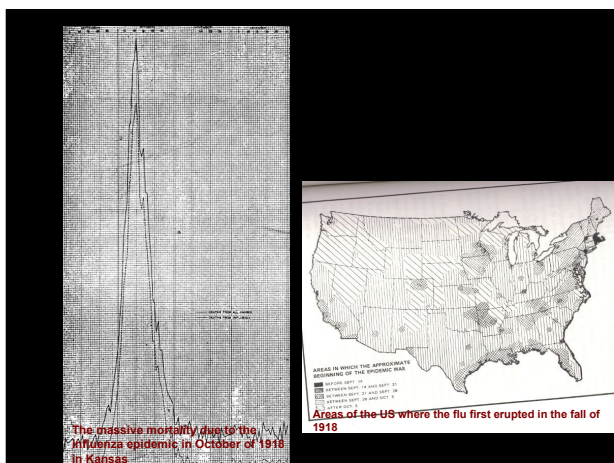
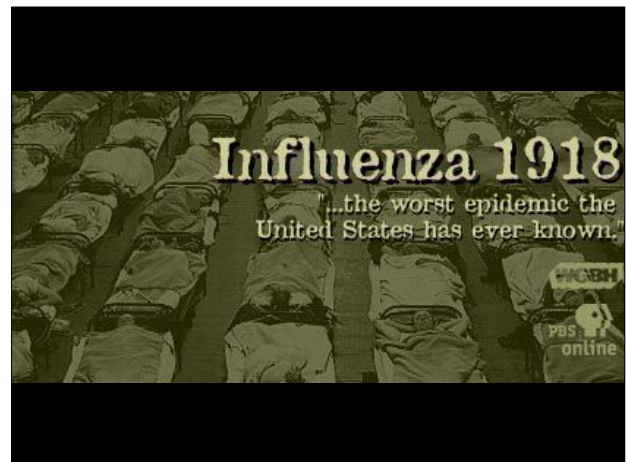
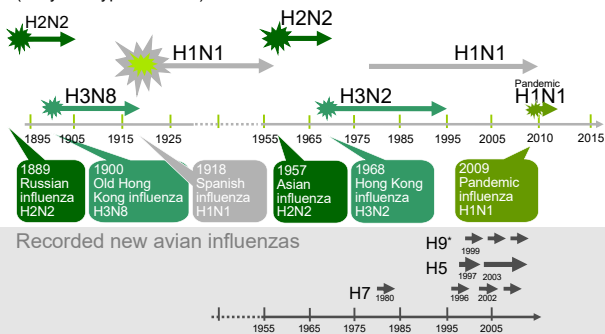
Estimated Influenza Disease Burden, by Season United States, 2010-11 through 2017-18 Influenza Seasons

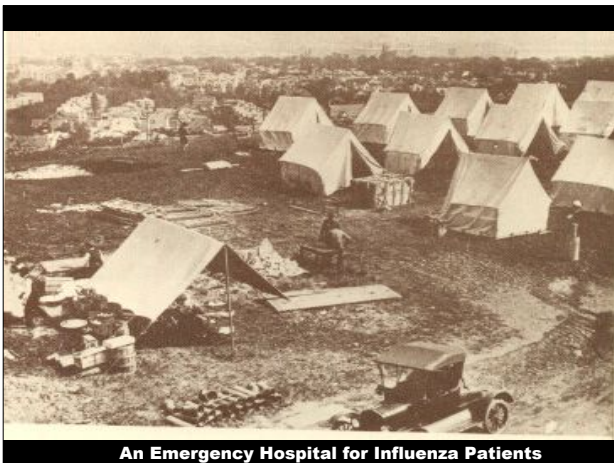
Season	Symptomatic Illnesses		Medical Visits		Hospitalizations		Deaths	
	Estimate	95% Cr I	Estimate	95% Cr I	Estimate	95% Cr I	Estimate	95% Cr I
2010-2011	21,000,000	(20,000,000 – 25,000,000)	10,000,000	(9,300,000 – 12,000,000)	290,000	(270,000 – 350,000)	37,000	(32,000 – 51,000)
2011-2012	9,300,000	(8,700,000 – 12,000,000)	4,300,000	(4,000,000 – 5,600,000)	140,000	(130,000 – 190,000)	12,000	(11,000 – 23,000)
2012-2013	34,000,000	(32,000,000 – 38,000,000)	16,000,000	(15,000,000 – 18,000,000)	570,000	(530,000 – 680,000)	43,000	(37,000 – 57,000)
2013-2014	30,000,000	(28,000,000 – 33,000,000)	13,000,000	(12,000,000 – 15,000,000)	350,000	(320,000 – 390,000)	38,000	(33,000 – 50,000)
2014-2015	30,000,000	(29,000,000 – 33,000,000)	14,000,000	(13,000,000 – 16,000,000)	590,000	(540,000 – 680,000)	51,000	(44,000 – 64,000)
2015-2016 *	25,000,000	(24,000,000 – 28,000,000)	12,000,000	(11,000,000 – 13,000,000)	310,000	(290,000 – 340,000)	25,000	(21,000 – 31,000)
2016-2017 *	30,000,000	(28,000,000 – 32,000,000)	14,000,000	(13,000,000 – 16,000,000)	580,000	(520,000 – 660,000)	51,000	(44,000 – 64,000)
2017-2018 *	49,000,000	(46,000,000 – 53,000,000)	23,000,000	(21,000,000 – 25,000,000)	960,000	(870,000 – 1,100,000)	79,000	(69,000 – 99,000)

* Estimates from the 2015-2016, 2016-2017, and 2017-2018 seasons are preliminary and may change as data are finalized.
<https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html>

Pandemics of influenza

Recorded human pandemic influenza (early sub-types inferred)





“亞洲流感” A(H2N2): 1957 - 58



全球1百萬人死亡，
美國7萬人死亡

©2001 Trish Perl. All Rights Reserved.
JHEI Healthcare Epidemiology and Infection Control.

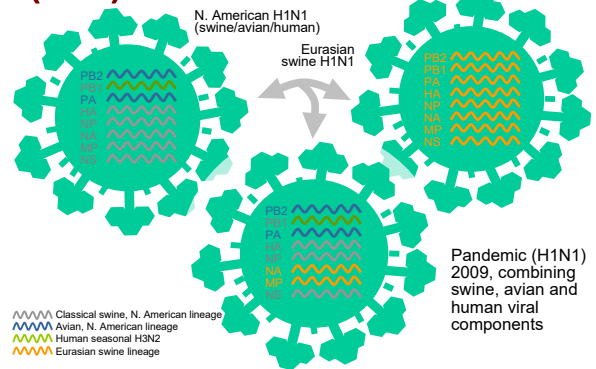
“香港流感” A(H3N2): 1968 -69



全球1百萬人死亡，
美國3萬4千人死亡

©2001 Trish Perl. All Rights Reserved.
JHEI Healthcare Epidemiology and Infection Control.

Genetic origins of the pandemic (H1N1) 2009 virus: viral reassortment



演講大綱

- 流行性感冒介紹
- 新型流行性感冒介紹
- 抗流感藥物
- 流感疫苗
- 總結

新型流行性感冒(Novel Influenza)

- 流感病毒基因容易突變，並存在於多重物種宿主
 - ✦ 經檢驗結果確認為A型流感病毒，且亞型為H1、H3以外之病毒
 - ✦ 或雖為H1、H3亞型，但現行流行性感冒疫苗未能提供足夠保護力者。

何以關切禽流感？

- 日益增多的
 - 國家/區域受禽流感影響
 - 人感染禽流感病例
- 人與禽間流感病毒的交流
- 具基因重組的高危險
 - 出現大流行的菌株
 - 大多數民眾缺乏免疫力

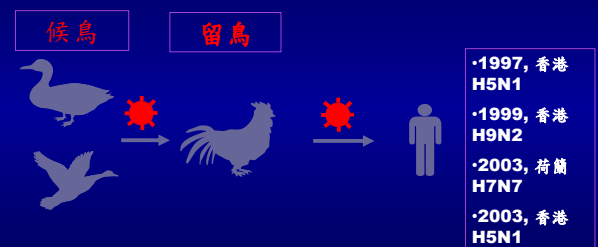


All rights reserved to Capua & Martinelli
一公克的病毒可以殺死一百萬隻雞



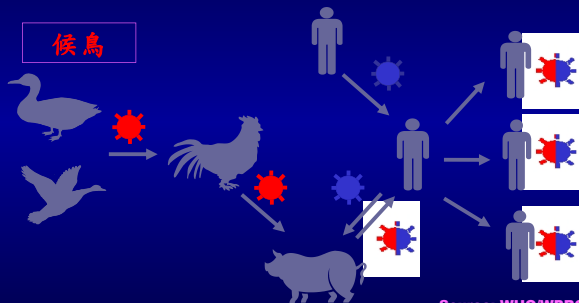
A color atlas and test on avian influenza. Capua & F. Martinelli, 2001

由鳥傳人



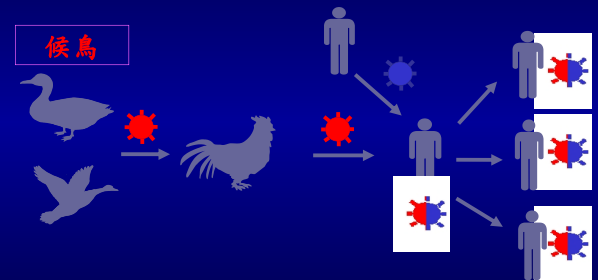
Source: WHO/WPRO

基因重組 (在豬身)



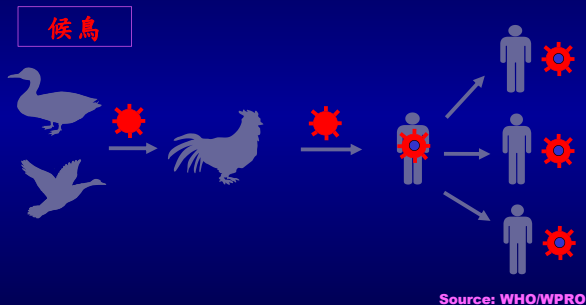
Source: WHO/WPRO

基因重組 (在人體)



Source: WHO/WPRO

基因突變 (在人體)



低病原性 vs. 高病原性禽流感

- 具區分重要性
- 低病原性: 輕症 或 不產生疾病 (非少見)
- 高病原性: 重症, 少見
- 低病原性禽流感會因其它併發症(桿菌性肺炎)造成高致死率
- 偶而, 低病原性禽流感會變成高病原性禽流感
 - ✦ 只發生在H5及H7
 - ✦ H基因序列改變的結果

低病原性 vs. 高病原性禽流感

- 低病原性禽流感轉變成高病原性禽流感, 曾發生於
 - ✦ Pennsylvania, 1983
 - ✦ Mexico, 1995
 - ✦ Italy, 2001
 - ✦ Pakistan
- 世界許多國家發生的許多未證實/未檢驗事件應注意H5及H7型(有由低病原性禽流感轉變成高病原性禽流感的可能)

高病原性禽流感的臨床表現

- 在眾多鳥類造成疾病-尤其雞及火雞
- 呼吸道疾病: 噴嚏、流淚、鼻竇炎等
- 高死亡率
- 神經性疾病
- 猝死
- 蛋殼顏色改變
- 產出無殼蛋

高病原性禽流感病灶外觀

- 面、冠、腳發紺
- 小腿皮下出血
- 眼眶或面水腫
- 冠、腳水泡
- 鼻竇炎或鼻水

禽流感病毒如何散播?

- 野鳥體內的禽流感病毒是經由水進行糞口傳染; 禽流感最初傳給哺乳類, 如豬和馬, 也可能是因為水受到糞便的污染。
- 使用為處理的鳥屍或排泄物來餵豬: 1982年美國賓州爆發H5N2流行, 病毒及分離自住在雞棚下的豬隻。農場內應避免同時養豬和家禽, 以避免流感病毒在不同物種之間傳播。

禽流感的傳播

- 可存在受感染鳥或禽數月
- 多種傳播方式
- 易經由污染的衣服、鞋、設備、籠子等傳播

高病原性禽流感控制

- 避免禽流感帶原者(水禽、境外寵物)的暴露
- 區域性監測
- 住陽性區實施檢疫區及官方通報系統
- 撲殺受感染地區或危險禽畜

高病原性禽流感控制-預防注射

- 有效抑制疾病, 降低病毒排出
- 可輔助檢疫及撲殺措施
- 特殊限制不能使用H5及H7
- 疫苗效力決定於H抗原(無交錯保護)

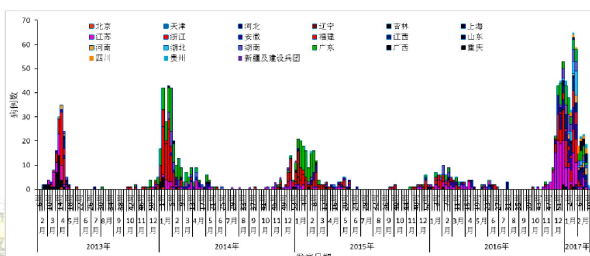
低病原性禽流感控制

- 未定論
- 愈來愈多H5及H7低病原性禽流感的撲殺措施

Human Infection with A(H7N9) Virus in Mainland China

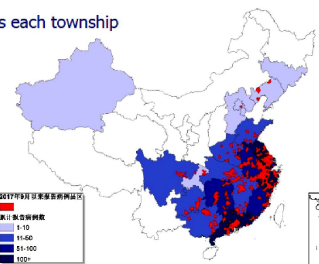
[As of Mar. 11, 2017]

- Altogether 1 282 cases of human infection with A(H7N9) virus has been reported in Mainland China



Geographic Distribution in mainland China

- Twenty-one provinces had H7N9 cases since 2013, mainly in the southeast part of China
 - 17 provinces in the fifth wave
- Highly sporadic
 - On average, 1.2 cases each township
- In the 5th epidemic
 - 17 provinces
 - 118 cities
 - 303 counties
 - 455 township



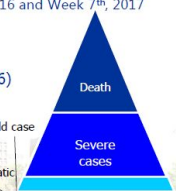


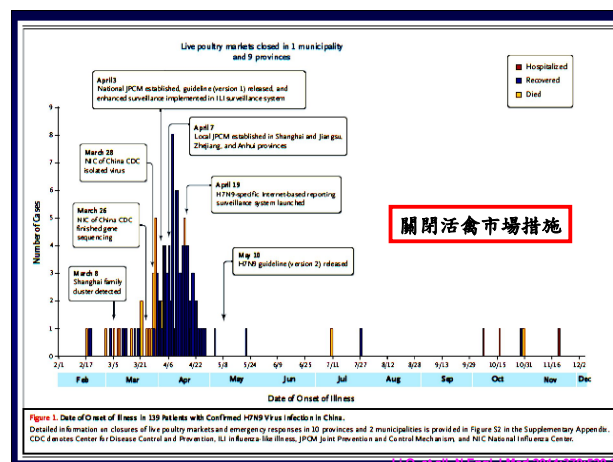
Clinical Features and Severity

- High fever, cough, shortness of breath and rapidly progress severe pneumonia
 - Pneumonia(91%), respiratory failure(71%), ARDS(67%)
- 90% were severe cases, 75% were admitted to ICU
- Overall case fatality rate is around 40% **死亡率：約40%**
- Very few mild cases from ILI surveillance
 - 0.001% (3/209877) from ILI between October 2016 and Week 7th, 2017
- Serological research 2013-2014
 - No infection in general population (0/1408)
 - Very low among poultry worker (0.11%, 2/1866)

90% 有活禽暴露史

Sero-epidemiologic study of influenza A(H7N9) infection among exposed populations, China 2013-2014.[J]. Influenza & Other Respiratory Viruses, 2016





禽流感 A H5N1

- 自2003年，共三波人感染禽流感，含印尼、越南、泰國、柬埔寨。死亡率約51%。
- 大陸南部20%家禽在冬季曾感染
- 有多種基因型流傳，近來以Z型H5N1為主
 - 高致病力：老虎、豹、家貓、老鼠、猴子、雪貂。
 - 在環境中可持續>6天。
 - 對amantadine 及 rimantadine 抗藥。
 - 1997年，以不有效方式造成人傳人感染(流行病學及血清學證據)。
 - 在泰國個案，無一發生於市區，(中央屠宰場已存續>30年)
 - 1997年，香港群突發病患大都有家禽接觸史。

禽流感 A H5N1 臨床表現

- 主訴：高燒或持續發燒
- 原發臨床症候群
 - CAP
 - ILI
 - URI：結膜炎(H7N7常見)、急性鼻炎、急性咽喉炎
- 急性腸胃炎：腹瀉、嘔吐、腹痛
- 急性腦炎合併意識障礙及痙攣
- CAP患者常快速演進成 ARDS 及 MODS

Table 1. Impact of avian influenza on humans and poultry in the Hong Kong Special Administrative Region*

Year	H5N1		No. of poultry affected or destroyed	H9N2	
	No. of documented human cases	No. of deaths		No. of documented human cases	No. of deaths
1997	18	6	1.544 million	-	-
1999	-	-	-	2	0
2001	-	-	1.372 million	-	-
2002	-	-	0.919 million	-	-
2003	2 (imported)	1	-	1	0
Total	20	7	3.835 million	3	0

* Data accessed from Department of Health, Hong Kong Special Administrative Region

荷蘭H7N7禽流感

- 截至2003年四月十五日
- 85例，人感染H7N7禽流感
- 79例，有結膜炎；其中6例併有ILI(發燒、咳嗽、肌肉痛)
- 1例祇有ILI(但無結膜炎)及2例祇具輕微症狀(無法歸類ILI或結膜炎)
- 一57歲獸醫感染，併發成人呼吸窘迫症候群死亡
- 報告有人傳人可能；兩位禽養場工人感染傳播至三個家庭，三家庭成員都有結膜炎，一位併有ILI

禽流感

- 鳥禽每年發生禽流感將是常態
- 人感染禽流感只局限於特定區域
- 目前無人傳人之明顯支持證據
- 預防人禽流感病毒的基因重組及發展成人傳人之流感病毒是當前要務

感冒或流感？

症狀	感冒	流感
發燒	少	高燒(38.9-40°C)3-4天
頭痛	少	明顯
全身痠痛	輕微	常常；嚴重
倦怠，虛弱	相當輕	持續2-3週
虛脫	無	早期且顯著
鼻塞	常見	偶而
打噴嚏	常常	偶而
喉嚨痛	常見	偶而
胸部不適	輕至中度	常見，可變嚴重
咳嗽	乾咳	
併發症	鼻竇鬱血或耳痛	氣管炎，肺炎，可能致命
預防	無	疫苗，抗病毒藥物
治療	症狀緩解	抗病毒藥物

症狀/徵候

- 流感
 - ✱ 厲害的全身性症狀：
 - 發燒(平均3天，可至8天)
 - 寒顫
 - 肌肉酸痛、關節痛
 - 乾咳
 - 鼻塞
 - 喉嚨痛
 - 頭痛
 - 倦怠
 - 食慾不振
 - 眼睛發紅
 - 聲音沙啞
 - ✱ 有些流感病毒能夠感染腸胃，引起腹痛和腹瀉。
 - ✱ B型容易導致小腿肌肉炎。
 - ✱ 持續時間：一至數週
- 禽流感
 - ✱ 發病初期，與一般流感類似
 - 發燒，可高至41°C
 - 乾咳
 - 頭痛
 - 喉嚨痛
 - 鼻塞
 - 倦怠
 - 肌肉酸痛
 - 結膜炎
 - ✱ 小孩比成人多腸胃道病變，如嘔吐、腹瀉、噁心、稀水樣便
 - ✱ 較一般流感容易影響肝功能
 - ✱ 較易引致淋巴細胞減少
 - ✱ 通常二至七日內會自然痊癒
 - ✱ 年齡較大、治療遲患者
 - 會迅速發展成進行性肺炎、急性呼吸窘迫症候群、肺出血、肺膿腫、全血細胞減少、腎衰竭、敗血症休克及Reye綜合征等多種併發症而死亡

禽流感、流感與SARS 臨床症狀區別表

	禽流感	流感	SARS
症狀	頭痛、發高燒、咳嗽、流鼻水、喉嚨痛、肌肉關節痛、嘔吐、食慾不振、腹瀉等，與流感極為相似，難以辨別	發高燒、全身痠痛、咳嗽、流鼻水、喉嚨痛	發高燒≥38°C、乾咳、呼吸急促或呼吸困難，可能伴隨症狀：包括頭痛肌肉痠痛、食慾不振、倦怠、意識紊亂、皮疹及腹瀉。胸部 X 光檢查可發現肺部病變
潛伏期	5-7 天	約 1-3 天，發病前、後均有傳染力	3-10 天，無症狀顯示潛伏期會傳染他人
傳染途徑	接觸禽鳥糞便、糞便乾掉後隨灰塵揚起被人吸入	飛沫傳染	與病人密切接觸，吸入或黏膜接觸病人的飛沫或體液而感染。
預防	避免接觸禽鳥，洗手	打流感疫苗	一般人發燒戴平面口罩、勤洗手、量體溫、少探病
治療	抗流感病毒藥物，如克流感	抗流感病毒藥物，如克流感	支持療法、干擾素、抗病毒藥物、抗生素等
致病病毒	HSN1、H7N2	H1、H2、H3、N1、N2	SARS 冠狀病毒

流行病學指標

TOCC

- Travelling history to endemic areas (至流行地區旅遊)
- Occupation (職業)
 - ✱ 禽畜業者
 - ✱ 實驗室工作人員：H5N1病毒檢體處理或培養
 - ✱ 醫療工作人員：疑似或證實H5N1感染
- Contact (接觸)：禽畜、病或死鳥、疑似或證實H5N1感染
- Clustering of Infection (群聚感染)

⇒ 隔離、檢驗、早期經驗治療

「新型流行性感冒」採檢條件

■ 採檢條件有以下二類：

✱ 一、需同時符合下述臨床症狀及流行病學相關條件

✱ 臨床症狀：(以下三者之一)

- 符合類流感病例定義* 或
- X光片顯示肺炎者 或
- 結膜炎症狀

*類流感病例定義(同時符合下列三項條件)：
a. 突然發病，有發燒(早溫≥38°C)及呼吸道症狀；
b. 具有肌肉酸痛、頭痛、極度倦怠感
其中一證症狀者
c. 需排除單純性流鼻涕、扁桃腺炎與支氣管炎

✱ 流行病學相關：發病前十天內具以下任一項暴露經驗者

- 國內：
 - » 與禽畜或其排泄物有接觸者 或
 - » 「新型流行性感冒」人類疑似病例之接觸者 或
- 國外：
 - » 曾赴半年內有動物病例發生場之國家(或地區)之禽畜相關場所者 或
 - » 曾赴半年內有人類病例之國家(或地區) 或
 - 實際從事「家畜流行性感冒病毒」或「新型流行性感冒病毒」實驗者

✱ 二、不明原因快速惡化之肺炎病患

演講大綱

- 流行性感冒介紹
- 新型流行性感冒介紹
- 抗流感藥物
- 流感疫苗
- 總結

抗流感藥物功用

- 治療流感(A & B)
- 預防季節性流感
- 暴露後預防
- 群聚感染控制

抗流感抗病毒藥 ~ M2 蛋白質抑制劑

藥名	金剛烷 (Amantadine)	甲基金剛烷 (Rimantadine)
作用機轉 (Mechanism)	干擾A型流感病毒複製 對B型流感病毒無效	干擾A型流感病毒複製 對B型流感病毒無效
效力 (Efficacy)	48 內投藥可降低病情嚴重度及縮短病程	48 內投藥可降低病情嚴重度及縮短病程
適應症 (Indications)	兒童及成人	成人

Physicians' Desk Reference, 54th ed. 2000:1040,1079-1080.

M2 蛋白質抑制劑的使用限制

- 只對A型流感有效，因B型流感病毒沒有M2 protein。
- 副作用發生頻率高，包括中樞神經副作用(CNS side effect)，焦慮，無法集中)及腸胃道副作用等¹。
- 快速產生抗藥性的比率也高，大約有1/3的服藥病人會產生抗藥性，且大約在服藥後2~3天便會產生抗藥性¹⁻³。

1. CDC MMWR April 20, 2001
2. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35:1741-7
3. Arch Intern Med 1995; 155:533-7

選擇性神經胺酸酶抑制劑 Selective Neuraminidase Inhibitors

	Tamiflu™ (oseltamivir)	Relenza® (zanamivir)
適應症	1歲以上兒童,青少年 及成人的流感治療 及成人的流感預防	7歲以上兒童,青少年 及成人的流感治療
抗病毒能力	A及B 型流感病毒	A及B 型流感病毒
投藥方式	口服膠囊	吸入式裝置

抗病毒藥物適用對象

- 治療患有或照顧高危人群的流感病人
- 治療高危人群的流感
- 治療任何患有<48小時流感的人，希望減少流感症狀的持續時間和嚴重程度

抗流感病毒藥物使用時機

- 感染流感病毒，大多數人可自行痊癒；流感併發症病人之治療除了支持療法，必要時可給予抗病毒藥物治療。
- 出現流感危險徵兆（包括呼吸急促、呼吸困難、發紺、血痰、胸痛、意識改變、低血壓），或流感併發症高風險病人出現類流感症狀，應考慮給予抗流感病毒治療。
- 當決定給予抗病毒藥物治療，就應儘快給予，不需等到檢驗確診才給藥。
- 症狀開始後 48 小時內開始治療，療效最佳。然而有些研究顯示對住院病人症狀超過 48 小時才投予 oseltamivir 仍有縮短住院天數或減低死亡率的助益

台灣肺炎診療指引 2018

比較抗病毒藥物 治療和預防流感的差異

Medscape							
Drug	Indication*	Dosage in individuals aged ≥12 years	Effectiveness	Side effects (%)	Precautions in patients with complications		
					Pulmonary	Renal	Hepatic
Oseltamivir	Treatment	75 mg twice daily	Influenza A and B	5–10	No	Yes	No
	Prevention	75 mg daily					
Zanamivir	Treatment	10 mg twice daily	Influenza A and B	<1	Yes	No	No
	Prevention	10 mg twice daily					
Amantadine ¹	Treatment	100 mg twice daily ³	Influenza A	0–70	No	Yes	Yes
	Prevention	100 mg twice daily ³					
Rimantadine ²	Treatment	100 mg twice daily ³	Influenza A	0–2	No	Yes	Yes
	Prevention	100 mg twice daily ³					

*Duration of therapy: 5 days for treatment, 7 days in post-exposure prevention.
†Not approved in the USA.
‡100 mg per day in the elderly.

Source: Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res © 2009 Expert Reviews Ltd

*Duration of therapy: 5 days for treatment, 7 days in post-exposure prevention.
²Not approved in the USA.
³100 mg per day in the elderly.

Source: Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res © 2009 Expert Reviews Ltd

台灣肺炎診療指引 2018

抗病毒治療

- 發病後 2 天內用藥
- 減少流感的持續時間和併發症
 - ✦ Zanamivir & oseltamivir 可縮短持續時間 2.5 天
 - ✦ 接受 Zanamivir 治療，病人可在 3 天內恢復正常活動
 - ✦ Amantadine & rimantadine 可縮短持續時間 1-2 天
 - ✦ Oseltamivir 核准使用於 ≥1 歲，Zanamivir 核准使用於 ≥7 歲

台灣肺炎診療指引 2018

流感肺炎的治療

表 2.7.3.1. 流感肺炎建議用藥、劑量與療程*

治療情境	首選	另選
藥物名稱	Oseltamivir ^b (1C)	Peramivir ^c (2D)
建議劑量	75mg PO BID ^d	600mg IV QD ^f
建議療程 ^e	5 天	5 天

台灣肺炎診療指引 2018

Oseltamivir (Tamiflu)

- 可用於成人和兒童（包含足月新生兒），為孕婦及哺乳中婦女之首選藥物，生物可用性及體內分佈佳。
- 雖然研究顯示 oseltamivir 可以縮短流感病程，但對減少流感病人併發重症之有效性尚存爭議。一些觀察性研究顯示可減少重症病人之死亡率，但缺乏大型或隨機分派研究來證明可改善重症病人之預後

台灣肺炎診療指引 2018

Peramivir (Rapiacta)

- 診斷為流感重症，因消化道出血等原因致無法服用 oseltamivir 者。
- 可作為懷疑或確定受 oseltamivir 抗藥性流感病毒株感染之病人治療之替代藥物。惟須注意曾有 oseltamivir 抗藥病毒株對 peramivir 感受性亦降低之報告。
- 一般患者建議劑量為 300mg，流感肺炎患者使用以 600mg 為宜。
- 需住院之重度流感病人的有效性尚未確立

台灣肺炎診療指引 2018

公費流感抗病毒藥劑使用對象一覽表

公費藥劑使用對象，倘非本國籍人士，除通報流感併發重症及新型A型流感等法定傳染病人外，應有居留證【18歲(含)以下孩童其父母需一方為本國籍或持有居留證】，經醫師診察研判符合下列1至8項使用條件者，無須進行快篩，即可視病患狀況與依藥劑仿單說明及其專業判斷，開立適當之公費藥劑（口服或吸入劑型皆可），並依藥劑效期先後順序給予病患使用。

一、「流感併發重症」通報病例(屬第四類法定傳染病或通報於法定傳染病通報系統) 註：選填此項者需填寫法律編號
二、「新型A型流感」通報病例(屬第五類法定傳染病或通報於法定傳染病通報系統) 註：選填此項者需填寫法律編號
三、孕婦、產婦、產後及時用藥者(須有國民健康署核發孕婦健康卡之婦女)
四、未滿5歲及65歲以上之類流感患者
五、確診或疑似嚴重流感重症住院(含急診待床)之病患 註：嚴重或疑似重症者指需住院治療的病患，並不包括門診病人，依此條件使用公費藥劑者僅限有「住院紀錄」
六、具重大傷病、免疫功能不全(含使用免疫抑制劑者)或流感為高風險慢性疾病之類流感患者 註： 1.重大傷病：IC卡註記為重大傷病或持有重大傷病證明卡者。 2.流感為高風險慢性疾病的ICD CODE為B30、Z21、D85-84、D86、D89、E08-13、E66、E85、G09、G20、G30-32、G35-37、G40、G45-46、G65、G70、G72、I00-02、I05-09、I11-13、I20-22、I24-25、I27-28、I34-37、I42-43、I44-45、I47-49、I50-51、I60-62、I63、I67-69、I70、I72、I73-74、I77、I79、I40-45、I47、I60-70、I82、I84、I96、I98、I99、K70-72、K73-76、B18-19、M05-06、M30-31、M33-34、M35、M64.1、N00-01、N03、N05、N04、N18-19、N26-27、Q89.01、Z90.81。
七、肥胖之類流感患者(BMI≥30)
八、有普通之類流感患者，且家人/同事/同班同學有類流感發病者 適用日期：107年12月1日至108年3月31日

下列9至11項用藥條件，需通報衛生局進行疫情調查，並經本署各區管轄中心防疫醫師或傳染病防治醫療網區正/副指揮官或其授權人員同意後始可用藥。

九、類流感警覺量各區管轄中心防疫醫師認可之類流感群聚事件 註：選填此項者需填寫群聚編號
十、「新型A型流感」極可能確定病例之密切接觸者(接觸者名時經傳染病防治醫療網區正/副指揮官或其授權人員研判需給藥者) 註：選填此項者需填寫所接觸之個案的法律編號
十一、動物流感發生場所撲殺清場工作人員(接觸者名時經傳染病防治醫療網區正/副指揮官或其授權人員研判需給藥者) 註：選填此項者需填寫禽畜場名稱或編號

Study	Country	Perspective	Population	Therapy	Incremental cost-effectiveness ratio	Ref
Post-exposure prevention						
Sander et al. (2000)	UK	Healthcare payer	<13 years	Oseltamivir	GB£400-29,888 per QALY	(8)
Ridgough et al. (2005)	UK	Healthcare payer	Patients in long-term centers	Oseltamivir Amantadine	Cost savings Cost savings	(8)
Pech (2007)	UK	National Health Service	Children	Oseltamivir Amantadine Zanamivir	GB£5000-7950 per QALY Dominated Dominated	(8)
Tappenden et al. (2008)	UK	National Health Service	At-risk <12 years	Oseltamivir Amantadine Zanamivir	GB£1995 per QALY Dominated Dominated	(8)
			Healthy <12 years	Oseltamivir Amantadine Zanamivir	GB£36,748 per QALY Dominated Dominated	
			Healthy children	Zanamivir Oseltamivir Amantadine	GB£8223-71,648 per QALY GB£7865-101,706 per QALY Dominated	
			At-risk elderly	Oseltamivir Amantadine	Dominated	
Seasonal prevention						
Southam and West (2002)	UK, France, Germany	Healthcare payer	Elderly	Oseltamivir	€197,919 per QALY	(5)
Turner et al. (2003)	UK	National Health Service	Healthy adults High-risk adults Children Elderly	Amantadine Oseltamivir Zanamivir	GB£27,920-908,210 per QALY GB£4,841-1,691,000 per QALY GB£8,482-2,188,000 per QALY	(8)
Ridgough (2007)	UK	National Health Service	Children	Oseltamivir Amantadine Zanamivir	GB£46,552-118,560 per QALY GB£37,380 Dominated	(8)
			At-risk <12 years	Oseltamivir Amantadine Zanamivir	GB£15,275 per QALY GB£525 per QALY Dominated	
			Healthy <12 years	Oseltamivir Amantadine Zanamivir	GB£14,852 per QALY GB£79,040 per QALY Dominated	
			Healthy children	Zanamivir Oseltamivir Amantadine	GB£16,330-186,651 per QALY Dominated Dominated	
Tappenden et al. (2008)	UK	National Health Service	Healthy children At-risk children Healthy adults At-risk elderly	Oseltamivir Amantadine	GB£485 per case avoided GB£88,193 per case avoided	(8)
Domichail et al. (2000)	UK	Healthcare payer	Military	Amantadine Oseltamivir	GB£2458 per case avoided GB£88,193 per case avoided	(8)

Source: Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res 2009; Expert Reviews 18

Study	Country	Perspective	Population	Drug	Incremental cost-effectiveness ratio	Ref
Macgregor et al. (2000)	Australia	Healthcare payer	High-risk patients	Zanamivir	Aus\$1,115 per QALY	(14)
Armstrong et al. (2000)	USA	HMO patients	HMO	Zanamivir	Aus\$14.2 per day of symptoms avoided	(15)
Goffin et al. (2000)	UK	Healthcare payer	High-risk patients	Oseltamivir	US\$16 per day of symptoms avoided	(16)
Hopman et al. (2001)	Canada	Societal	Healthy adults	Oseltamivir	GB£1900 per QALY	(17)
Reidy et al. (2001)	Canada	Societal	Healthy adults	Zanamivir	CA\$176,000-165,000 per QALY	(18)
Hawking and Khan (2001)	USA	Societal	Healthy adults	Oseltamivir	US\$27,000 per QALY	(19)
Smith and Roberts (2002)	UK	Healthcare payer	High-risk patients	Amantadine Zanamivir	US\$116 per QALY US\$1.1 per day of symptoms avoided	(16)
Lee et al. (2002)	USA	Societal	Healthy adults	Oseltamivir	US\$185 per QALY	(16)
				Zanamivir	US\$199 per day of symptoms avoided	
Coffman and West (2002)	UK, France, Germany	Healthcare payer	Elderly	Amantadine	US\$252 per day of symptoms avoided	(17)
				Oseltamivir	US\$252 per day of symptoms avoided	
Ridgough et al. (2002)	UK	National Health Service	Healthy adults	Amantadine Zanamivir	US\$1,020-10,286 per QALY US\$1,020-10,286 per QALY	(16)
Ridgough et al. (2002)	UK	National Health Service	Healthy adults	Oseltamivir	US\$1,020-10,286 per QALY	(16)

在高風險和老年患者中，
抗流感藥物的成本效益高於健康成人

Study	Country	Perspective	Population	Drug	Incremental cost-effectiveness ratio	Ref
Ridgough (2007)	UK	National Health Service	Children	Oseltamivir	GB£1,111 per QALY	(8)
			At-risk <12 years	Zanamivir	GB£1,509 per QALY	
			Healthy <12 years	Amantadine	GB£18,015 per QALY	
			Healthy children	Oseltamivir	GB£12,202 per QALY	
Tappenden et al. (2008)	UK	National Health Service	At-risk children	Zanamivir	GB£1,509 per QALY	(8)
			Healthy adults	Amantadine	GB£18,015 per QALY	
			At-risk elderly	Oseltamivir	GB£12,202 per QALY	
			Healthy elderly	Amantadine	GB£18,015 per QALY	
Sander et al. (2000)	UK	Healthcare payer	Healthy adults	Oseltamivir	GB£1,111 per QALY	(8)

Source: Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res 2009; Expert Reviews 18

演講大綱

- 流行性感胃介紹
- 新型流行性感胃介紹
- 抗流感藥物
- 流感疫苗
- 總結

非活化流感疫苗

- 非活化疫苗：雞胚培養
 - ✳每年改變疫苗成份：2A型+B型
- 保護效果：
 - ✳保護效力：40-90%
 - ✳保護效力6月到一年，每年必須接種一劑
- 副作用
 - ✳注射部位腫痛：1/4 – 1/2 (?)
 - ✳發燒：1-2%
 - ✳過敏(蛋黃)

活性減毒流感疫苗

- 鼻腔用噴劑或滴劑接種
- 免疫反應：局部而比較持久
- 製造：將野生株病毒的HA與NA基因，與含有其他六個經過冷適應 (cold adaptation) 的減毒病毒基因做基因重組
- 蘇俄於1977年開始使用這種疫苗
- 保護效益：等於或稍高於非活化疫苗
- 副作用：喉嚨痛、流鼻水等上呼吸道症狀，發生率0-12%

流感疫苗建議接種對象- CDC Taiwan

- 年滿6個月至18歲者，尤其未滿5歲幼兒為高危險群；
- 50歲以上成人；
- 具有慢性肺病（含氣喘）、心血管疾病、腎臟、肝臟、神經、血液或代謝疾病者（含糖尿病）；
- 免疫功能不全者；
- 任何孕期之懷孕婦女；
- 居住於安養、養護等長期照護機構之受照顧者；
- 肥胖者（身體質量指數body-mass index ≥ 35 ）；
- 醫療照護者；
- 與 <5 歲幼兒、 ≥ 50 歲成人或其他流感高危險族群同住或其照顧者，尤其6個月以下嬰兒之接觸者。

107年度公費流感疫苗實施對象- CDC Taiwan

- 校園以外對象
 - ✦ 滿6個月以上至國小入學前幼兒。
 - ✦ 50歲以上成人。
 - ✦ 具有潛在疾病者[包括高風險慢性病人(含BMI ≥ 30)、罕見疾病患者及重大傷病患者]。
 - ✦ 孕婦及6個月內嬰兒之父母。
 - ✦ 幼兒園托育人員及托育機構專業人員。
 - ✦ 安養、養護、長期照顧等機構對象。
 - ✦ 醫事及衛生防疫相關人員。
 - ✦ 禽畜業及動物防疫相關人員。
- 校園
 - ✦ 國小、國中、高中、高職、五專一至三年級學生(含進修部學生與境外臺校，但不含補校)、少年矯正學校及輔育院學生，以及屬「中途學校-在園教育」性質之兒童及少年安置(教養)機構學生。

三價改四價 健康多保障



**好消息！好消息！
政府公費流感疫苗
大升級！**



衛生福利部疾病管制署
TAIWAN CDC

1 / 3

廣告

三價改四價 防護更全面

	三價	四價
疫苗株	2A1B 2種A型 1種B型	2A2B 2種A型 2種B型

公費疫苗大升級！
流感防護更有力！



衛生福利部疾病管制署
TAIWAN CDC

2 / 3

廣告

三價改四價 保護力更佳

- 國際趨勢：世衛組織有建議
歐美日澳都跟進！
- C P 值高：專家支持效益佳
政府讓您用更好！
- 要您健康：理由千千萬萬條
要您健康最重要！

公費疫苗大升級！
流感防護更有力！



衛生福利部疾病管制署
TAIWAN CDC

3 / 3

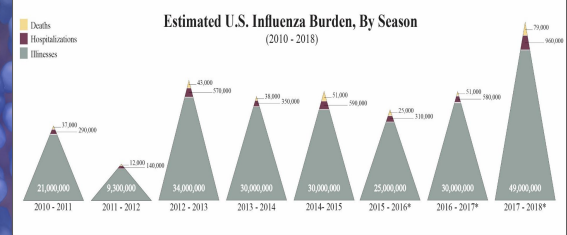
廣告

流感疫苗的限制

流感疫苗注射仍是流感預防的第一線選擇,但是:

- 免疫反應須兩週左右才會產生,且不會持續永久
- 每年需重新注射 (B cell)
- 大部份國家無法負擔全民注射
- 產生的免疫效力大小取決於
 - ✦ 須對預計流行的病毒株有正確預測
 - ✦ 年齡, 健康情況, 及病人的免疫能力

Estimated Influenza Disease Burden, by Season United States, 2010-11 through 2017-18 Influenza Seasons



美國的流感疾病負擔有很大差異,取決於許多因素:包括流行病毒的特徵,季節時間,疫苗防治的程度以及接種疫苗的人數

26

演講大綱

- 流行性感冒介紹
- 新型流行性感冒介紹
- 抗流感藥物
- 流感疫苗
- 總結

隨時保護自己

- 時時警覺
- 預防注射
- 咳嗽禮節
 - ✦ 戴口罩
 - ✦ 時常洗手
- 標準防護措施+接觸及飛沫防護措施
- 注意危險症兆

感染控制：臨床警覺

- 發燒或類流感症候群患者應詳問
 - ✦ 旅遊史(越南、泰國、印尼、柬埔寨、大陸)
 - ✦ 暴露史(禽畜養殖者、實驗室工作者)
- 疑似禽流感者
 - ✦ 檢驗
 - ✦ 治療
 - ✦ 隔離
- 隨時採用：標準防護措施+接觸及飛沫防護措施

感謝聆聽 !!!