

出國報告（出國類別：開會）

參加 2013 年第八屆流感防治大會
(Options for the Control of Influenza
VIII)

服務機關：衛生福利部疾病管制署

姓名職稱：劉宇倫 醫師

派赴國家：南非

出國期間：2013 年 9 月 3 日至 2013 年 9 月 11 日

報告日期：2013 年 11 月 11 日

摘 要

流感防治年會（Options for the Control of Influenza）為全世界流感領域中最重要
的國際會議，第八屆會議，於 2013 年 9 月 5 日到 10 日在南非開普敦國際會議中
心舉行，內容涵蓋流感防治及基礎研究的最新進展的研究報告，本次會議重心特
別放在 2013 年 3 月中國出現的 H7N9 禽流感疫情相關研究，及 2009 年 H1N1 流
感大流行疫情的檢討，並有諸多流感新治療方式及疫苗研發的研發進度分享。
本報告摘錄會議重要演講，內容包含流感病毒學、致病機轉、流行病學、免疫學、
人畜介面研究、功能獲得實驗利弊、流感診斷、臨床、最新治療進展、疫苗研發
進度、公共衛生政策等多方面新知。
建議流感研究領域、監測、防治政策相關同仁能持續參加未來年會，並於會議中
分享台灣流感防治經驗及相關研發成果。

目 次

一、目的	4
二、過程	5
三、心得	41
四、建議	42

一、目的

本會議為國際流感及呼吸道病毒學會(ISIRV)每三至四年舉辦有關流感防治之全世界最大型流感國際研討會，會議內容涵蓋流感防治及基礎研究的最新進展。與會人員來自病毒學、獸醫學、人類醫學、公共衛生等專業領域。本次大會的議程亦邀請流感流行病學研究之大師級學者 Dr. Cowling 等人演講 H7N9 相關議題。

參加本會議目的在學習最新 H7N9 流感防治策略及流感大流行準備、最新流感疫苗、抗病毒藥劑研發資訊及與各國流感防治的官員、學者進行交流，以將最新資訊用於 H7N9 防治策略修訂參考。

台灣歷經 2009 年 H1N1 流感大流行、2010-2011 及 2011-2012 嚴重季節性流感疫情，已深知流感流行對人民健康、社經穩定及國家安全之威脅，此外，從過去的經驗得知，流感疫情需整合各項防治措施及加強媒體大眾溝通，才能迅速有效控制疫情。

因應中國 3 月底宣布之 H7N9 疫情，台灣於 4 月 3 日成立 H7N9 流感中央流行疫情指揮中心，並於 4 月 26 日確認我國首例境外移入 H7N9 流感個案。依據世界衛生組織對中國 H7N9 流感疫情風險評估，從中國已知幾起家庭群聚，不排除 H7N9 具有有限度人傳人能力，也因 H7N9 在禽類不易造成疾病，更增加防治及風險評估之難度，世衛提醒各國仍須警戒，加強疾病監測與整備、應變計畫。

第八屆流感防治大會有多名具有 H7N9 疫情處理、流病分析學者分享相關防治經驗，也有多國及多領域流感防治學者及官員參加，希望能帶回最新資訊以供台灣 H7N9 防治業務及政策制定之參採，並增加國際專家聯絡管道。

二、過程

行程表

日期	工作日誌	地點	行程內容
2013/09/03	啟程	桃園→香港	路程：香港、約翰尼斯堡 轉機
2013/09/04		香港→約翰尼斯堡	抵達
		約翰尼斯堡→開普敦	
2013/09/04	報到	開普敦	赴開普敦國際會議中心辦理報到
2013/09/05	開會	開普敦	參加第八屆流感防治大會 會議
2013/09/09			
2013/09/10	返程	開普敦→約翰尼斯堡	路程：香港、約翰尼斯堡 轉機：
2013/09/11		約翰尼斯堡→香港	
		香港→桃園	
2013/09/11	抵達	桃園	抵達

會議議程

Options VIII Programme			
	Wed. 04 Sept	Thu. 05 Sept	Fri. 06 Sept
08.00	Registration 08.00-18.00		
09.00-09.40		Opening Ceremony <i>Welcome from Congress and isirv Chairs</i> <i>Wecome: The Honorable Aaron Motsoaledi Minister of Health-South Africa Cape Town, South Africa</i> <i>Opening Presentation: Robert Webster, St Jude's Children Research Hospital, Memphis, Tennessee, USA</i>	Cross-Cutting Keynote: The Interaction between influenza and lung co-pathogens <i>Keith Klugman, Department of Global Health at the Rollins School of Public Health at Emory University, Atlanta, Georgia, USA</i>
09.40-11.00		Morning plenary session 1—Virology vRNP structure and how does the polymerase work <i>Speaker: Yoshihiro Kawaoka, University of Wisconsin, School of Veterinary Medicine, Madison, USA</i> PA-x and PB1-N40 <i>Paul Digard, The Roslin Institute, University of Edinburgh, Scotland</i> Importins and their role in host restriction of avian influenza viruses <i>Gülsah Gabriel, Heinrich-Pette-Institute, Leibniz Institute for Experimental Virology, Hamburg, Germany</i>	Morning plenary session 2—Epidemiology Maternal Influenza Immunization <i>Saad Omer, Emory University, Schools of Public Health and Medicine, Atlanta, Georgia, USA</i> Epidemiology of influenza in Africa <i>Cheryl Cohen, NICD, Cape Town, South Africa</i> Challenges to estimating influenza mortality/severity <i>Anthony Mounts, Global Influenza Programme, Health Security & Environment Cluster, World Health Organization, Geneva, Switzerland</i>
11.00-11.30		Morning networking and refreshment	Morning networking and refreshment
11.30-13.00		Mid-day plenary session 1—Pathogenesis Lung injury / ARDS <i>Malik Peiris, University of Hong Kong, Hong Kong, SAR, China</i> Overview of pathogenesis and transmission of swine influenza <i>Juergen Richt, Kansas State University, College of Veterinary Medicine, Manhattan, Kansas, USA</i> Experimental studies of influenza virus transmission in humans <i>Speaker: Jonathan Van Tam, Health Protection & Influenza Research Group, Epidemiology and Public Health, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom</i>	Mid-day plenary session 2—mmunology Mx Restriction of influenza viruses <i>Otto Haller, University Hospital Freiburg, Freiburg, Germany</i> T cells in the respiratory tract <i>Thomas Braciale, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA</i> B cells and influenza <i>Paul G. Thomas, Department of Immunology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, USA</i>
13.00-14.00		Lunch - on own	13.00-15.00
14.00-15.30		Concurrent afternoon workshops 1A: News and Views from the H7N9 Outbreak <i>State of the Art Presentation: H7N9</i> 1B: Epidemiology I 1C: Policy and Risk Communication	Lunch - Satellite Symposium Four Questions about Influenza Immunization, Sponsored by Sanofi Pasteur 15.00-16.30
15.30-16.00		Afternoon networking and refreshment Concurrent evening workshops 2A: Virology and Viral Receptors 2B: Epidemiology II 2C: Models informing Public Health and Pandemic Mitigation	Concurrent afternoon workshops 3A: Evolution, Systems Biology & Genomics 3B: Antiviral Drugs and Resistance 3C: Disease Burden and Health Economics 16.30 – 17.00 Afternoon networking and refreshment 17.00 – 18.30
16.00-17.30			
17.30-19.30		Welcome reception <i>(Options VIII exhibition hall 2)</i>	Concurrent evening workshops 4A – Innate and Adaptive Immunity 4B – Vaccines I 4C – Transmission and Infection Control 18.30-21.00 Poster Reception <i>Walkabout session #1</i> <i>(Options VIII exhibition hall 2)</i>

Options VIII Programme			
	Sat. 07 Sept	Sun. 08 Sept	Mon. 09 Sept
08.00	Feature Cornerstone Session: Animal-Human Interface Mammalian adaptation of influenza viruses: what we know and what we don't <i>Terrence Tumpey, Immunology and Pathogenesis Branch, Influenza Division, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA</i> Ecology, evolution, and human health risks from emerging swine influenza viruses <i>Richard Webby, Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, USA</i> Risk assessing animal viruses for pandemic threat <i>Nancy Cox, WHO Collaborating Center for Surveillance Epidemiology and Control of Influenza, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Coordinating Center for Infectious Disease, Influenza Division, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA</i> Human H5N1 and H7N9 Disease or Human Disease with Avian Viruses (H5, H7, H9, even H6) <i>Peter Horby, Oxford University Clinical Research Unit, - Wellcome Trust Major Overseas Programme, Hanoi, Vietnam; Singapore Infectious Diseases Initiative, Singapore</i> The pros and cons of GOF studies <ul style="list-style-type: none"> Yoshihiro Kawaoka Charles Russell Adolfo Garcia-Sastre Michael Osterholm Marc Lipsitch Jessica Bloom 	Cross-Cutting Keynote: Universal epitopes, their application to vaccines and therapy and importance in influenza epidemiology <i>Speaker: Peter Palese, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, USA</i>	Cross-Cutting Keynote: Host genetics of human influenza <i>Paul Kellam, Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, Cambridge, United Kingdom</i>
09.00-09.40		Morning plenary session 3—Diagnostics Real-time PCR <i>Stephen Lindstrom, National Center for Immunization for Respiratory Diseases, CDC, Atlanta, Georgia, USA</i> Influenza whole genome analysis and its role in diagnostics, patient care and public health <i>Monica Galiano, Health Protection Agency, London, United Kingdom</i> Clinical relevance of influenza viral load measurement <i>Nelson Lee, Stanley Ho Center for Emerging Infectious Diseases, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, SAR, China</i>	Morning plenary session 4—Therapeutic Interventions Overview of existing therapies/clinical experience with neuraminidase inhibitors <i>Michael Ison, Northwestern University, Evanston, Illinois, USA</i> Overview of the role of immunomodulation, cellular factors and proteases <i>Béatrice Riteau, Faculté de Médecine de Laennec, Unité VirPathFrance Lyon, France</i> Polymerase inhibitors <i>Martin Schwemmler, University Hospital Freiburg, Freiburg, Germany</i>
09.40-11.00			
11.00-11.30		Morning networking and refreshment	Morning networking and refreshment
11.30-13.00	Scholarship awards ceremony 12.00-13.00 isiv annual general meeting (AGM)	Mid-day plenary session 3—Clinical Brave and ISARIC: New Paradigms for responding to global respiratory threats <i>Nahoko Shindo, World Health Organization, Geneva, Switzerland</i> Influenza and pregnancy <i>Shigenori Saito, Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Science for Research, University of Toyama, Toyama Prefecture, Japan</i> The many faces of influenza <i>Fred Hayden, University of Virginia, School of Medicine, Charlottesville, Virginia, USA</i>	Mid-day plenary session 4—Vaccines Overview of vaccine effectiveness issues and controversies <i>Alain Moren, EpiConcept, Paris France</i> Next generation of influenza vaccines <i>Rick Bright, HHS/OS/ASPR BARDA, Washington, District of Columbia, USA</i> Clinical aspects in the development and licensing of the Russian-based live attenuated influenza vaccines for pandemic influenza preparedness in developing countries <i>Larisa Rudenko, Institute of Experimental Medicine of the NorthWest Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, St Petersburg, Russia</i>
13.00-14.00		Lunch - on own	Lunch - on own
14.00-15.30		Concurrent afternoon workshops 5A: Animal-Human Interface 5B: Vaccines II 5C: Diagnostics	Concurrent afternoon workshops 7A: Late Breaking Abstracts 7B: Surveillance II 7C: Novel Therapeutics
15.30-16.00		Afternoon networking and refreshment	Afternoon networking and refreshment
16.00-17.30		Concurrent evening workshops 6A: Animal Influenza and Models 6B: Surveillance I 6C: Clinical Management Poster Reception <i>Walkabout session #2 (Options VIII exhibition hall 2)</i>	Closing plenary session Public Health Usefulness of modeling for decision making on influenza <i>Guy Walker Department of Health, London, United Kingdom</i> Non-pharmaceutical interventions-effectiveness and consequences <i>Benjamin Cowling, University of Hong Kong, Hong Kong, SAR, China</i> Update on global vaccine policy <i>Marie-Paule Kiény, World Health Organization, Geneva, Switzerland</i>
17.30-19.30			

研討會演講重點摘錄

本次大會在南非開普敦國際會議中心舉辦，主要議程共五天，主辦單位為國際流感及呼吸道病毒學會(International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases, ISIRV)，主席為英國公共衛生局(Public Health England)的 Dr. John Watson ，曾經到訪本署。

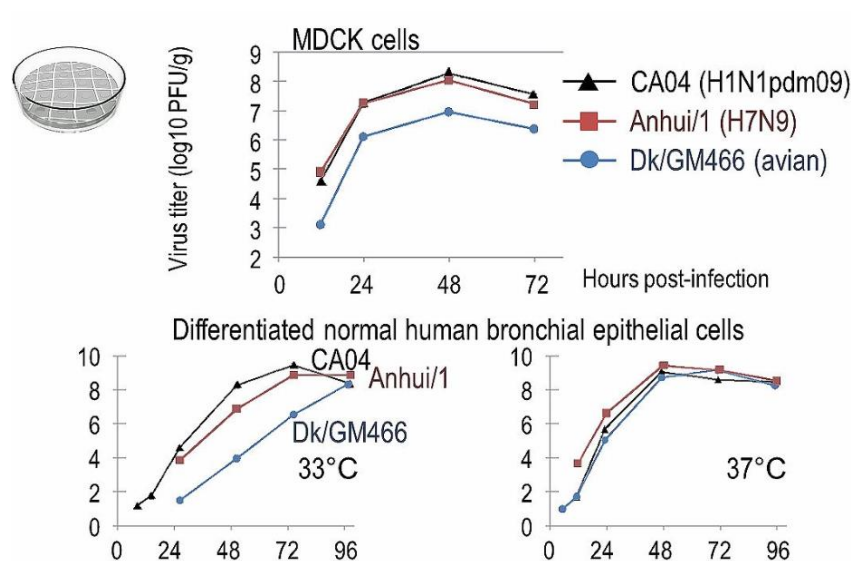
開場的講者是 St. Jude Children’s Research Hospital 的 Dr. Robert G. Webster ，講題為「追蹤流感大流行流感病毒, My search for pandemic influenza」，講述一生研究大流行流感病毒的經驗。大流行流感病毒的起源是來自於多次的基因漂變

(antigenic drift)。流感病毒的結構及生化特性，在 1957 年亞洲 H2N2 大流行結束後的初期，並不是那麼清楚，他從那時開始對流感病毒產生興趣，包括到海邊時，研究死亡水鳥以找出流感病毒的保毒宿主，在當時，已發現野生水鳥為大部分物種 A 型流感的天然宿主，病毒主要在腸道增殖，流感病毒在天然宿主身上一一直在演化，此外，歐亞和美洲的流感病毒屬於不同支系。除了 H5 及 H7 會變成高病原性的病毒，其他 H 次分型為低病原性，當病毒傳到新的物種後，可能造成快速演化。2009 的 H1N1 病毒的所有基因片斷都是禽原性的，病毒分別來自美洲的人、豬、禽源流感病毒及歐洲的禽、豬源流感病毒重組而成，最後選在墨西哥出現並造成世界大流行。H5N1 流毒病毒是源自鵝、水鴨、鵪鶉流感病毒重組成，在世界已造成 637 人感染，378 人死亡，H7N9 流感病毒是源自鴨、野鳥、燕雀的流感病毒重組而成，已造成 134 人感染，44 人死亡，H9N2 流感病毒在歐亞的家禽流行，偶爾傳到人及豬的身上，而從燕雀身上的 H9N2，已取得親近人類受體的能力，也具備高度重組可能，提供了高病原性 H5N1 及低原性禽流感所需要的 6 段骨幹基因，病毒禽流感對公共衛生是相當重要的，防治需同時由動物、人類及環境三分面整合起來。他在 1970 年代，即認為不同物種身上的流感病毒會進行重組，產生的大流行病毒，只是當時的研究構想被拒絕了，此外，當時研

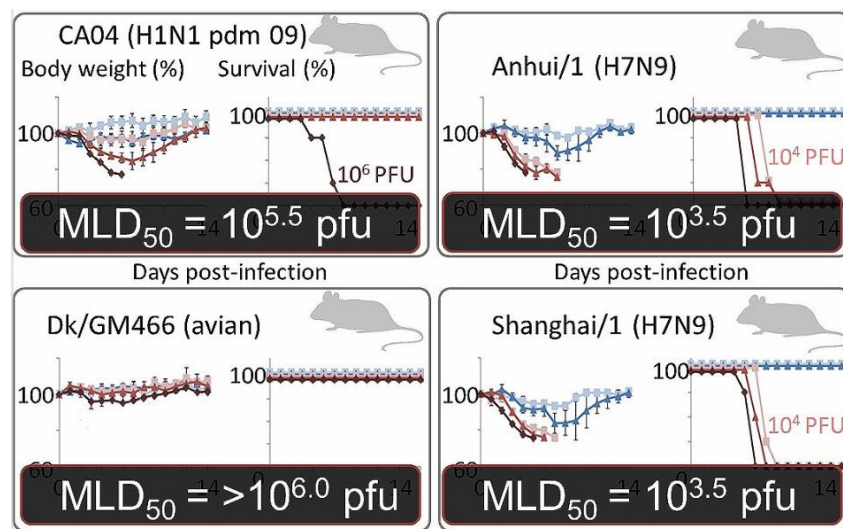
究室的助理，因為沒有好的防護，也生病了。目前世界可能造成大流行的流感病毒，包含 H9N2、H5N1、H7N9、H3N2v、H7N3 及 H2N2，Dr. Webster 認為，流感防治的挑戰包括：是否能用基因分析進行預測、對 H7N9 及 H5N1 可能造成的大流行是否準備好了、廣效性流感疫苗（universal vaccine）研發成功後是否是零風險、能否減少流感病毒基因重組的風險。

流感病毒學

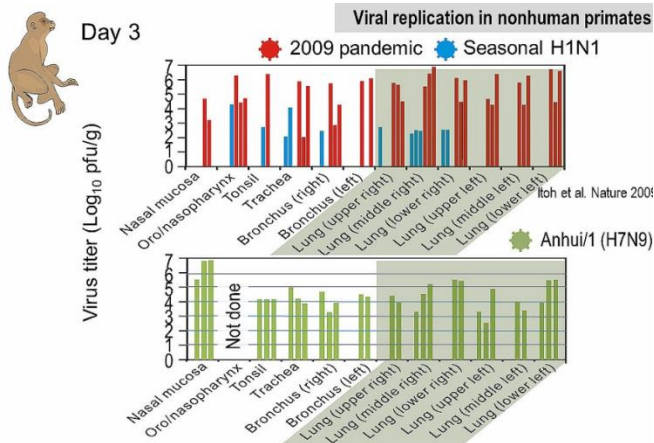
威斯康新大學的 Dr. Yoshihiro Kawaoka 為 2012 年製作出重組後可容易於雪貂中傳播的 H5N1 禽流感兩個團隊之一的研究員，他分享了有關 H7N9 流感病毒的流行病學及病毒學特徵。2013 年 3 月 31 日最先於由中國確認三名人類感染 H7N9 病例，最早發病的個案是 2013 年 2 月 19 日於上海發病，隨後於 4 月 4 日，亦由活禽市場偵測到 H7N9 病毒，截至 2013 年 8 月 12 日，共計 135 人感染，44 人死亡。女性佔 30%，男性佔 67%，H7N9 人類感染病例和 H5N1 人類感染病例相比，H5N1 感染族群以青壯年為主（眾數在 20-29 歲），而 H7N9 感染則以中老年人最多（眾數為 60-69 歲），病例主要集中於上海、江蘇、安徽及浙江。在電子顯微鏡下，可以很清楚的看到 H7N9 病毒在人體組織侵犯的情形。流感病毒的複製，在 MDCK(Madin-Darby canine kidney)細胞培養下，H7N9 安徽株比 H1N1pdm09 病毒株的複製能力僅差一些，但比對照組的 Dk/GM466 禽流感病毒強許多，在 37°C（模擬在正常人支氣管上皮細胞的溫度）時，三種病毒的複製能力差不多，但是在 33°C（模擬正常人鼻腔溫度），H7N9 病毒比 H1N1pdm09 差一些，但是比 Dk/GM466 病毒好上許多。



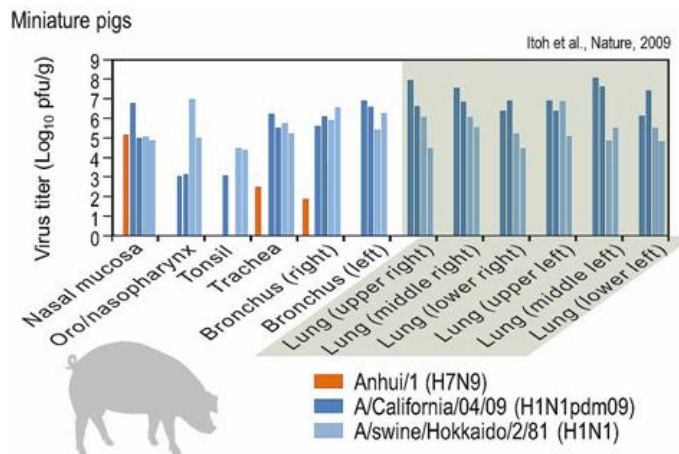
在老鼠實驗，H7N9 安徽株及上海株的半致死劑量（MLD₅₀）相當，均低於 H1N1pdm09 及 Dk/GM466 禽流感病毒，H7N9 的致病性和致死率都較一般季節性流感為高。



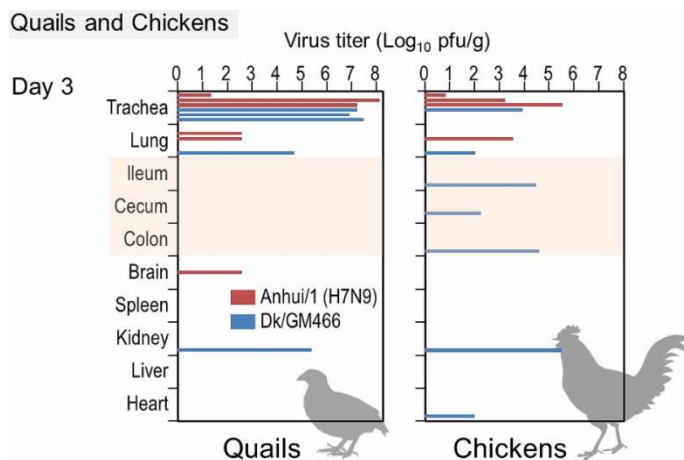
在非人類的靈長類動物實驗，H7N9 安徽株在上、下呼吸道都能有好的複製能力，在鼻腔的複製能力比其他呼吸道部位更佳，H1N1pdm09 在上下呼吸道也都有更好的複製能力，而一般的季節性 H1N1 流感，在下呼吸道的複製能力就比不上 H7N9 及 H1N1pdm09 病毒。



在迷你豬的實驗，H7N9 主要在迷你豬的鼻腔、氣管及支氣管複製，但是 H1N1pdm09 及 Hokkaido/2/81 H1N1 豬流感可在上、下呼吸道大量複製。



在鵪鶉及雞的實驗，H7N9 安徽株與 Dk/GM466 禽流感病毒相比，H7N9 安徽株都不易於鵪鶉及雞的腸道複製。



流感病毒若要容易人傳人，就必須具備在上呼吸道快速複製的能力，隨後經由打

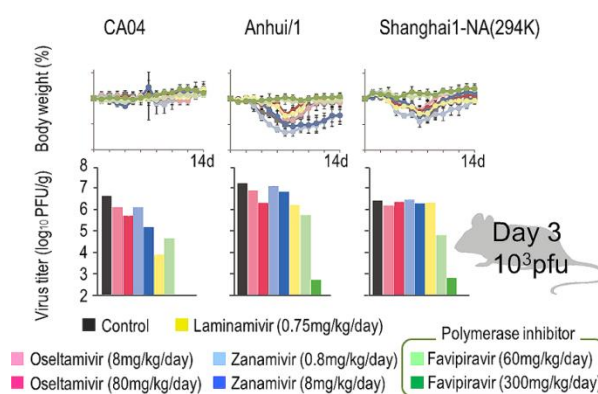
噴嚏及咳嗽進行傳播, 要在上呼吸道能夠複製及造成傳播, 就要具備與 $\alpha 2-6$ 唾液酸受體鏈結的能力。目前從大多數人及禽類分離到的 H7N9 病毒株, 多具有 HA226L/I 的突變, 亦即代表具備與 $\alpha 2-6$ 唾液酸受體鏈結的能力。此外, 雪貂的實驗中, H7N9 病毒雖比不上 H1N1pdm09 的傳播能力, 但實驗三對雪貂中, 也有一對在雪貂間證實有 H7N9 的傳播。

NA 基因的 R294K 突變可能會對 N2 及 N9 神經胺酸酶抑制劑產生抗藥, 在試管的抗藥性試驗中, H7N9 Anhui/1 及 Shanghai/1 株對所有神經胺酸酶抑制劑都是敏感, 但在出現 R294K 的 H7N9 病毒株就可能產生抗藥性。

In vitro virus sensitivity to NA inhibitors

Drugs	IC ₅₀ value (nM)			
	Anhui/1 NA-294R	Shanghai/1 NA-294K	Shanghai/1- NA-294R	Shanghai/1- NA-294K
Oseltamivir carboxylate	0.49	0.47	0.16	5403.50
Zanamivir	0.65	1.32	0.32	15.50
Laninamivir	0.83	0.93	0.53	12.93
Peramivir	0.09	0.22	0.06	245.80

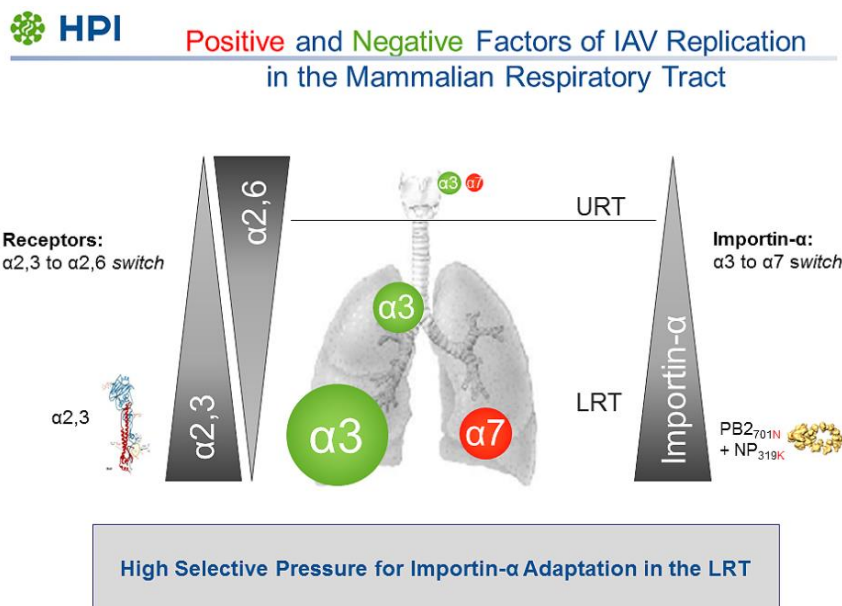
另外, 在日本已經進行完 Phase 3 試驗的新藥聚合酶抑制劑 Favipiravir, 既對 H1N1pdm09、H5N1 有效外, 在 H7N9, 甚至是帶有 NA294K NAI 抗藥基因的病毒株, 都明顯有效。



H7N9 已經證實能在多種哺乳類間順利複製, 此外, H7N9 A/Anhui/12013 安徽株, 已可在雪貂間透過飛沫傳染。

多胜肽(polypeptide)是 10 個胺基酸以上的鏈結，英國愛丁堡大學的 Dr. Paul Digard 介紹兩個流感病毒的多胜肽 PB1-N40 及 PA-X，雖然這些多胜肽並不多見，但是病毒株特異的多胜肽可能會對疾病預後有很大的影響，如失去 PA-X 的 1918 流感病毒，會增加老鼠的致病性，也會改變宿主肺部基因的表現。

德國 Leibniz 研究所的 Gülsah Gabriel 博士，演講 importin（內輸蛋白）在禽流感病毒對宿主限制扮演的角色，importin 有不同的 isoform，importin- $\alpha 3$ 在病毒聚合酶活動是負責負向調節，importin- $\alpha 7$ 是正向調節，在致病性上，importin- $\alpha 7$ 是流感病毒致病力的正向調控因子，importin- $\alpha 3$ 是流感病毒致病力的負向調控因子，在人類上下呼吸道，都可找到 importin- α 的表現，importin- $\alpha 3$ 是哺乳類肺部最多的 isoform，其次是 importin- $\alpha 7$ ，向上調控 importin- $\alpha 3$ 和局部流感病毒感染高度相關，100%的實驗老鼠都存活，反觀，向下調控 importin- $\alpha 3$ 會造成全身性感染，並造成實驗老鼠 100%死亡。A 型流感病毒要達到跨物種的流感傳播，有兩個門檻，第一是要在細胞膜上受體特異性要從 $\alpha 2-3$ 轉變成 $\alpha 2-6$ 唾液酸受體鏈結能力，第二是要細胞核膜改變 importin- α 的特異性 vRNP，透過向下調控 $\alpha 3$ ，適應 $\alpha 7$ ，以便將 importin- $\alpha 3$ 改變成 $\alpha 7$ 。

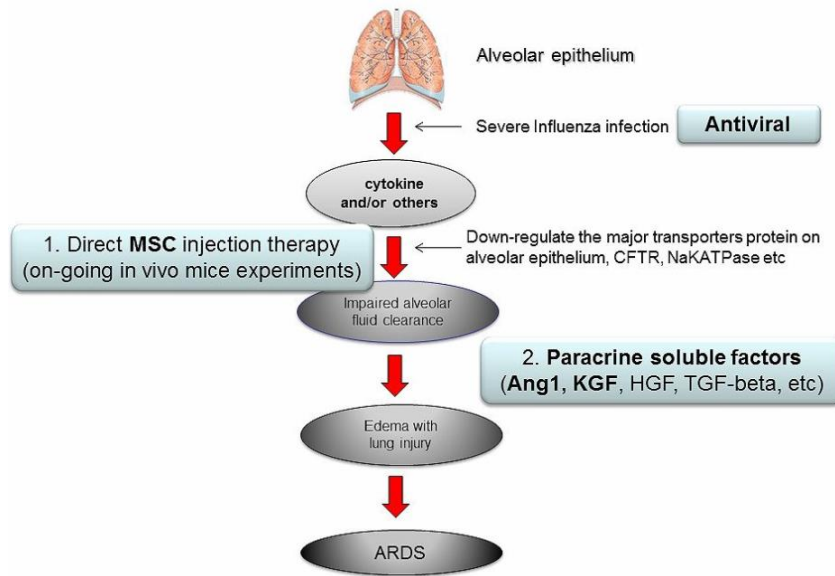


致病機轉

香港大學的 Malik Peiris 教授，整理了流感病毒與急性呼吸窘迫症候群（ARDS）之間的關聯，ARDS 的定義包含(1)一週內急性發作(2)胸部 X 光呈現兩側肺浸潤(3)無法用心臟衰竭或是體液過多解釋前述現象(2)氧合指數(PaO₂/FIO₂)減少（分輕度、中度及重度）。ARDS 的原因可分直接的肺部傷害，如肺炎或是吸入胃嘔吐物；或是間接肺部傷害，如敗血症。流感病毒如 H1N1pdm09 亦經病理證據證實可在某些人直接造成 ARDS，另外 26%有 ARDS 的 H1N1pdm09 感染者，26%有次發性細菌感染，部分亦可發現有肺栓塞、心肌炎、及在淋巴結出現噬血症候群的現象。在病理解剖的研究，2009 H1N1 的死亡病例，53%在解剖後才確診，診斷工具，RT-PCR 會比免疫組織染色來得好，此外，在細胞激素方面，死亡病例肺部中，可發現 MIP1 β 、MCP-1、IP-10、RANTES 上升，並與病程及病毒量相關，IL-8 亦會上升，但跟病毒量就無正相關，IL-6 及 TNF- α 與次發性細菌感染有關，另外也觀察到外因性細胞凋亡。在 H5N1 感染病人，越早給予克流感藥物，存活率越高，最佳時間在兩日內，Dr. Peiris 整理跟 ARDS 有關致病因子的研究，下圖紅字是致病因子，綠色是保護因子。

Reported factors involved in the pathogenesis of ARDS

- **cytokine/chemokine:** IL-6, IL1- β , IL-8, TNF α , MCP (monocyte chemotactic protein)-1, MIP (macrophage inflammatory protein)-1 α , MIF(macrophage inhibitory factor) HMGB1 (high-mobility group box1), IL-10
- **Reactive oxygen species (ROS):** O₂⁻, \cdot OH, ¹O₂, ONOOH, Nrf2, SOD
- **Adhesion molecules:** ICAM-1, P-selectin
- **Nitric oxide (NO):** iNOS, eNOS, NO gas ←
- **Elastase:** neutrophil elastase ←
- **Growth factors:** GM-CSF ←
- **Arachidonic acid pathway:** cPLA2, PAF, TXA2, LTB4, COX-2, PGE1
n-3 FFA (EPA, DHA) derived metabolites
- **Coagulation system:** Activated protein-C (APC), PAI-1, von Willebrand factor
- **Renin-angiotensin system:** Angiotensin II, ACE, ACE2, AT1 receptor, AT2 receptor
- **Surfactant:** surfactant lipid, SP(surfactant protein)-A, SP-D ←
- **Na-K pump (ENaC):** β -agonist ←
- **Matrix metalloproteinase (MMT):**
- **Toll-like receptor pathway:** TLR4, TRIF, TLR3
- **NF- κ B pathway:**
- **PI3-kinase pathway:** 110 γ
- **Glucocorticoid:** corticosteroid
- **others:** extra-cellular histone



ARDS 肺部功能恢復的重要原則就是控制肺泡水腫及清除肺泡積液，以便能降低死亡率。流感病毒造成 ARDS 的機轉在於肺泡上皮細胞遭到流感病毒嚴重感染，病毒引發 ARDS 的促成因子，導致肺部傷害及積水，最後造成 ARDS。

Dr. Peiris 提到，在治療流感病毒引起的 ARDS，除了使用抗病毒藥劑減少感染外，注射間質幹細胞（mesenchymal stem cell）可能是好的治療 ARDS 方式，優點包括抑制細胞凋亡、增加血管新生、透過分泌旁分泌可溶因子（paracrine soluble factor (Ang-1, TGF)）、生長因子（VEGF, KGF, HGF）及抗炎激素（IL1-ra 及 IL-10）等以抑制免疫反應。

德國的 Dr. Veronica von Messling 介紹流感研究上常用的雪貂實驗，雪貂得到流感的症狀和疾病與人類相近，此外，雪貂的肺部生理學、呼吸道構造及細胞種類也與人類接近，呼吸道也是主要以 α -2,6 唾液酸鏈結為主，雪貂為小型動物，也容易飼養於大多數動物中心，相關免疫試劑也都在開發，而雪貂的全部基因定序皆已完成。一般的雪貂流感實驗要選 6 到 8 隻大於 16 週大的新雪貂，會以 10^5 到 10^6 TCID₅₀ 的流感病毒量從雪貂鼻予注射，觀察雪貂的臨床指標包括：體溫及活動、體重、運動耐受性、臨床症狀、呼吸道症狀等。進而觀察組織病理變化，及相關的病毒學及免疫學參數，Dr. Messling 整理一些目前雪貂研究較有趣的發

現，包括用 IFN α 預防高病原性禽流感，在雪貂，只有豬流感疫苗及有吻合的流感疫苗接種，可替雪貂對高病原性禽流感有交叉保護力，但是若打了不吻合的活性減毒疫苗，反而會讓雪貂感染比高病毒性禽流感更嚴重的疾病及死亡，這個現象也許跟干擾素 IL-10 媒介的免疫抑制有關，Dr. Messling 認為，在人身上若存有先前對不吻合流感病毒的免疫力時，也許會造成之後大流感的嚴重疾病，在流感整備時，應該加以考慮。

比爾蓋茲基金會的 Dr. Keith Klugman 演講肺部其他病原與流感病毒之間的關係，首先提及已知肺炎鏈球菌疫苗可減少流感病人因肺炎住院的比例。雪貂的實驗觀察，得到流感雪貂比沒有得到流感的雪貂較易得到肺炎鏈球菌感染。在美國 2009 H1N1 疫情時，34%因流感死亡的小孩有細菌感染，又以肺炎鏈球菌最多，其次是金黃色葡萄球菌。另外，美國 CDC 另外針對 77 名感染 H1N1pdm09 死亡病人的解剖發現，29%在肺部有細菌感染，最多的仍是肺炎鏈球菌，其次是金黃色葡萄球菌及化膿性鏈球菌。巴西 H1N1pdm09 的死亡病例分析，38%有肺部細菌感染，最多的肺炎鏈球菌，同時觀察到有明顯的干擾素 γ 上升。

法國針對感染 H1N1pdm09 住加護病房的病人研究發現，46%合併細菌感染，其中以肺炎鏈球菌感染最多，此外，前降鈣素（procalcitonin）值若超過 0.8 μ g/L 和嚴重預後（死亡或是插管）有相關。此外，美國 2009 H1N1 大流行時，5 到 64 歲族群因肺炎鏈球菌肺炎的超量住院人數比以往流感季都多。在西班牙，2009 H1N1 疫情間，有接種肺炎鏈球菌疫苗者，減少 48%的住院比例。

在 1918 年全球大流感，主要死亡病例多是同時合併細菌感染，特別是肺炎鏈球菌；在 2009 年 H1N1 流感大流行，1/3 的流感死亡病例與細菌感染相關，H1N1pdm09 也增加了細菌性肺炎住院人數及侵襲性肺炎鏈球菌感染人數；流感病毒本身甚至是活性減毒流感疫苗可能會增加肺炎鏈球菌的傳播；肺炎鏈球菌疫苗可能可降低呼吸道病毒感染相關的疾病及死亡；抗生素是治療流感相關肺炎的重要一環，但是並不建議給予社區中流感病人預防性的抗生素。

流行病學

美國 Emory 大學 Dr. Saad B. Omer 整理母親流感疫苗接種相關研究，懷孕婦女得到流感機率和同年齡婦女相同，懷孕時得到流感，會增加併發症及住院的風險，也會增加流感相關死亡的可能。懷孕越到後期，心肺疾病的風險就昇高，主因是懷孕期間，生理會有心輸出增加、耗氧增加、肺活量下降、潮氣容積下降、細胞免疫力下降。要保護新生兒得到流感及相關併發症，可行的策略有母親施打流感疫苗或再加上嬰兒施打肺炎鏈球菌疫苗。母親施打流感疫苗可減少新生兒 36.5%(95% CI 4.2%-57.9%)呼吸道疾病及發燒次數及 41%(95%CI 5%-64.3%)因呼吸道疾病就診次數，若嬰兒也有打 7 價鏈球菌疫苗，數字可成為 41.3% (95% CI 9.3%-62.1%)、45.5% (8.7%-67.5%)，在流感季時，若媽媽有打流感疫苗，新生兒有打 7 價疫苗，數字可再提高為 72.4%(95% CI 30.2-89.1%)及 66.4%(14.3%-86.9%)。此外，懷孕母親打流感疫苗，可減少早產及出生體重不足的情形，在 2009 年 H1N1 流感大流行時，同樣發現有接種疫苗的懷孕母親，生下的小孩比較少有早產 (OR 0.6)、體重不足 (OR 0.71) 等情形。WHO 的 SAGE 也建議各國的流感疫苗施打順位，應該要把懷孕婦女擺第一位。

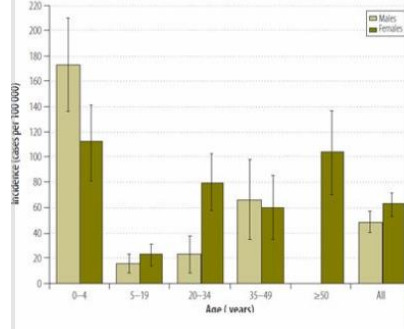
南非國家傳染病研究所的 Dr. Cheryl Cohen 介紹了非洲流感概況，非洲有關流感的報告及研究文獻很少，直到 2006 年非洲開始出現 H5N1 及 2009 年 H1N1 疫情後，才開始擴增流感的監測，此外相關的防治經費也不足，需要透過國際支援，在非洲普遍認為流感不是重要疾病，但因 HIV、TB、營養不良、醫療資源缺乏、貧窮及過度擁擠增加流感的疾病負擔。在南非，65 歲以上的流感超量死亡率為美國的 1.9-3.5 倍，全世界現存 3 千 3 百萬 HIV 病人，67%在撒哈拉沙漠以南的非洲，全球 75%的 AIDS 死亡也在這區，每年新增的 110 萬新感染 TB 的 HIV 病人，79%也都是在非洲。在南非，18%的成人為 HIV 帶原，HIV 和 TB 在非洲是嚴重流感的危險族群。南非 51%的流感相關嚴重下呼吸道感染病人是 HIV 帶原。

Incidence of influenza and HIV

The population-based burden of influenza-associated hospitalization in rural western Kenya, 2007–2009

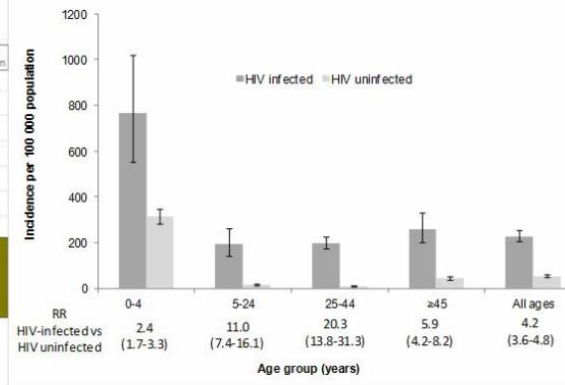
Daniel R Feikin,¹ Maurice O Ope,² Barack Aura,³ James A Fulfer,¹ Stella Gikunju,⁴ John Vulule,⁵ Zipporah Njanga,⁶ M Kariuki Njenga,² Robert F Breiman¹ & Mark Katz²

Fig. 2. Age- and gender-specific annual influenza-associated hospital admissions (per 100 000 people), Bondo district, Kenya, June 2007–May 2009



Feikin et al. Bull WHO 2012
Options for the control of influenza 2010. Cohen et al.

Incidence (per 100 000) of influenza-associated ALRI by HIV infection status, SARI surveillance, South Africa, 2009



HIV-infected individuals have 6 times greater odds of death once hospitalised

南非的 TB 死亡數有冬季為高峰的季節性，流感相關死亡率，有肺結核的是每十萬分之 164，HIV 陽性但沒有肺結核的為每十萬分之 27，HIV 陰性且沒有肺結核的是每十萬分之 2。南非的 SARI 監測資料中，TB 是流感陽性死亡的危險因子 (OR 3.9)，同時得到 TB 及流感的人，比只有得到 TB 的人，死亡率為 3.1 倍之多。

在撒哈拉沙漠以南的非洲，只有南非和模里西斯將流感疫苗納為全國疫苗計畫中，非洲目前沒有疫苗廠，流感疫苗優先順序為 <5 歲小孩，HIV/TB 成人，及孕婦，此外，流感疫苗也會排擠其他疫苗的資源。2009 年 H1N1 流感大流行，WHO 捐了 3 千 2 百萬劑疫苗給非洲 34 國，64% 有被施打，不過含蓋率僅 4%，大部分疫苗都是在高峰期後才施打，平均晚了 261 天。

WHO 的 Dr. Anthony Mounts 談到使用各國資料在估算流感嚴重度的挑戰，檢討 2009 年 H1N1 流感大流行，一開始評估要量測什麼指標或是想知道什麼並不明確，也缺乏資料收集標準化及方式，對資料實質意含也不是太清楚，此外，訊息溝通也不是很好，對可知或不可知的事物有太高期待。

衝擊規模 (Impact scale) 可從疾病傳播速度參數 (如 R_0 , AR) 及疾病嚴重度的參數 (如 CFR, Mortality, Hops. Rate) 決定，若從全球觀點，還要加上各別國家對疾

病的承受能力。在估算全球死亡數，目前世界有兩大組織的兩種方法，一是美國 CDC 的乘數法(multiplier method)，先收集世界部分地區有症狀者的侵襲率(AR)，加上有症狀者的致死率(CFR)，乘數依不同地區的死亡率而訂；第二種方法是由多個研究學者合作的 GLaMOR 法，使用回歸模型及 26 國的呼吸道疾病死亡率來估算世界各國因流感大流行死亡人數。Dr. Mounts 認為其他需要瞭解的參數還包括個案及嚴重個案年齡分布，危險因子，病程及平均住院天數、臨床表現及併發症、抗藥性、可傳染期、病毒本身特性（是否有嚴重度的標記、抗原有何不同、是否有交叉保護力）。在使用國家層級做即時比較時，要注意基線及警戒閾值的訂定，如此才能比較不同國家的監測資料（如住院數、急診就診數、使用呼吸器病人數），另外在研判疾病流行趨勢可注意斜率的變化（表示傳播的速度），警戒閾值的訂定依國家情形考量，另外也要考量歷史資料時空背景。以 MERS-CoV 評估為例，WHO 在評估嚴重度的大方向會看如下參數：疾病是否容易傳播（在家戶、醫院、職場的二次侵襲率、基礎再生數、危險因子及環境）、疾病嚴重度的臨床表現（重症及輕症比率、併發症種類）、病毒特性（鍵結能力、感染其他物種能力）、病毒來源（動物宿主、源頭地）、暴露到病毒的方式等。在參數的收集，需要靠疫情調查（傳播速率、感染暴露來源）、指標及散發病例對照研究、監測（疾病發生率、基礎再生率、歷史同期比較、重症個案表現、高風險族群）、基因分析（演化樹分析、源頭分析）、動物實驗（細胞鍵結研究、動物致病性研究）、血清學調查（輕症接觸症比例、高風險族群陽性率、橫斷面研究）等。

在評估流感病毒嚴重度，尚需要思考這株病毒和先前有何不同、抗原有何差異、是否有交叉保護抗體、對抗病毒藥劑是否敏感，這些資訊可幫助嚴重度及某些年齡層具免疫力的推論，抗藥性對治療建議也有影響，此外也需利用這些資料決定疫苗的生產、取得、分配。此外，疾病嚴重度的評估，要考慮有：病毒學資料，以抗原差異及血清學（免疫力）資料來做衝擊的初步評估；疾病臨床表現，找出高風險族群、年齡分佈及併發症；疾病的傳播，考量疾病在社區的傳播速度、減少人與人接觸及邊境管制的效果，考量潛伏期、考慮隔離檢疫措施；統計死亡及

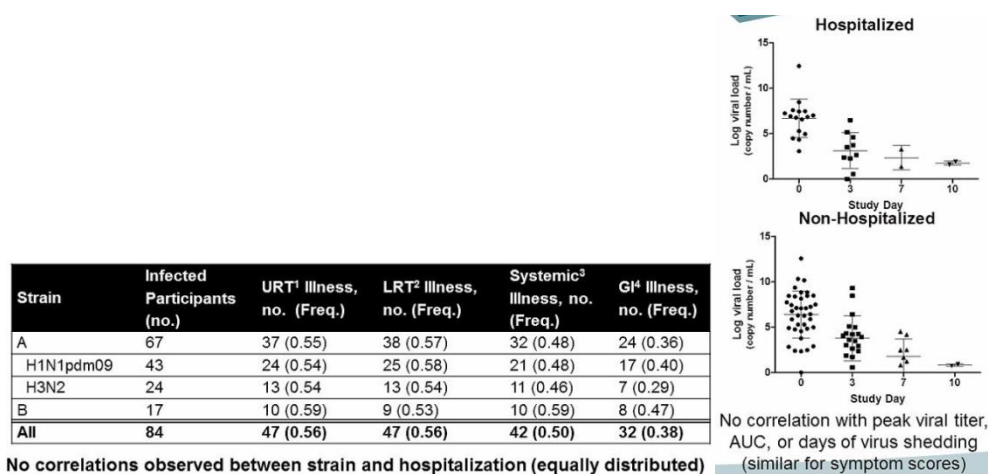
住院人數以評估對醫院的衝擊。

Severity Assessment during the Middle stages of an emerging pandemic						
What we need to know?	Why we need to know this?	What is the Public Health Question?	What studies can provide the data to answer the questions?	What are the parameters to	Where should this data come from?	Confidence in re
Clinical features and natural history of disease.	Monitor for changes in behavior of the virus.	Are specific features such as the age distribution, proportion with underlying risk conditions changing, or new complications becoming apparent.	Continued monitoring of severe cases.	Index country and any newly infected country	National surveillance programs	high
Response to treatment	Improve management guidance	What are the most effective treatment regimens and management strategies	Observational studies; clinical management trials	Results of clinical management studies		
Morbidity and Mortality in Humans						
Number of people that die.	Predict mortality in subsequently affected countries	Population based mortality rate by age.	Modeling estimates based on vital statistics data; extrapolations from confirmed reported deaths.	Deaths/100,000 by age group.	index country and multiple countries working with mathematical modelers	high

要了解疾病嚴重度資料就需有歷史疫情的時空背景及監測系統，在進行比較時，也要考量比較是否有意義，疾病嚴重度是多面向的問題，不會只是單一參數，初期評估嚴重度的參數或許不是一般認為評估嚴重度的指標（如病毒學資料），用來描述臨床嚴重度的參數會隨著時間改變，致死率要使用的時機可能在疫情中期比較好，在疫情結束，使用全人口估算死亡率會比較好。

免疫學

美國 St. Jude 兒童研究醫院 Dr. Paul Thomas 認為感染流感病毒的預後和先天免疫力有關，一份比較不同型別季節性流毒病毒（包含 H1N1pdm09），發現感染不同型別及次分型的流感病毒，在住院人數上並沒有差異。



最高峰時的病毒量（viral load）也和是否需要住院沒有相關，而年齡則和住院及

較嚴重症狀有強的相關，年紀越小，越容易因流感住院，同時年紀越小，各種發炎反應也都比較強，他的研究認為，MCP-3, IFN α 2 及 IL-10 等細胞激素的數值，可能可用來預測流感病人的臨床預後。

人畜介面研究

美國 CDC Dr. Terrence Tumpey 講解流感病毒在哺乳類上適應的已知和未知機制。他先拿三株的 H7N9 病毒（安徽株、上海株、台灣株）與季節性 H3N2 流感病毒株進行雪貂的病毒傳播與致病能力實驗，H5N1 病毒已知不易在雪貂間傳播，而 H7N9 對雪貂的感染和 H3N2 相比，上海株 (A/Shanghai/1/2013) 的致死率較高，此外，H7N9 除了和 H3N2 一樣會造成雪貂體重減輕及在鼻腔分離出外，H7N9 亦可在肺部發現。先前的 H1N1pdm09 的雪貂研究也可在肺部找到感染證據，不過目前的研究都認為 H7N9 還不能很有效的經由飛沫造成傳染。

Virus	Wt Loss (%)	Nasal Wash titer (log ₁₀)	Lung Titers (PFU/gm) (log ₁₀)	Lethality
A/Anhui/1/2013	8.0	7.0	5.6	0/11
A/Shanghai/1/2013	10.4	6.7	4.7	2/8
A/Taiwan/1/2013	5.4	6.1	5.0	0/6
Tx/50/2012 – Seasonal	10.1	5.6	0	0/6

Study	Overall RD Transmission (%)
Beiser et al. <i>Nature</i> . 2013	33
Watanabe et al. <i>Nature</i> . 2013	33
Richard et al. <i>Nature</i> . 2013	75
Zhu et al. <i>Science</i> . 2013 341:183	66
Zhang et al. <i>Science</i> 2013 341:410	66
Xu et al. <i>J Infect Dis</i> . 2013	66

流感病毒要能有效傳播，就要有能力在上呼吸道較低溫（32°C）的環境複製，實驗發現 H7N9 在較低溫下的複製效率比較差，同樣的情況也出現在 H5N1 病毒，但是季節性流感 H3N2 在低溫下的複製就很不錯。

已知的流感病毒適應哺乳類的基因標記至少有 PB2 627（增加病毒對哺乳類的毒力）、PB2-701N（增加病毒對哺乳類的毒力，病毒容易複製及傳播）、PB1-F2（變成高致病性），另外，Dr. Tumpey 討論 A 型流感 H2 次分型是否會重返人類身上，1968 年以後出生的人，可能對 H2 病毒沒有免疫力，而 H2 病毒在野禽及家禽都仍是在流行，不過目前流行的 H2 病毒株，除了豬分離到的 Swine/Missouri/14/2006(H2N3)外，都還不具備 α 2,6 唾液酸的鍵結能力。

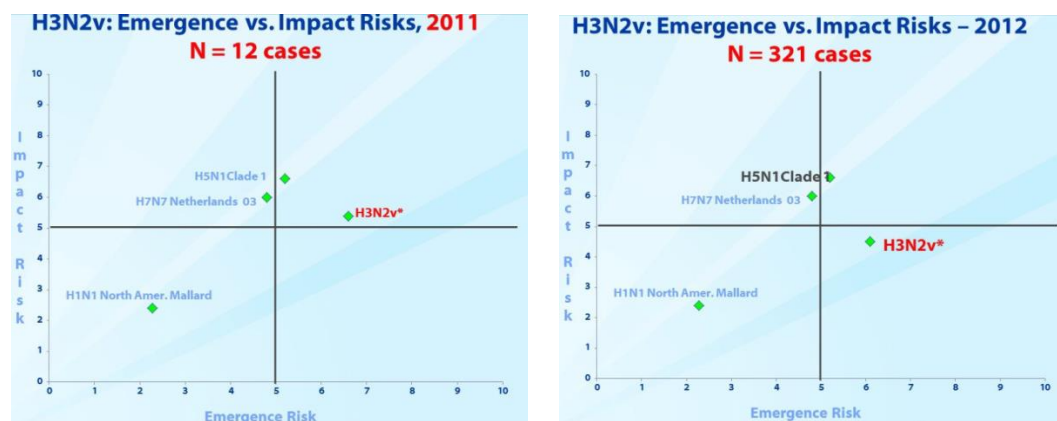
St. Jude 兒童醫院的 Dr. Richard Webby 講解豬流感的相關研究，豬整年都有可能得流感，豬流感有季節性，病毒的來源有明顯的地域性，宿主種類雖不比禽類多，但是比人類多，對禽流感比較不具感受性，對人類流感的感受性稍差一些，豬也是人畜共通病毒的重要來源。豬流行的病毒株並不多，主要有禽源的 H1N1 及人源的 H3N2、H1N2 及 H1N1pdm09。美國豬的流感調查，4.6%的豬隻鼻腔流感病毒是陽性，豬隻得流感的高風險群是在哺乳及分娩的豬群。

美國 CDC 的 Dr. Nancy Cox 分享了美國 CDC 使用來評估源自動物的流感大流行風險的“流感病毒風險評估工具 (IRAT)”，美國為了挑選重要流感病毒以進行流感整備工作的排序，需要有一個好的流感病毒風險評估工具，特別是針對有大流行可能的 H5N1、H7N9、H3N2 流感病毒。發展這個工具是希望能讓資源分配決策透明，能考慮到多個面向，參數量測方式保持一致，找出重要欠缺的知識並聚焦研究主題、加強合作、能隨新的科學證據更新風險評估，提供重要資訊給風險管理使用、與政策製訂者一個溝通工具、提供全球流感社群一個有用的工具。這個風險評估工類有幾個特色：簡單容易修改新增資料的構型、包含專家的共識、產生定量的評估數值，但這個工具還是有些限制，例如無法預測下個大流行何時來、無法排除專家主觀意見的需求、無法做精確的風險預測。

要使用這個工具進行風險評估，需要有獸醫學、公共衛生、實驗室及現場流行病學專家，發展評估工具的過程包括找出評估流感病毒風險的重要因子、定義各項因子、加權排序各項因子、加總最後的分術。挑選評估因子時要考慮因是是不是能量測、是不是互斥、是不是包括最少需要的評估因子。IRAT 的評估因子分三大類，病毒特性（基因的變異、 α 2-6 唾液酸鍵結能力、動物傳播模式（雪貂實驗、抗藥性）、人類族群的因素（原有的族群免疫力及交叉保護力、疾病嚴重度及致病機轉、疫苗候選株的抗原性）、環境及流行病學（全球動物身上病毒分佈狀況、感染的動物物種、人類感染情形及有無人傳人及群聚情形）。每項因子打分數時

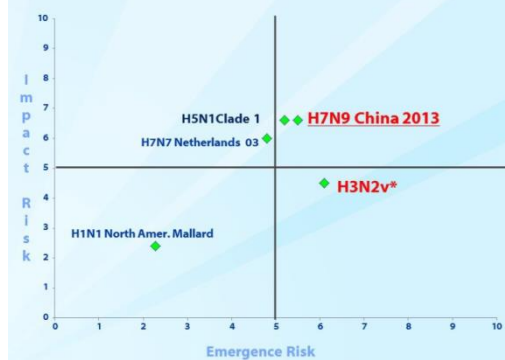
分低（1-3 分，如沒有人類感染病例）、中（4-7 分，如散發及偶有人傳人情形）、高（8-10 分，在不同地理區有數個群聚事件）風險。每個風險因子需依不同情境排序給予不同的加權，第一種情境為：新型病毒是否有持續人傳人的可能（浮現的風險 Risk of Emergence），這個情境下，人類感染、動物傳播模式、受體鍵結及族群免疫就會相對重要加權的分術就比較多，以 H5N1 HPAI、Avian H1N1、H3N2v 比較，最後總分分別為 5.18、2.28、6.55。第二個情境為，假如病毒已經能持續人傳人對公共衛生的嚴重衝擊（Public Health Impact），此時疾病嚴重度、族群免疫、人類感染、抗藥性或治療藥物、抗原性等因子就相對重要，以前述同樣三個病毒為例，總分數就變成 6.60、2.38、5.42。

H3N2v 一開始評估的風險分數是比較高，當時只有 12 個病例，但是 2012 年研究發現 H3N2v 在大部分的年齡族群都具有交叉保力時，風險分數經複評後已降低，儘管到了 2012 年已經有 321 個 H3N2v 感染病例。

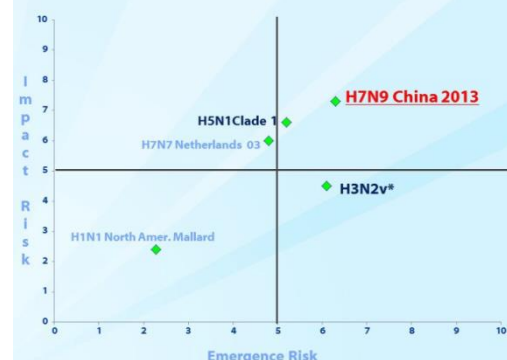


同樣使用 IRAT 來評估今年於中國出現的 H7N9 病毒，在今年四月時做的評估的風險分數，隨著後續發表的文獻後，分數就提升了。

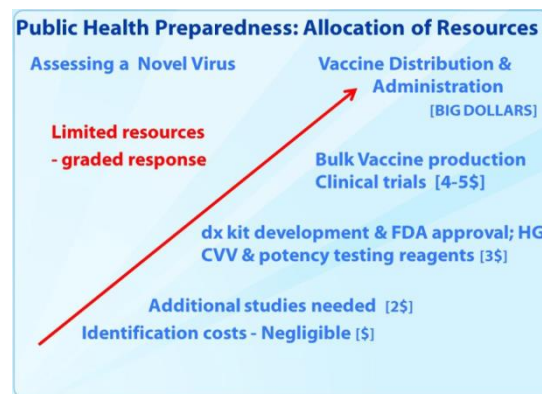
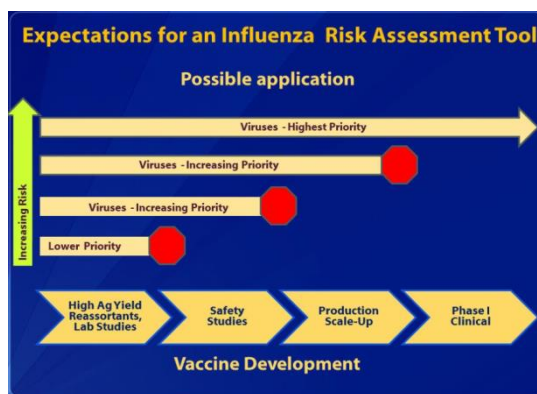
H7N9: Emergence vs. Impact Risks – April 2013



H7N9: Emergence vs. Impact Risks – May 2013



風險評估工具可用於協助評估疫苗生產的優先順序及防疫資源的分配。



新加坡大學的 Dr. Peter Horby 使用中國 CDC 提供的資料，比較了人類感染 H7N9 及 H5N1 禽流感的不同。H7N9 感染病人以男性為多 (71%)，H5N1 感染的男性約佔 56%，流感嚴重病例中，H7N9 有慢性病史的病人約 40%，H5N1 則為 11%，H7N9 病人中有慢性心臟疾病(11%)、糖尿病(17%)、高血壓(49%)及吸煙史 (25%) 的比例也比 H5N1 病人高。

Risk factors for severe seasonal influenza

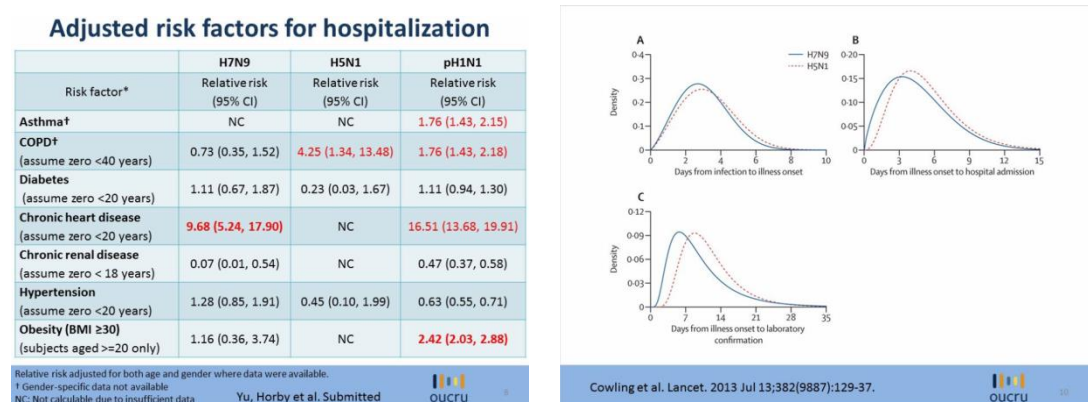
	H7N9 (ref)	H5N1	P-value	H3N2	P-value	pH1N1	P-value
Any chronic conditions	42/105 (40%)	11/104 (11%)	<0.001	96/1798 (5%)	<0.001	748/3485 (21%)	<0.001
Chronic heart disease	12/105 (11%)	1/102 (1%)	0.001	24/1798 (1%)	<0.001	147/3457 (4%)	0.003
Chronic lung disease	10/105 (10%)	6/100 (6%)	0.344	57/1798 (3%)	0.004	305/3397 (9%)	0.849
Chronic renal disease	1/105 (1%)	1/102 (1%)	0.984	1/1798 (0%)	0.076	91/3450 (3%)	0.221
Chronic liver disease	5/105 (5%)	1/101 (1%)	0.092	9/1798 (1%)	0.001	27/3478 (1%)	0.002
Chronic neuro disease	3/105 (3%)	0/39 (0%)	0.166	7/1798 (0%)	0.014	55/3472 (2%)	0.356
Diabetes	18/105 (17%)	1/100 (1%)	<0.001	10/1798 (1%)	<0.001	185/3470 (5%)	<0.001

	H7N9 (ref)	H5N1	P-value	H3N2	P-value	pH1N1	P-value
Asthma	0/105 (0%)	0/0	NA	17/1798 (1%)	0.164	102/3442 (3%)	0.013
Immune compromise	2/105 (2%)	1/100 (1%)	0.586	0/1798 (0%)	0.001	86/3433 (3%)	0.685
Hypertension	51/105 (49%)	2/41 (5%)	<0.001	51/1798 (3%)	<0.001	366/3479 (11%)	<0.001
Malignancy	6/105 (6%)	1/41 (2%)	0.375	5/1797 (0%)	<0.001	92/3468 (3%)	0.096
Pregnancy	2/105 (2%)	5/106 (5%)	0.246	1/129 (1%)	0.444	400/3436 (12%)	<0.001
Smoking history	26/105 (25%)	10/88 (11%)	0.015	37/1799 (2%)	<0.001	541/3431 (16%)	0.02
Obesity (BMI ≥30)	3/45 (7%)	0/10 (0%)	0.265	10/1047 (1%)	0.014	175/2018 (9%)	0.623

Yu, Horby et al. Submitted



此外，H7N9 病人若有慢性心臟疾病，經調整年齡及性別後的住院的風險為 9.68 倍。H7N9 和 H5N1 病人的感染到發病及發病到住院時間相當，但是 H7N9 因為近年診斷技術及監測的進步，發病到診斷的時間比 H5N1 早 3 到 5 天。



在血液生化檢查方面，H7N9 比 H5N1 出現淋巴球低下，但 H7N9 及 H5N1 與 H1N1pdm09 相比，多有淋巴球低下、噬中性白血球低下、血小板低下、肝功能指數上升、CRP/CK/LDH 上升的情形。在 H5N1 及 H7N9 病人的病毒量，都有與疾病嚴重度約略呈正相關。在受體鍵結方面，H7N9 有 α -2,6 唾液酸鍵結能力，但 α -2,3 鍵結能力更好，H5N1 僅有 α -2,3 鍵結能力，H7N9 的病毒在血液、糞便、尿液都可找到，H7N9 在肺泡上皮細胞的複製能力比 H5N1 好，H7N9 病人住院天數較 H5N1 長，H7N9 死亡病例中，比較高比率曾經有過休克 (OR 6.51)。H7N9 和 H5N1 的住院病例臨床表現，都同有嚴重肺炎及呼吸衰竭，病毒量和嚴重度呈正相關，細胞激素 (cytokine) 及趨化素 (chemokine) 數值越高也和疾病嚴重度呈相關，H7N9 的病人年紀較大且較多慢性病史，H5N1 的毒力較強。H7N9 住院病人致死率為 35%，H5N1 則為 55%，H7N9 有較多的輕症病例，而 H5N1 很少見到輕症病例，據估計，H7N9 有症狀病人的致死率為 <1-10% 間。

功能獲得研究利弊辯論

大會有一個特別的有關是否需進行功能獲得研究 (Gain-of-Function studies, GOF) 辯論, 傳統基因功能研究是藉由觀察破壞基因序列的突變所產生功能缺陷推測該基因的功能, 屬於功能失去 (Lost-of-Function studies, LOF) 的研究, GOF 研究是透過製造突變或是重組, 讓基因取得新的或是異常的功能。

起因是美國與荷蘭兩個團隊在 2013 年初分別發表讓 H5N1 能在雪貂中有效傳播的 GOF 實驗, 造成研究界對此種方法可能製造出全球大流行的超級病毒感到憂心。

美國西奈山醫學院的 Dr. Adolfo Garcia-Sastre 表示, 流感基礎研究是要瞭解其毒力、傳播方式等, 以便能設計防治方式, 但相對, 有心人士可利用流感的研究, 設計並釋放出大流行病毒, 這些研究稱為雙面刃 (Dual Use Research of Concern, DURC) 此外, 流感研究, 是否能替我們預期未來流行並做好相關準備? Dr. Garcia-Sastre 分析有七類實驗屬於 DURC, 包括增強病原毒性、讓病原克服宿主免疫力、讓病原產生藥物抗藥性或避開被診斷出來、增強病原傳播能力、改變病原對宿主受體鍵結的傾向、增加宿主的易感性、重製已滅絕病原, 前五項都需做病原的 GOF 實驗, 目前世界至少有 15 種病原正在進行 DURC 研究, 這些研究都應審慎評估好處與風險並有完善的風險應變計畫。BSL3 及 BSL4 的實體防護大概也無法再強化了, 也許可以從研究設計包括使用 MicroRNA 的方式來減低 GOF 流感實驗的風險 (造成人類感染)。

Dr. Kawaoka 替自己做 GOF 實驗的理由辯護, 他認為 LOF 的實驗, 不一定能得到足夠資訊, 另外 LOF 實驗的結果有時也會誤導, 外界認為 GOF 實驗災害可能造成病原外洩, 但是他認為有好的生物防護及應變措施可解決這種虞慮, 外界認為 GOF 實驗方式會被恐怖分子拿來使用, 但他認為, 對病原有更清楚的瞭解時才能做好更完善的準備。有人認為 GOF 實驗沒有好處, 但他說明, H5N1 的雪貂實驗

提醒世人 H5N1 病毒的大流行可能，並讓政府 H5N1 的整備工作得到肯定。有人認為 GOF 實驗不應該製造出在哺乳類間可容易傳播的病毒，但他認為，自然界中也存在著基因演化，病毒出現突變或重組是很正常，什麼準備都沒做才不應該。有人認為 GOF 只能做試管實驗，但是他認為試管實驗的結果不一定能在活體實驗重製。

哈佛大學的 Dr. Marc Lipsitch，則是反對 GOF 的實驗，他認為 GOF 的實驗得到的結論，對科學只是增加一點點病原基因的知識，但是卻帶來更多的風險。他也提到實驗室的生安事件造成人類感染，包括台灣的 SARS 詹中校事件、北京的 SARS 實驗室造成 6 人感染，Ebola、Marburg 實驗室感染事件、FMD 病毒從實驗室逸出事件，在美國衛生研究院 NIAID BSL3 實驗室，每 600,000 工作小時，就有一個實驗室人員感染事件，12 件的意外暴露事件。據估計，單一活的禽流感病毒，若基礎再生率為 1.5-1.8，造成大流行的機率是 5%到 60%間。另外，決定疫苗要如何設計製造，也不需要 GOF 實驗，政府對流感大流行的物資整備，也不會因為 GOF 實驗而改變。

實驗診斷

美國 Dr. Peter Palese 介紹 Universal epitope (通用抗原決定位) 在流感疫苗研發、流感治療及流行病學之應用。從 2009 年 H1N1 大流行得到的經驗，美國疫苗開始施打時，也已過了疫情的高峰期，若有廣效性流感疫苗，也許會防治得更好，目前廣效性流感疫苗研發方向在減少流感疫苗 HA head 的免疫優勢及加強對 HA stalk 的及 NA 的抗原性，廣效性流感疫苗也預期會對可能的大流行病毒 H5N1、H7N9 有好的保護力。

英國 PHE 的 Dr. Monica Galiano 講解流感病毒的全基因組分析（Whole genome analysis）的應用，包括在流行季時，使用全基因組定序分析當季流行病毒株，是否有抗原漂變或移型、跨季流行的分析及全球病毒遷移等，由於技術及價格的改善，全基因組分析已開始成為常規監測及診斷的工具，高通量分析

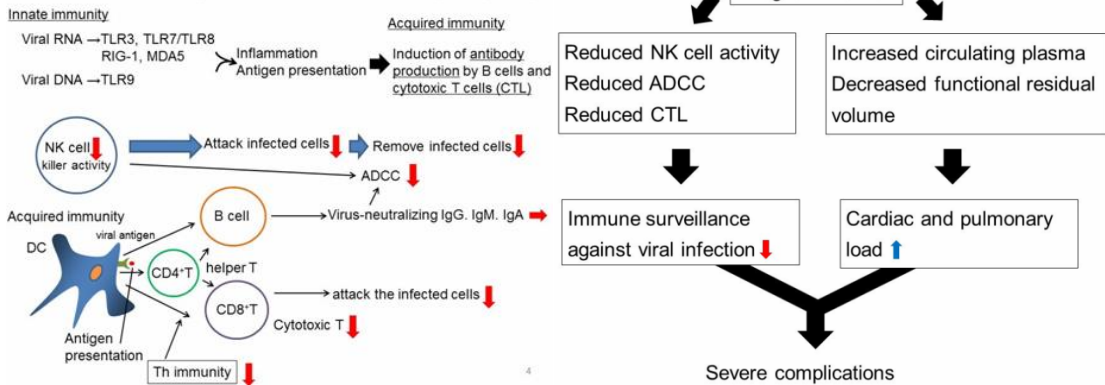
（high-throughput analysis）如次世代定序（next generation sequencing）已可大幅加快定序的速度，讓以往病毒監測只做 HA 及 NA 基因定序變成可做基因組分析，未來可運用的方面包括在活性減毒流感疫苗的引進、疫苗失效的探討、抗藥性研究、群聚事件調查及死亡病例研究等。

香港中文大學 Dr. Nelson Lee 研究流感病毒量(viral load)的臨床重要性，他認為病毒量的量測是很重要的，病毒量和症狀、嚴重度、預後有關，但病毒量量測的部位要小心選定，例如在有合併肺炎的病人，下呼吸道的病毒量量測比上呼吸道有意義。另外，要連續量測不是只量測一次，病毒量數值的變化可能跟預後變化有關，或可做為治療期程、是否出現抗藥性的參考。

臨床治療

來自日本富山大學的婦產科醫師 Dr. Shigeru Saito 以日本經驗，講流感與懷孕的關係，在 2009H1N1 大流行時，懷孕婦女是感染流感後得到嚴重併發症的族群，此外，懷孕婦女得到 H1N1pdm09 可能會有早產、嚴重肺炎、胎兒窘迫、胎兒死亡、甚至母親死亡的情形。在過去幾次流感大流行中，1918 年 H1N1 流感，美國懷孕婦女感染死亡率為 27%，35-60%失去胎兒，即使現在，季節流感仍帶給懷孕婦女不成比例的高嚴重疾病率及死亡率，在懷孕時，對抗病毒的先天和後天免疫力都下降，心肺負擔也加重，容易在病毒感染後導致嚴重併發症。

Immune responses against viral infection during pregnancy



2009 年 H1N1 大流行，估計有全球 9,707,000 人死亡和 H1N1pdm09 感染相關，孕婦估計有 97,070 到 291,210 人死亡，但是日本孕婦是零死亡，有需要住到加護病房的也只有 2 人，日本為什麼可以做得這麼好呢？

The numbers of severe cases and maternal mortality among the pregnant women infected with pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus in different countries

Country	Hospitalization	ICU Admission	Mortality	Reference
Japan	181	(Pneumonia 17) ICU 2 (1.1%)	0	Nakai A et al. J. Infect. 2011;62:232-233.
USA	509+?	272 (53.4%)	75	Staton AM et al. JAMA 2010;303: 1517-25. MMWR 2011; 60:1193-1196
Australia	289	47 (16.3%)	4%(27)	Australian Government Department of Health and Ageing. ⁶ Aus. influ. serv. report No26, 2010
Canada	265	31 (11.7%)	4	Public Health Agency of CANADA ⁷ Flu Watch
UK	?	?	10	Pebody RG et al. ⁸ Euro Surveill 2010; 15(20):pi=19671
Brazil	525	?	66	Olivera WK et al. ¹⁰ Euro Surveill 2009; 14(42):pi=19362
South Africa	88	?	25	Archer SN et al. ¹¹ Euro Surveill 2009; 14(42):pi=19369
Peru	?	?	6	Óñez J et al. ¹² Euro Surveill 2009; 14(42):pi=19271
Chile	?	?	1	Pedroni E et al. ¹³ Euro Surveill 2010; 15(1):pi=19456
France	18	14 (77.8%)	1	Fuhrman C et al. ¹⁴ Euro Surveill 2010; 15(2):pi=19463
Greece	111	40 (36.0%)	3	Dubar G et al. ¹⁵ PLoS ONE 2010; 5(10):e13112
China	394	(pneumonia 351)	77	Zhang PJ et al. BMC Inf. Dis 2012; 12:29.
Turkey			36	Dede FS et al. BJOG 2011; 118: 1216-22. ¹¹

日本婦產科醫學會（JSOG）2009 年 4 月底一接獲到 2009 年 H1N1 的疫情，就立刻通知學會會員，在同年 5 月 8 日，JSOG 立即建議孕婦得到 H1N1pdm09 流感時，要使用 oseltamivir 或 zanamivir，5 月 20 日 JSOG 也在網站放置孕婦得到 H1N1pdm09 的治療 Q&A 給民眾及醫師，6 月 19 日 JSOG 建議感染 H1N1pdm09 的孕婦要到內科就診，避免到婦產科就診以免感染其他健康的懷孕婦女。到 7 月 14 日，日本衛生部也發佈 H1N1 的 Q&A，同樣也建議懷孕婦女發燒要看內科，而不是到婦產科門診，到 8 月 4 日，JSOG 修改 Q&A，建議懷孕婦女若和 H1N1 感染病人有親密接觸，要吃預防性的抗病毒藥物，同時，也建議感染的婦女要盡

早服用抗病毒藥劑，8月25日，建議哺乳的媽媽若有感染 H1N1，也要服抗病毒藥，8月28日，JSOG 要求日本衛生部將懷孕婦女納為 H1N1 疫苗接種的優先順位，9月7日，JSOG 網站 Q&A，也增訂建議懷孕婦女施打 H1N1 疫苗，在11月4日 JSOG 說明了疫苗的安全性及好處及相關副作用說明，到2010年1月，JSOG 發佈統計 2009H1N1 疫情日本孕婦為零死亡，2010年11月，JSOG 也整理懷孕時服用抗病毒藥劑的媽媽及胎兒的預後。

北海道針 2009H1N1 疫情時懷孕婦女的追蹤問卷統計，3.6%的孕婦曾受感染，4.7%孕婦在接觸 H1N1 感染病人後有服用預防性抗病毒藥劑，但是有服用預防藥劑的孕婦，39.7%後來仍是被感染，52.2%感染 H1N1 的孕婦曾服用預防性抗病毒藥劑，北海道 H1N1 疫苗接種率為 67.2%，疫苗保護力估算達 89%。

孕婦接種流感疫苗，除了保護自己，也保護胎兒，IgG 抗體可透過胎盤傳給胎兒，IgA 抗體可經過哺乳時給新生兒，H1N1 疫苗的在胎兒的安全性也由多篇研究證實可降低死產、早產、胎兒體重不足及感染流感的風險。

日本 JSOG 也分析抗病毒藥對孕婦的好處，超過 48 小時才使用抗病毒藥，肺炎的風險是 48 小時內使用抗病毒藥的 5.8 倍，此外，感染後需要住院的孕婦，早產也是其他人的 2.5 倍。

日本孕婦與其他國家相比，在 2009 H1N1 疫情時，疫苗接種率是最高的，達到 67%，日本全人口的接種率也僅為 18%，95%孕婦感染後，都有使用抗病毒藥劑。

Table Comparison the complications in pandemic H1N1 infected pregnant woman in various countries in the view point of antiviral drugs usage and vaccination

	Japan	USA	Canada	Australia / New Zealand	Denmark	UK	Norway
Maternal death (number)	0	75	4	7		10	
Admission cases (preg.cases/non-preg.cases)	0.5times*	5times	7times	7.4times			
Antiviral drugs							
Use rate	95%	85%		81%			
Use rate within 2days	88%	43%					
Vaccination							
Pregnant women	67%**	50%	42.6%	27%†	12.9%***	21.6%****	54%††
Whole of the population (18.0%)	13%						

* The data of Ministry of Health, Labour and Welfare
 ** Yamada et al. JOGR 2012.38.130-136
 *** Pasternak et al. JAMA 2012.308.165-174.
 **** Sammon et al. Hum Vaccin & Immunotherapeutics 2013;9:917-923.
 † Wiley et al. MJA 2013.198.373-375.
 †† Haberg et al. NEJM 2013.363.333-340.

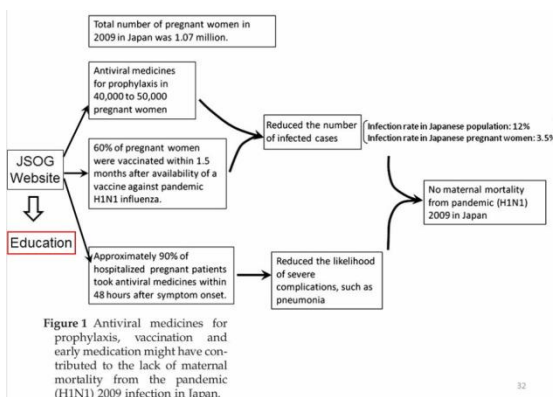


Figure 1 Antiviral medicines for prophylaxis, vaccination and early medication might have contributed to the lack of maternal mortality from the pandemic (H1N1) 2009 infection in Japan.

此外，根據 Dr. Saito 及其他學者的研究，孕婦使用 oseltamivir 或 zanamivir 都是安全的。

Risk of adverse fetal and pregnant outcomes following administration of oseltamivir or zanamivir during pregnancy							
Author	Antifluenza drugs	Fetal major anomalies when antiinfluenza drugs were used during 1 st trimester	Fetal loss when antiinfluenza drugs were used during 1 st trimester	Low birth weight < 2500g	Small for gestational age	Preterm birth	Another complication
Tanaka T et al. (JMAJ 2009)	oseltamivir	3/90 (3.3%)	3/90 (3.3%)	7/90 (7.8%)	?	4/90 (4.4%)	
Green G et al. (Obstet Gynecol 2012)	oseltamivir	0/18 (0%)	?	?	10/133 (7.5%)	?	Neurotizing enterocolitis (NEC) 1/133 (0.8%) †
Dommer B et al. (Drug Saf 2010)	oseltamivir	3/44 (6.8%)	7/115 (6.1%)	?	?	2/94 (2.1%)	-
Ivenson T et al. (Pharm Drug Saf 2011)	oseltamivir: 2 cases zanamivir: 3 cases both: 3 cases	3/24 (12.5%)	?	3/86 (3.5%)	0/86 (0%)	5/86 (5.8%)	Hypoglycemia 4/86 (4.6%) † OR (3.26;1.47-10.82)
Saito S et al. (AJOG 2013)	oseltamivir	2/159 (1.3%)	2/159 (1.3%)	53/624 (8.5%)	54/624 (8.7%)	26/707 (3.7%)	Hypoglycemia 3/340 (0.9%) NEC 0/624(0%)
Site et al. (AJOG 2013)	oseltamivir	0/15 (0%)	0/15 (0%)	5/50 (10%)	2/50 (4%)	4/50 (8%)	
Total	oseltamivir	9/335 (2.7%)	12/364 (3.3%)	63/800 (7.9%)	149/2075 (7.2%)	126/2059 (6.1%)	NEC 1/757(0.1%) Hypoglycemia 7/710 (1.0%)
	zanamivir	0/15 (0%)	0/15 (0%)	5/50 (10%)	2/50 (4%)	4/50 (8%)	

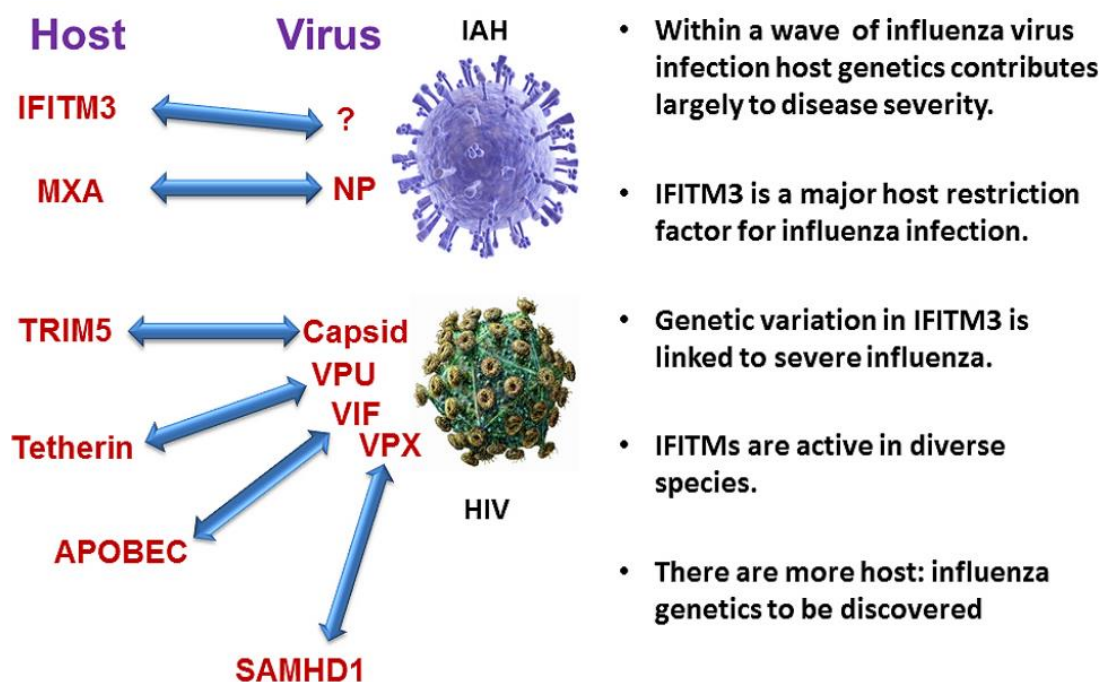
Pregnancy and Influenza Treatment					
<ul style="list-style-type: none"> Consult a doctor immediately after infection Take prescribed flu medications such as oseltamivir or zanamivir 					
Safety of anti-influenza medicines during pregnancy					
recommendation	Teratogenicity	Fetal loss	SGA	Preterm birth	Hypoglycemia
⊕ Oseltamivir	No risk (9/335: 2.7%)	No risk (12/364: 3.3%)	No risk (149/2075: 7.2%)	No risk (126/2059: 6.1%)	No risk (7/710: 1.0%)
○ Zanamivir	Unknown (0/15: 0%)	Unknown (0/15: 0%)	Unknown (2/50: 4%)	Unknown (4/50: 8%)	Unknown (0/50: 0%)
? Lanamivir	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
? Peramivir	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
× T-705 (Favipiravir)	+ (contraindication)		Unknown	Unknown (=: rabbit)	Unknown (=: rabbit)

美國 Dr. Frederick Hayden 幫大家整理感染流感病毒後的多樣性臨床表現，在不同族群，即有不同的表現，如新生兒得流感，可能是以不明原因發燒、敗血症、痙攣表現，免疫不明族群得到流感不一定會發燒，但是可能快速進展成肺炎，孕婦得流感，可能以早產、流感來表現，老年人得流感，也可能表現是意識改變。流感病毒可在呼吸道以下的地方表現，包含黏膜（睫膜炎、掉髮）、心血管疾病（心肌梗塞、心肌炎、心衰竭加重、血栓）、肌肉骨骼（肌炎、橫紋肌溶解）、新陳代謝/全身（糖尿病控制變差、敗血症、多重器官衰竭）、腎衰竭（溶血尿毒症候群）、血液（DIC、噬血症候群、低 γ 型血球蛋白血症）、中樞神經（雷氏症候群、腦炎、腦脊膜炎、GBS）、次發性細菌感染（腦膜炎雙球菌感染、中毒性休克症候群）等。抗病毒藥劑或是流感疫苗使用，可減少心臟疾病復發(OR 0.42)、腦中風機率(OR 0.72)或深部靜脈栓塞或肺栓塞（OR 0.74）。

治療方式

英國 Dr. Paul Kellam 說明宿主的基因的差異，在感染流感是否出現嚴重疾病也是重要的關鍵，IFITM3 基因是影響疾病嚴重度的最重要關鍵，出現變異時，得到流

感會產生嚴重疾病，有更多影響流感嚴重度的宿主基因變異正被尋找當中。



美國西北大學教授 Dr. Michael Ison 整理了流感臨床治療方式並分享他使用神經胺酸酶抑制劑的心得。

目前市場有的流感抗病毒藥劑包括金剛胺 (Amantadine、Rimantadine)、Arbidol、Nitazoxanide (實驗有效，但尚未核准使用於流感治療)、神經胺酸酶抑制劑 (Oseltamivir、Zanamivir、Laninamivir、Peramivir)、血清抗體、及合併治療。金剛胺是 M2 質子通道抑制劑。Arbidol 是 HA 融合抑制劑，抑制 A 及 B 型流感複製，使用方式為 200mg TID 5 到 10 天，目前僅在俄國及中國上市，目前也有發現有對 Arbidol 抗藥的病毒株。Nitazoxanide 原是抗寄生蟲藥，但是研究發現可阻擋病毒血球凝集素的成熟及進入細胞膜，和神經胺酸酶抑制劑同時使用有加成效果，在體內會轉換成 tizoxanide。金剛胺的問題是在抗藥性，H3N2 在亞洲、歐、美對金剛胺普遍出現抗藥性。神經胺酸酶抑制劑在發病 48 小時內使用，可降低病毒量、減輕症狀、降低肺炎機率、降低重症致死率，但超過 48 小時使用仍有一定效果，此外治療的期程可視情況延長。神經胺酸酶抑制劑中的 Oseltamivir 及 zanamivir 的孕婦藥物類別為 C，建議孕婦在嚴重流感時，不分孕期都可使用，

第三孕期可考慮增加劑量，藥物通過胎盤的濃度很低，統計指出，懷孕中吃神經胺酸酶抑制劑，對早產、出生時 Apgar 分數及胎兒發育等，都沒有顯著統計意義，在 2009 年 H1N1 流感大流行時，大多數孕婦是吃 oseltamivir，少數曾接受注射型的 peramivir 及 zanamivir，根據研究統計，這些藥劑減少孕婦 5 倍住加護病房的風險，並降低死亡率。此外，有研究認為同時合併金剛胺及神經胺酸酶抑制劑病人康復比較快。另外，同時使用兩種神經胺酸酶抑制劑 Oseltamivir 及 zanamivir，並不比單獨使用 Oseltamivir 的治療效果好。

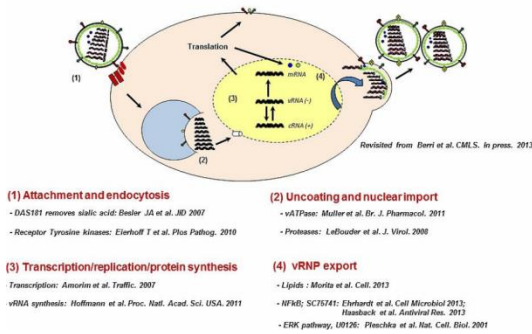
使用流感恢復期血清（含抗體力價 $\geq 1:640$ ）治療流感病人，比使用一般的免疫球蛋白可減少 40%死亡率。

來自法國的 Dr. Béatrice Riteau 介紹了免疫調節(immunomodulation)、細胞因子及蛋白酶（protease）在治療流感上的角色。傳染對抗流感病毒的研究都是在病毒本身，最新的研究則是從細胞/宿主上找尋新的對抗流感病毒的方式，包括有阻斷病毒在宿主細胞的複製循環及調節免疫反應。阻斷病毒複製的細胞相關因子有(1)病毒附著及宿主細胞吞噬(2)脫鞘與入核(3)轉譯/複製與蛋白質合成(4)病毒核醣核蛋白的輸出。

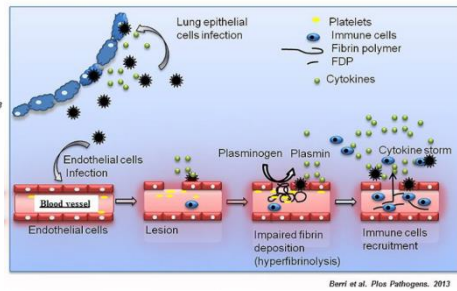
免疫調節的研究方向包括有增強抗病毒狀態（干擾素的治療、PAR-2 agonist）、減少肺部過度發炎造成組織損傷（Sphingosine analogues、TLR4 antagonists、Statins、anti-proteases）、止血機制（血小板活化、凝血、纖維蛋白溶解）。

PAR(Protease-Activated-Receptor)-1 活化會增加流感病毒造成的肺部發炎及致病性，Vorapaxar 是 PAR-1 的拮抗劑，對高病原性禽流感、Oseltamivir 抗藥的 H1N1 或許有治療潛力。胞漿素原(plasminogen, PLG)經由造成纖維溶解增加 A 流感病毒的致病力，跟病毒複製能力無關，但是與發炎反應有關。

Targeting cellular factors involved in IAV replication



Model of PLG-induced pathogenesis during IAV infection

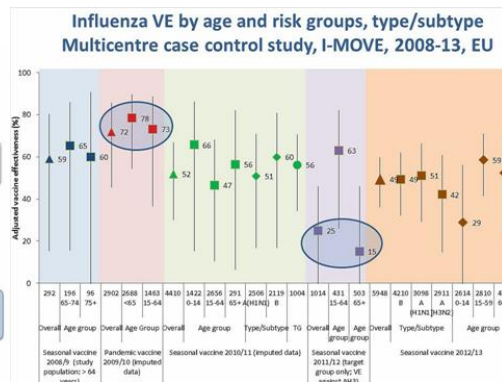
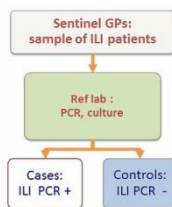


流感疫苗

Dr. Alain Moren 介紹他的 I-MOVE 團隊研究流感疫苗效益。I-MOVE 是歐洲研究各國流感疫苗效益的團隊，疫苗的效益包括上市前療效(efficacy)及上市後的效果 (effectiveness)。間接方式研究疫苗的效果，是比較使用疫苗及未使用疫苗的 2 個族群中的疾病發生率、或同一族群中使用疫苗前後的比較，或同一族群中的隨機對照試驗。觀察性研究設計的包括世代研究 (量測發生率、發生率人時) 及病例對照研究 (量測勝算比、密度、個案世代研究(量測 Risk ratio)、Test negative design (個案組為流感檢驗陽性，對照組為流感檢驗陰性)、Broome、個案含蓋率、個案個案等)。本署目前是由疫情中心黃婉婷醫師主持每季流感效果的評估研究，方式也是 test negative design 的病例對照研究。

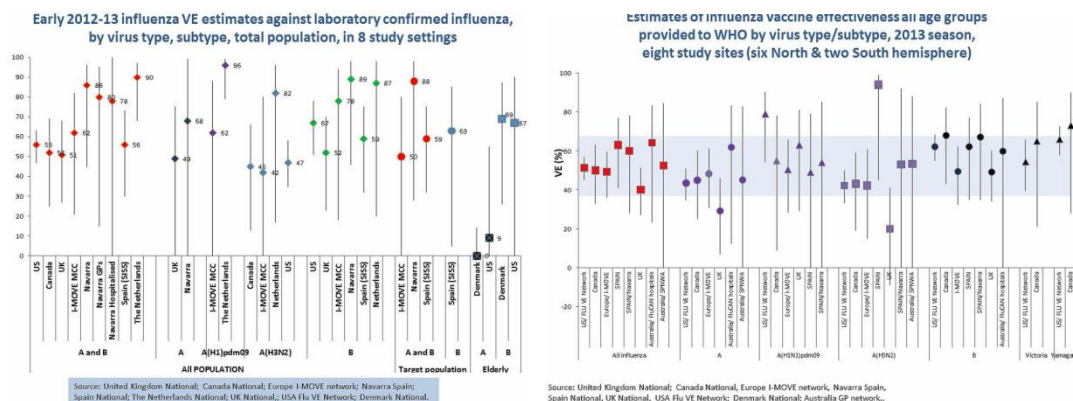
Methods: Multicentre test negative design study
I-MOVE network, 8 EU countries, 2008-13

- Study population**
Patients consulting for ILI/ARI in >1000 GP practices
 - Systematic statistical sampling of ILI/ARI patients to swab
 - Confirmation with RT-PCR or culture
 - EU ILI, swabbed <8 days after symptom onset
- Test-negative design** (sub type-specific analysis)
Case: Influenza (type/subtype) positive
Control: Influenza negative
- Study period**
Start: >14 days after vaccination campaign begin
End: Two weeks after last case
- Vaccinated**
Onset: >14 days after vaccination



I-MOVE 團隊目前包含美加澳歐 26 個組織，主要研究設計是以 Test-negative design 的病例對照研究，每個流感季的研究從疫苗接種 14 日後起算，最後一例病例發生後 2 個星期結束，是否有接種流感疫苗的定義為接種要超過 14 天。I-MOVE 會

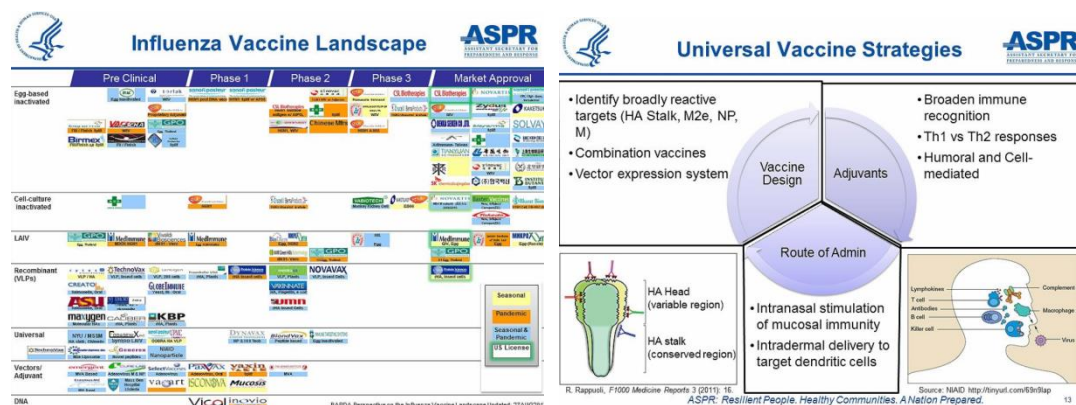
按年齡層、疫苗種類、高風險族群及不同流行病毒株進行疫苗效果評估。WHO 每年二月及九月也會將 I-MOVE 及全世界其他研究流感疫苗效果團隊（亞洲並沒有團隊提供資料給世界衛生組織）估算的疫苗效果做最後的彙整。



I-MOVE 團隊也會評估前一季的流感疫苗施打後，對下一季的流感病毒是否仍有效，但是因為研究結果並不一致，尚不能做出結論。

美國衛生部 Dr. Shang Li 介紹了美國衛生部對新一代流感疫苗研發的看法。流感病毒因抗原常常改變，每年都需接種流感疫苗，現行流感疫苗的效果只是中等而已，以往製造疫苗是用雞蛋製造，也會遇到有時人類身上分離的流感病毒株在雞蛋中生長不好，或是突然而來的流感大流行需求，造成疫苗產能不足的問題，H5 或 H7 的流感大流行候選疫苗的抗原性也不是很好，因此新一代的流感疫苗研發是非常需要的。美國衛生部的 BARDA 研究單位，工作重點在強化既有流感疫苗的生產量能、建立大流行前疫苗儲備、擴增國內疫苗製造能力，並支持新的疫苗研發（包含細胞培養疫苗、重組疫苗、新的佐劑、廣效性疫苗、製程改良），細胞培養流感疫苗有多家廠商正在研發，Norvatis 的疫苗已經於 2012 年底上市，三種佐劑也在不同的候選大流行可能的流感疫苗株上搭配使用，GSK 的 AS03 及 Norvatis 的 MF59 也都用在 H7N9 流感疫苗開發上。重組疫苗(Recombinant vaccine) 可比較快進行疫苗生產，rHA 重組流感疫苗已經在 2013 年初上市，VLP 及 HA-Flagellin 尚在研發。美國衛生部目前寄望廣效性流感疫苗能研發成功，預期可

對季節性及大流行流感病毒都有效、減少每年都要追加一次的必要性、增加疫苗效果、減少疫苗短缺的問題、增加全球流感疫苗儲備，並期待在大流行前就可替族群增加部分或是完全的保護力。但是廣效性疫苗的研發都仍在初步階段，目前是 HA stalk-based 的廣效性疫苗看起來比較有希望成功。



俄羅斯的 Dr. Larisa Rudenko 介紹了俄國開發的大流行活性減毒疫苗，俄羅斯從 1937 年第一次分離到流感病毒後，即展開活性減毒流感疫苗的研發，1954 年，活性減毒流感疫苗開始用於 12 歲以上的成人，1961 年，經過改良後，疫苗也用在 1-14 的兒童，1977 年即利用基因重組開發流感疫苗株，1982 年開始，俄羅斯已經使用基因重組流感活性減毒疫苗於成人及小孩（3 至 14 歲）。重組方式是取每年 WHO 公布的疫苗株病毒的 HA 及 NA 基因，再加上 6 段從主要疫苗株 A/Leningrad/134/17/57(H2N2)及 B/USSR/60/69 的基因合成。針對可能大流行的病毒，除了 H5N2、H1N1pdm09 疫苗已完成開發，H7N3、H2N2、H7N9 等疫苗也陸續進行臨床試驗或是正在開發當中。大流行活性減毒疫苗的臨床試驗，需研究疫苗安全性、疫苗株病毒的複製能力、基因的穩定性、疫苗株病毒的傳播能力、抗原性（包含 HAI、MN、IgA、IgG、CMI 試驗）等。俄羅斯的合作夥伴包括有美國 CDC、衛生部、WHO、比爾蓋茲基金會、泰國 GPO、印度 SII、中國 BCHT 等。

公共衛生政策

英國衛生部的 Dr. Guy Walker 分析數理模型於流感大流行決策分析的實用性，在流感大流行整備時，需要數理模型協助找出可能的風險範疇及探討哪些政策在一切充滿不確定性時是比較可能可行的。模型也會以合理最差場景（Reasonable Worst Case Scenario, RWC）進行模擬，以供國家流感整備計畫參考（場景設定為：大流行時有 50%人口生病、25%有併發症、高峰時每週有 10-12%人生病包含 15-20%請假、住院比率達 4%及致死率達 2.5%）。

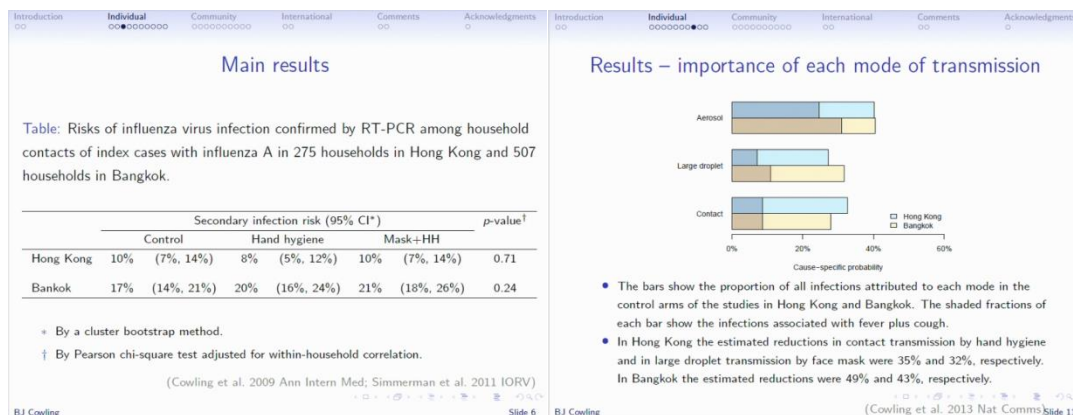
在 Dr. Walker 的模型研究認為，有效的大流行防治作為包括有：發病後快速給予抗病毒藥物治療，建議每個人都能吃得到抗病毒藥，若儲備量<50%全人口，建議優先給高危險族群及學童，若儲備量>50%全人口，可考慮家戶使用預防性抗病毒藥，另外大流行前疫苗針對學童及高危險群的疫苗注射也是有效，還有適時給予抗生素治療次發性細菌感染。

模型認為以下大流行防治措施可能有效，包括：在家自主隔離、關閉學校、取消公眾集會、延遲疫苗接種、在源頭根除。

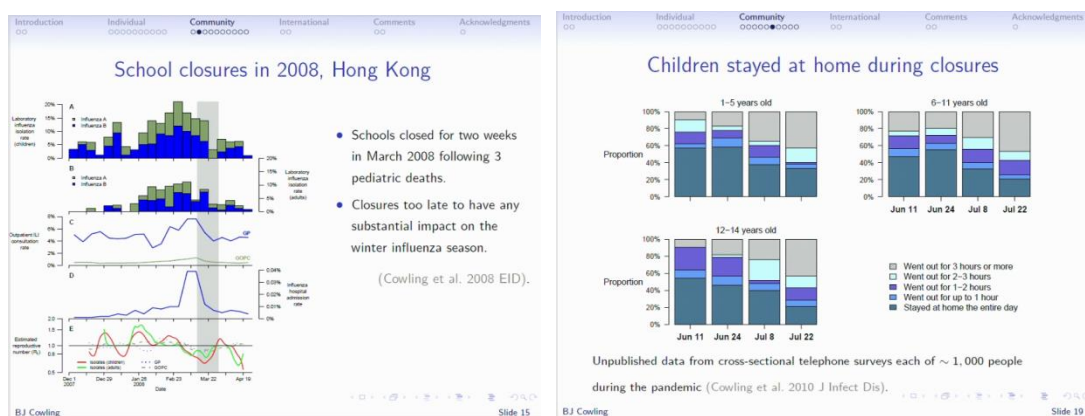
無效的措施包括有境外阻絕、旅遊管制、當抗病毒藥劑已充足時仍在集中火力宣導個人衛生防護（大眾不易消耗大量湧入的衛教宣導）。

在大流行時，數理模型的角色在預估最差的情況會有多少人感染、住院及死亡，疫情何時會達高峰，後勤準備是否足夠，政策調整的影響（如限縮抗病毒藥劑的使用對象，停課等），Dr. Walker 的 SPI-M 模型團隊在 H1N1 大流行時的預測也相當的精準。

響，傳染途徑（飛沫及接觸傳染）不同而影響影響效果，洗手及戴口罩的實證，需要後續更多的研究。



學校停課的效果，也許可以壓低疫情高峰時的感染人數及住院人數，但是實際效果可能有限，太晚決定停課或是停課時，學童到公共場所活動，都會降低停課的效果，他先前針對學校停課或是暑假對流感疫情的研究，認為可減少同年齡層間 11%（13-19 歲）到 59%（0-12 歲）的病毒傳播。



此外 Dr. Cowling 認為，入境發燒篩檢不能有效延遲國內的傳播，隔離檢疫所需的人力和金錢甚多，也不易持久，另外，出境發燒篩檢，在 2009 H1N1 也沒有被施行，WHO 在 2006 的文章認為，NPI 的效果少有實證，出境發燒篩檢或許有效，但是其他境外防疫措施，如旅遊限制的可行性就很有限。

WHO 的 Dr. Marie-Paule Kienny 講述 WHO 在流感疫苗的全球行動計畫(Global Action Plan, GAP)，GAP 有三個主要目標：增加季節性流感疫苗的使用、增加流感疫苗生產及疫苗研究發展。WHO SAGE 小組在進行流感疫苗施打建議使用了一個概念矩陣，以疾病負擔、疫苗效益、成本效果、執行難度來評估疫苗目標族群（小孩、老人、孕婦、高危險群、醫療人員），懷孕婦女是目前 WHO SAGE 小組推薦的季節性流感最高優先族群，其他四個優先族群為：醫療人員、5 歲以下（特別是 6-23 個月大幼兒）孩童、老人及有慢性病族群。

Evidence Evaluation: Conceptual Matrix

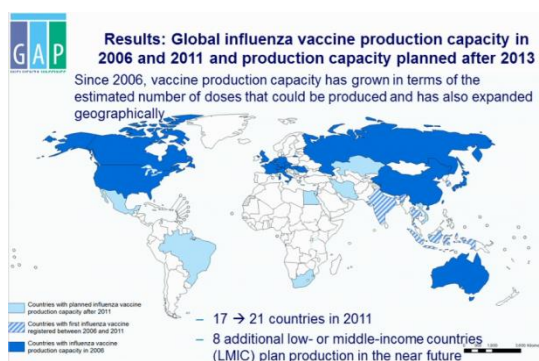
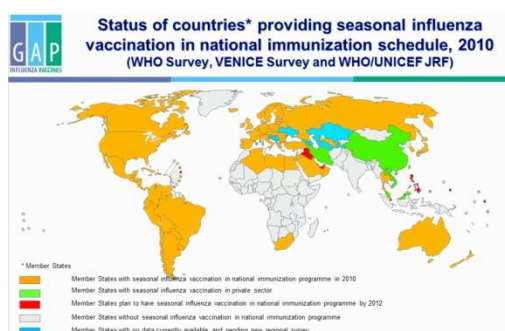
Key Issue	Target Population				
	Children (<5 years) (<2 years)	Elderly	Pregnant Women	High-Risk Groups	Health Care workers
Burden of Disease					
Vaccine Performance (efficacy, effectiveness, impact, safety)					
Cost-Effectiveness					
Operational Issues					

• What data exist?
• What data are needed?
• What are the gaps?
• What infrastructure or technology could address these issues in the future?

Assessment of Influenza Risk and Influenza Vaccine Characteristics in Various Risk Groups

Risk Group	Feasibility of Delivery	Disease Severity	Vaccine Effectiveness	Indirect Benefits
Pregnant women	++	+++	+++	++
Healthcare workers	++	+	+++	+
Children, 2-5	+	++	++	-
Children, < 2	++	+++	+	-
Elderly	+	+++	+	-
Underlying Health Conditions	+	+++	+	-

WHO 56.19 的決議是流感疫苗施打國家在 2010 年要達成老年感群疫苗含蓋率達 75%並且要將懷孕婦女加入施打建議對象，但只有少部分國家達成。全世界也只有 50%國家將流感疫苗納為國家政策。WHO 為了提昇全球流感疫苗產量，也在努力技術轉移給中低收入國家進行疫苗的生產。亞洲的印度、印尼、泰國也在近年開始生產自己的流感疫苗。



三、心得

在本次感防治年會中，不管是流感病毒學研究、相關致病機轉、人畜介面的研究、流感診斷、最新治療進展、疫苗研發進度及公共衛生政策等，各國學者都提出相當精闢的研究成果，也相信相關資訊對於我國在流行病學及公共衛生政策的研擬上，具有相當大的幫助。

我國自 SARS 之後，又再次面對到 2009 H1N1、H7N9、MERS-CoV 等病毒之威脅，在本次會議中也取得國際最新 H7N9 流感防治策略及大流感準備、最新流感疫苗、抗病毒藥劑研發、流行病學研究等資訊，以提供 H7N9 防治策略修訂時參考，台大公衛學院的金傳春老師也在會議中代表我國與各國分享台灣首例境外移入 H7N9 感染病例及全球首例 H6N1 感染病例，並介紹農委會有關台灣禽類禽流感的監測。

全球流感病毒之防治，均認為流感疫苗注射為一個有效的防堵辦法，各國學者也提出相當多有關流感疫苗之研究，此外，孕婦流感疫苗注射的好處，除了保護自己也保護了新生兒，安全性也佳，WHO 也將孕婦列為疫苗施打順序第一位，此外，日本在婦產科醫學會的大力支持疫苗、抗病毒藥劑、就診分流、即時分享疫情防治資訊的方式下，達成日本孕婦在 2009 H1N1 大流行疫情時零死亡的驚人紀錄，或可供台灣未來季節性大流行流感病毒防治時的參考。

當流感大流行發生時，在公共衛生方面除給予抗病毒藥物治療、抗病毒藥儲備、預防投藥、針對學童及高危險群給予疫苗注射、適時給予抗生素治療次發性細菌感染，也可考慮在家自主隔離、關閉學校、取消公眾集會及在源頭根除等措施防堵流感病毒之傳播。我國也可針對相關的研究結果，與學者合作，建立流感大流行的風險評估模型，並藉風險評估模型之推估，預測可能產生較大流行的流感病毒，並預備足夠的疫苗，並研擬相關公共衛生防治政策。

四、建議

建議流感研究領域、監測、防治政策相關同仁能持續參加未來的流感防治年會，除取得流感研究的最新資訊外，並可於會議中分享台灣流感防治經驗及相關研發成果。

會議中多個演講者分享孕婦施打流感疫苗的好處及安全性，世界衛生組織也將孕婦列為流感疫苗第一優先，本署未來也可考慮將孕婦列為本署公費流感疫苗的優先施打對象之一。