



# 新型A型流感疫情現況 H7N9 & H5N6

衛生福利部 疾病管制署

羅一鈞



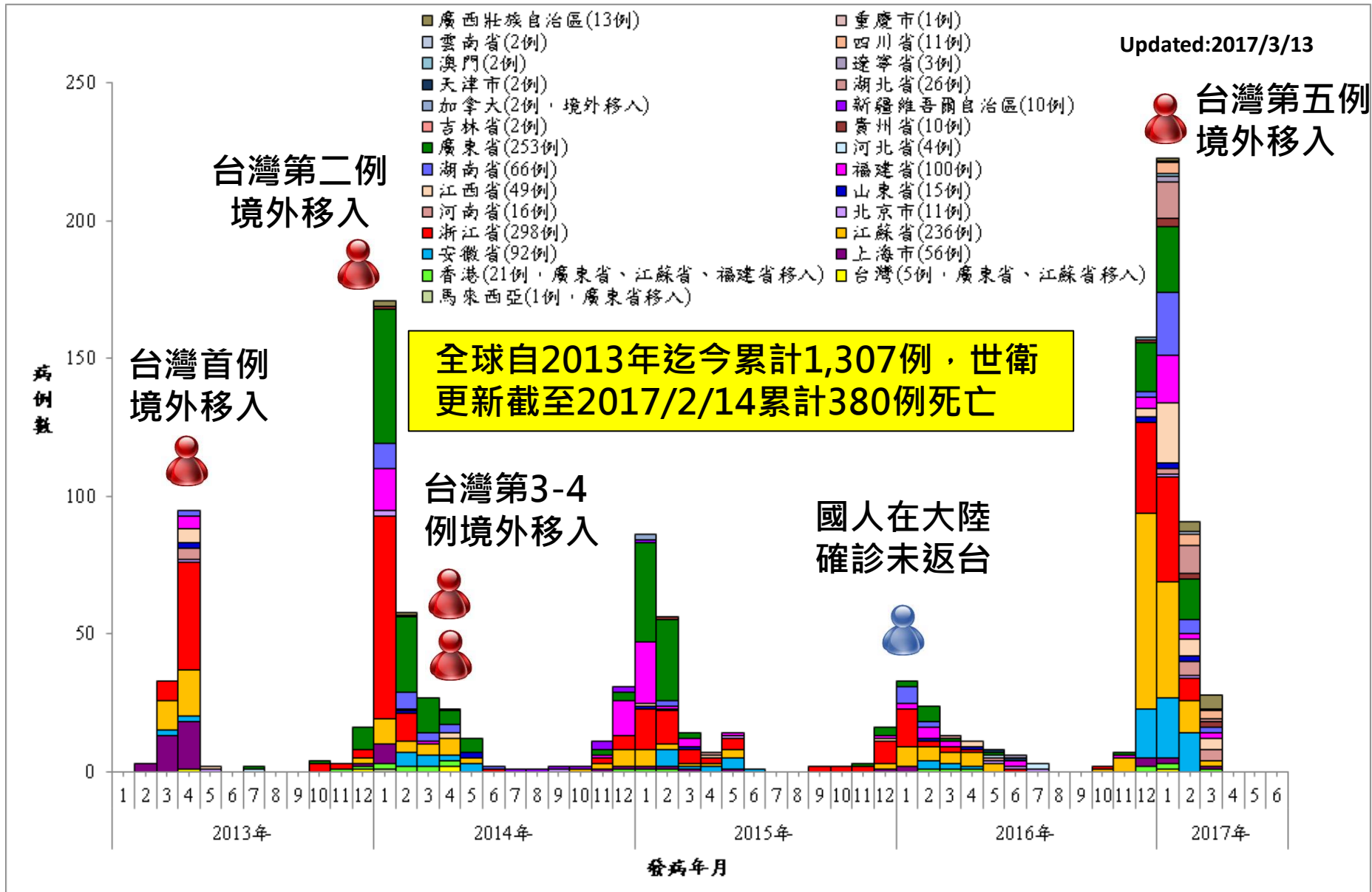
# 新型A型流感比較表



|          | H5N6流感                     | H7N9流感                         |
|----------|----------------------------|--------------------------------|
| 傳染途徑     | 均為禽傳人<br>人傳人尚無案例           | 絕大多數為禽傳人<br>人傳人罕見，僅零星案例        |
| 禽鳥案例流行地區 | 韓國、日本、中國大陸                 | 中國大陸                           |
| 人類病例感染地區 | 中國大陸                       | 中國大陸                           |
| 對禽鳥致病性   | 高致病性，可引起禽鳥大量死亡             | 原本為低致病性，但近日已發現高致病性突變株可引起禽鳥大量死亡 |
| 人類病例總數   | 17例（含12死）                  | 1224例（含359死）                   |
| 致死率      | 約70%                       | 約30-40%                        |
| 症狀       | 初期為類流感症狀，發展為嚴重肺炎，可引發多重器官衰竭 | 初期為類流感症狀，發展為嚴重肺炎，可引發多重器官衰竭     |
| 治療       | 抗病毒藥物、重症加護治療               | 抗病毒藥物、重症加護治療                   |



# H7N9流感病例流行趨勢



# 中國大陸2016年入秋後新型A型流感病例分布

本季入秋(2016/10/1)迄今  
累計**509**例，以江蘇**133**例、  
浙江**80**例、廣東**58**例及安  
徽**54**例為多；個案多具禽  
類、活禽市場暴露史，以  
50歲以上為多。



此波疫情特色(世衛)

- ◆ 比往年提早發生、病例數增加快、地理分佈廣、鄉村病例佔比上升
- ◆ 危險因子：活禽市場、backyard flocks





- 訂定「推動市場禁止活禽宰殺及販售政策之裁罰基準」提供地方政府聯合稽查小組及相關部會參依
- 2013年5月17日起實施禁止市場活禽宰殺及販售政策



## 禁止 陳列、展示及販售活禽

預防 H7N9 流感

染病活禽的分泌物、排泄物等會汙染周遭環境，民眾可能會吸入或接觸到病毒顆粒染病。

- ✓ 活禽除得於家禽飼養場、販運商、零批商及屠宰場業者間陳列、展示及買賣外，其他任何場所及人員不得為之。
- ✓ 違規者依傳染病防治法第70條：處新台幣 **3,000元~15,000元罰鍰**，限期未改善者，連續處罰。

中央流行疫情指揮中心 關心您

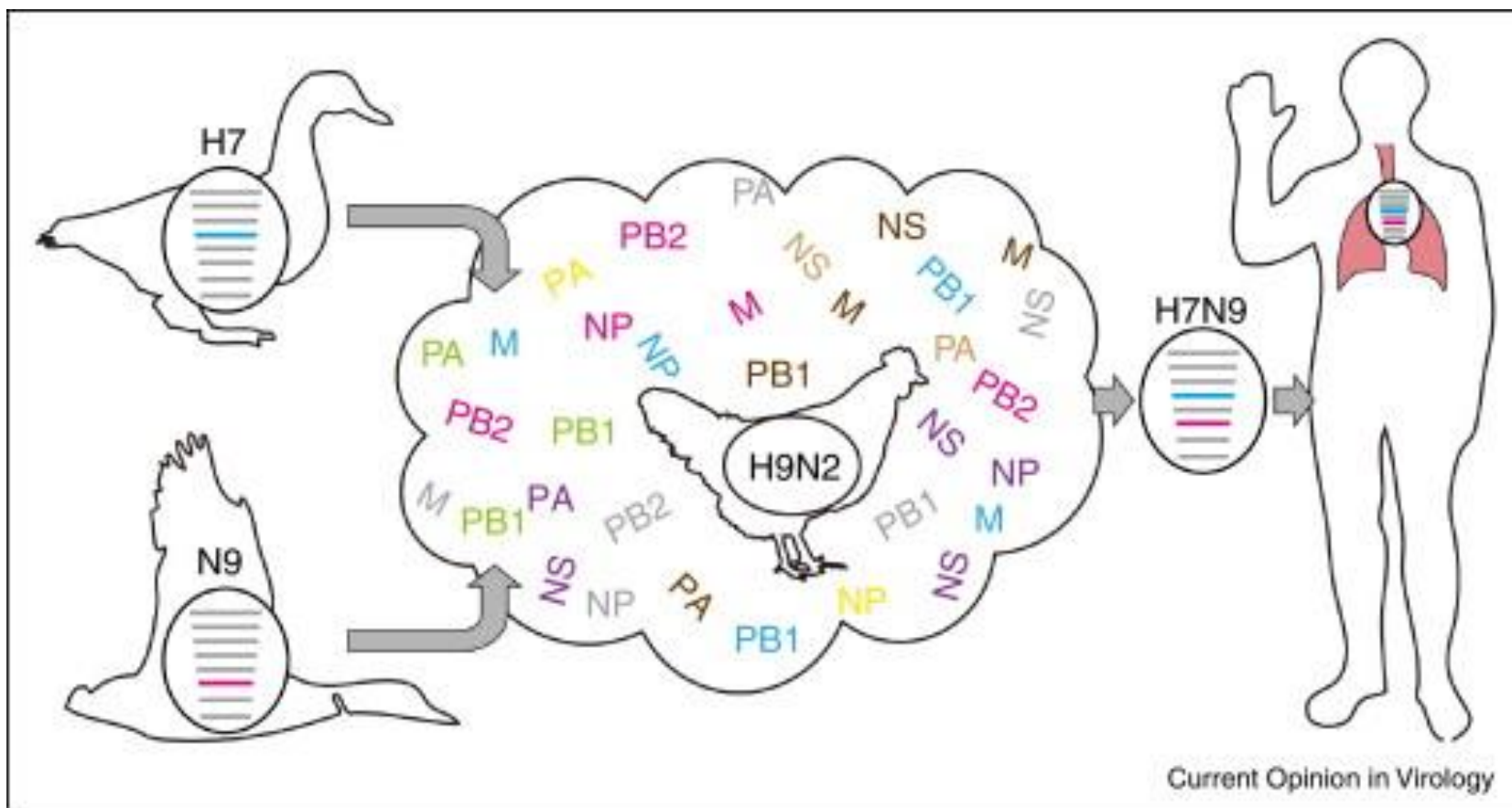
疾病管制局廣告



# 我國H7N9流感歷年確定病例列表

|   | 個案/<br>身份  | 旅遊史或居住<br>地/禽鳥接觸史          | 發病日        | 確診日        | 病況                | 克流感<br>抗藥性 | 接觸者          |
|---|------------|----------------------------|------------|------------|-------------------|------------|--------------|
| 1 | 53歲男<br>台商 | 江蘇蘇州<br>無禽鳥接觸史             | 2013/4/12  | 2013/4/24  | 2013/5/24<br>康復出院 | 有          | 139人<br>無人感染 |
| 2 | 86歲男<br>陸客 | 江蘇常州<br>無禽鳥接觸史             | 2013/12/19 | 2013/12/31 | 2014/1/20<br>死亡   | 無          | 149人<br>無人感染 |
| 3 | 44歲女<br>陸客 | 江蘇南京<br>曾至南京某傳統<br>市場購買雞屠體 | 2014/4/17  | 2014/4/22  | 2014/5/31<br>康復出院 | 無          | 94人<br>無人感染  |
| 4 | 39歲男<br>台商 | 北京、江蘇崑山<br>無禽鳥接觸史          | 2014/4/19  | 2014/4/25  | 2014/5/8<br>康復出院  | 無          | 122人<br>無人感染 |
| 5 | 69歲男<br>台商 | 廣東陽江<br>無禽鳥接觸史             | 2017/1/23  | 2017/2/4   | 2017/2/27<br>死亡   | 有          | 141人<br>無人感染 |

# H7N9流感病毒起源



## 2013/4/24 – 我國首例境外移入H7N9確定病例

- 53歲資訊工程師，4/9 由江蘇蘇州返回台北
  - 3/28-4/9 在江蘇蘇州出差工作
  - 病史：高血壓、B型肝炎帶原
  - 無禽鳥接觸史
- 4/12出現發燒、倦怠
  - 無上呼吸道症狀
- 4/16
  - 到市區某耳鼻喉科診所，建議至大醫院急診
  - 醫院當天向疾管局通報H7N9，但喉頭拭子PCR陰性
  - 開始使用克流感早晚一顆(75 mg BID)







## 我國2013年首例H7N9確定病例臨床病程

- 4/17 – 血液檢查

| WBC  | Hb   | PLT  | Seg | Lym   | Cre | BUN  | AST |
|------|------|------|-----|-------|-----|------|-----|
| 7950 | 14.6 | 111K | 44% | 48.7% | 1.2 | 20.7 | 52  |

- 胸部X光正常

- 4/18-4/19 – 右下肺葉浸潤，持續發燒

- 4/20 – 咳血 + 血氧不足、呼吸衰竭

- 轉診至台大醫院急診，插管入住加護病房
  - 呼吸器 + 克流感早晚兩顆(150 mg BID)
  - 向疾管局通報不明原因肺炎
  - 喉頭拭子檢驗仍為H7N9 PCR陰性



## 不明原因肺炎監測

- 2010年起與合作醫院約29家(其中13家為醫學中心)收集個案
  - 社區型肺炎合併呼吸衰竭
  - 經過一般臨床檢驗無法找出致病原
- 送呼吸道檢體至疾管署進行multiplex PCR
  - Influenza A(H1N1), A(H3N2) and B viruses
  - Parainfluenza viruses 1–3
  - Respiratory syncytial virus (A and B)
  - Human coronavirus (229E, NL63, OC43, and HKU1)
  - 其他病毒: adenovirus, enterovirus, rhinovirus, human metapneumovirus, parvovirus B19, human bocavirus, and viruses of the human *Herpesviridae*



## 我國2013年首例H7N9確定病例臨床病程

- 4/20收集的氣管內抽吸物 (endotracheal aspirate)
  - 醫院自行檢驗A型流感 PCR陽性(無法分型)
  - 4/23 醫院自行檢驗H7 PCR陽性，通報疾管局
- 4/23再度收集氣管內抽吸物
  - 4/24疾管署確認H7 PCR陽性，基因序列確認為H7N9
  - 4/24召開記者會公布我國首例，並通報世界衛生組織
- 接觸者調查共139名
  - 3名家人、26名親友同事、110名醫療人員
  - 其中3名醫療人員出現上呼吸道症狀，均檢驗H7N9陰性



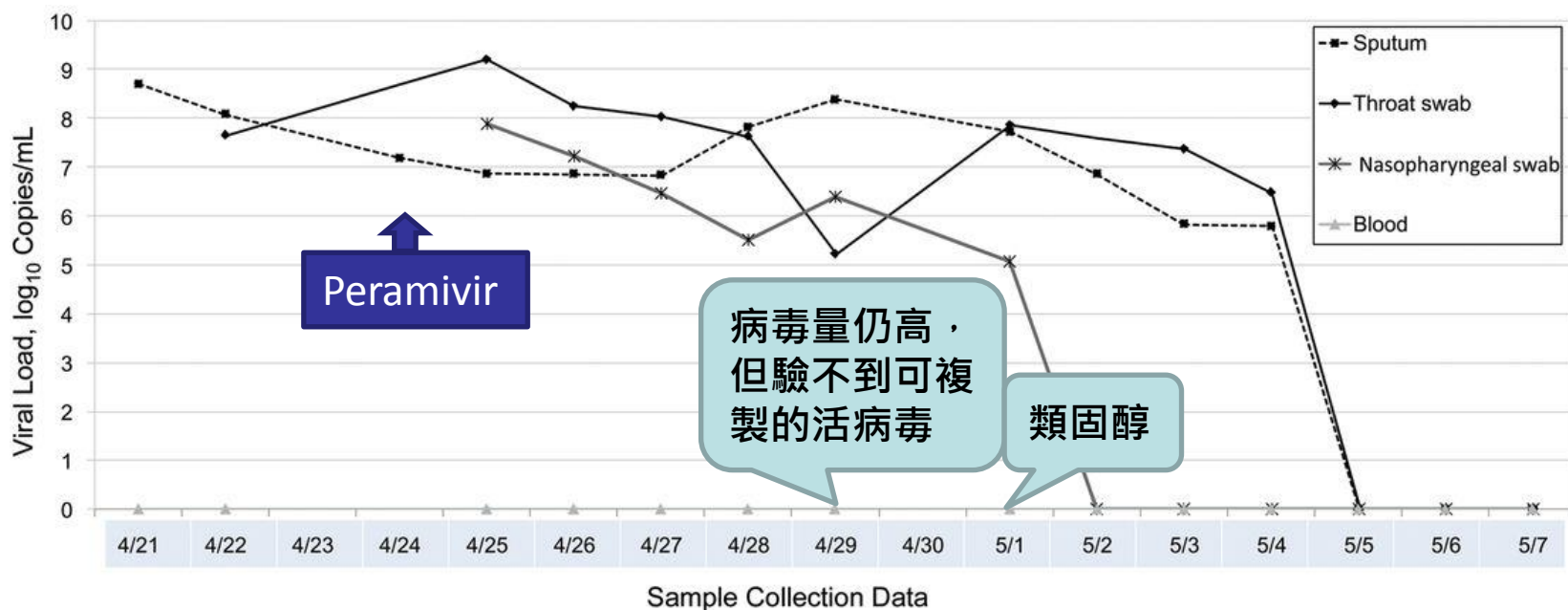
## 我國首例H7N9確定病例處理經驗

- 監測系統的不足之處
  - 喉頭拭子屢次檢驗均陰性
  - 於4/26修改H7N9檢驗項目，納入痰液及氣管、支氣管抽吸物等下呼吸道檢體，以提高檢驗敏感度
- 病況嚴重且有克流感抗藥性
  - 基因序列顯示有與克流感抗藥性相關的突變(R292K)
  - 4/24轉為靜脈注射的Peramivir使用，但病毒量仍高
    - 4/20:  $3.6 \times 10^8$  copies/mL
    - 4/25:  $2.9 \times 10^7$  copies/mL
    - 4/26:  $2.8 \times 10^7$  copies/mL
  - 病人病況改善，於5/24出院

嘗試使用Tocilizumab  
(IL-6 receptor antibody)



# 我國首例H7N9確定病例病毒量及血清抗體力價變化



**B**

| Virus Strain | Virus source      | HI Titer (MNT Titer) |       |       |      |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      | 5/15  |
|--------------|-------------------|----------------------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| H7N9         | S <sub>0422</sub> | <1:10                | <1:10 | <1:10 | 1:10 | <1:10 | <1:10 | 1:10  | <1:10 | 1:20 | 1:20 | 1:40 | 1:80 | 1:80 | 1:80 | 1:80 | 1:80 | 1:160 |
|              | T <sub>0422</sub> | <1:10                | <1:10 | <1:10 | 1:10 | 1:10  | <1:10 | <1:10 | <1:10 | 1:20 | 1:20 | 1:40 | 1:80 | 1:80 | 1:80 | 1:80 | 1:80 | 1:160 |

Lin P et al. Clin Infect Dis. 2014;58:242-246

抗藥性哪裡來？4/17開始吃克流感  
4/17檢體用NGS檢測已有野生株和抗藥病毒併存



## 我國首例H7N9確定病例接觸者血清抗體追蹤情形

**Table 1** The characteristics of exposure and results of hemagglutinin inhibition (HI) in persons with close contact with the confirmed index case.

|                                                                                           | Age, sex | Role (type of exposure)                          | Exposure duration <sup>a</sup> | Date of sampling <sup>b</sup> | HI results |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------|
| Index case                                                                                | 53,M     | NA                                               | NA                             | Day 18                        | 1:80       |
| <i>Exposure case (EC) with unprotected close contact</i>                                  |          |                                                  |                                |                               |            |
| EC 1                                                                                      | 53,F     | Family (household contact)                       | Day -3 to Day 10               | Day 24                        | <1:10      |
| EC 2                                                                                      | 25,M     | Family (household contact)                       | Day -3 to Day 10               | Day 24                        | <1:10      |
| EC 3                                                                                      | 52,F     | Family (bedside care)                            | Day 8 to Day 10                | Day 18                        | <1:10      |
| EC 4                                                                                      | 51,M     | Friend (golf-playing and having a meal together) | Day 2                          | Day 23                        | <1:10      |
| EC 5                                                                                      | 48,M     | Friend (golf-playing and having a meal together) | Day -3, Day 2                  | Day 28                        | <1:10      |
| <i>Exposure case (EC) as healthcare workers with standard precaution in close contact</i> |          |                                                  |                                |                               |            |
| EC 6                                                                                      | 41,F     | Healthcare workers (nursing)                     | Day 10                         | Day 21                        | <1:10      |
| EC 7                                                                                      | 28,F     | Healthcare workers (nursing)                     | Day 10                         | Day 21                        | <1:10      |
| EC 8                                                                                      | 26,F     | Healthcare workers (nursing)                     | Day 11                         | Day 20                        | <1:10      |
| EC 9                                                                                      | 25,F     | Healthcare workers (nursing)                     | Day 11                         | Day 20                        | <1:10      |
| EC 10                                                                                     | 30,F     | Physician (patient care)                         | Day 8                          | Day 23                        | <1:10      |
| EC 11                                                                                     | 29,M     | Physician (patient care)                         | Day 8                          | Day 23                        | <1:10      |
| EC 12                                                                                     | 32,M     | Physician (patient care)                         | Day 8                          | Day 22                        | <1:10      |
| EC 13                                                                                     | 30,F     | Physician (patient care)                         | Day 9                          | Day 24                        | <1:10      |
| EC 14                                                                                     | 31,F     | Physician (patient care)                         | Day 9                          | Day 26                        | <1:10      |

接觸者血清抗體均陰性

<sup>a</sup> Day 0 = the first day of fever in index case.

<sup>b</sup> Day 0 = the day of fever onset or the earliest exposure.



**Table 2. Susceptibility of Plaque-Purified Neuraminidase (NA) Variants of A/Taiwan/1/2013(H7N9) Virus to NA Inhibitors**

| A/Taiwan/1                    | IC <sub>50</sub> , nM ± SD (Fold-Difference) <sup>a</sup> |                   |                       |                   |                  |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|------------------|
|                               | Oseltamivir                                               | Zanamivir         | Peramivir             | Laninamivir       | A-315675         |
| NA-WT                         | 0.28 ± 0.02                                               | 0.65 ± 0.13       | 0.08 ± 0.02           | 0.74 ± 0.16       | 0.12 ± 0.01      |
| NA-E119V                      | 23.56 ± 4.84 (84)                                         | 6.01 ± 2.57 (9)   | 0.10 ± 0.01 (1)       | 1.31 ± 0.25 (2)   | 0.14 ± 0.01 (1)  |
| NA-I222K                      | 8.82 ± 0.27 (32)                                          | 4.91 ± 0.68 (8)   | 0.48 ± 0.08 (6)       | 9.34 ± 1.17 (13)  | 0.82 ± 0.16 (7)  |
| NA-I222R                      | 10.43 ± 0.62 (37)                                         | 7.89 ± 1.82 (12)  | 0.94 ± 0.13 (12)      | 10.55 ± 1.06 (14) | 0.71 ± 0.08 (6)  |
| NA-R292K                      | 2873 ± 1334 (>10 000)                                     | 35.68 ± 4.28 (55) | 126.96 ± 22.73 (1587) | 16.33 ± 3.19 (22) | 1.60 ± 0.11 (13) |
| Reference viruses A(H3N2)     |                                                           |                   |                       |                   |                  |
| A/Washington/01/2007, NA-WT   | 0.07 ± 0.02                                               | 0.23 ± 0.03       | 0.23 ± 0.03           | 0.29 ± 0.11       | 0.18 ± 0.07      |
| A/Bethesda/956/2006, NA-R292K | 3974 ± 1445 (>10 000)                                     | 6.83 ± 1.01 (30)  | 16.27 ± 0.89 (71)     | 2.51 ± 0.09 (9)   | 2.46 ± 0.33 (14) |

Amino acid substitution in the NA according to N2 amino acid numbering; substitutions correspond to E115V, I219K/R and R289K in the NA of 2013 H7N9 virus. No changes in the NA of wild-type (WT) virus. The World Health Organization Antiviral Working Group criteria are as follows: normal inhibition, <10-fold; reduced inhibition, 10–100-fold; highly reduced inhibition, >100-fold.

Abbreviation: SD, standard deviation.

<sup>a</sup> The median inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) is defined as the concentration needed to inhibit NA activity by 50%; fold-difference, compared with the IC<sub>50</sub> of WT virus.

**2013年台灣具R292K突變之H7N9病毒株：對克流感、Peramivir (Rapiacta)均具高度抗藥性，對瑞樂沙、Laninamivir感受性也下降。**

Marjuki et al. J Infect Dis. 2015;211:252-257





# H7N9流感預後因子

- 與不良預後有關的因子：
  - 治療後喉頭拭子H7N9病毒量未下降
  - 病毒出現抗藥性突變R292K
  - 使用全身性類固醇
- 與預後無關的因子：
  - 住院前已有症狀日數
  - 住院時初始喉頭拭子H7N9病毒量

野生株vs.突變株(R292K抗藥性)  
雪貂實驗顯示：

- 野生株在上呼吸道具優勢
- 突變株在下呼吸道可穩定維持



# 2013年H7N9流感臨床總結

- 禽傳人或局限性人傳人。潛伏期1-10天(可能入境數天才發病)
- 臨床特點：
  - 快速進展的嚴重肺炎，可併發急性呼吸窘迫症(ARDS)、敗血性休克、多重器官衰竭，需使用呼吸器甚至葉克膜。
  - 可以是輕症（兒童、年輕人較多），重症較常發生在有慢性疾病的中年人或老年人。
- 治療：
  - 早期給予抗病毒藥物有助於降低疾病嚴重度與死亡率。
  - 已有案例報告在治療後迅速出現克流感抗藥性。對策：高劑量或合併使用兩種抗病毒藥物、靜脈注射抗病毒藥物(Peramivir)、注射恢復期血清。(實證基礎不足)
  - 處理ARDS：lung-protective ventilation strategies, conservative fluid management。(避免使用全身性類固醇)



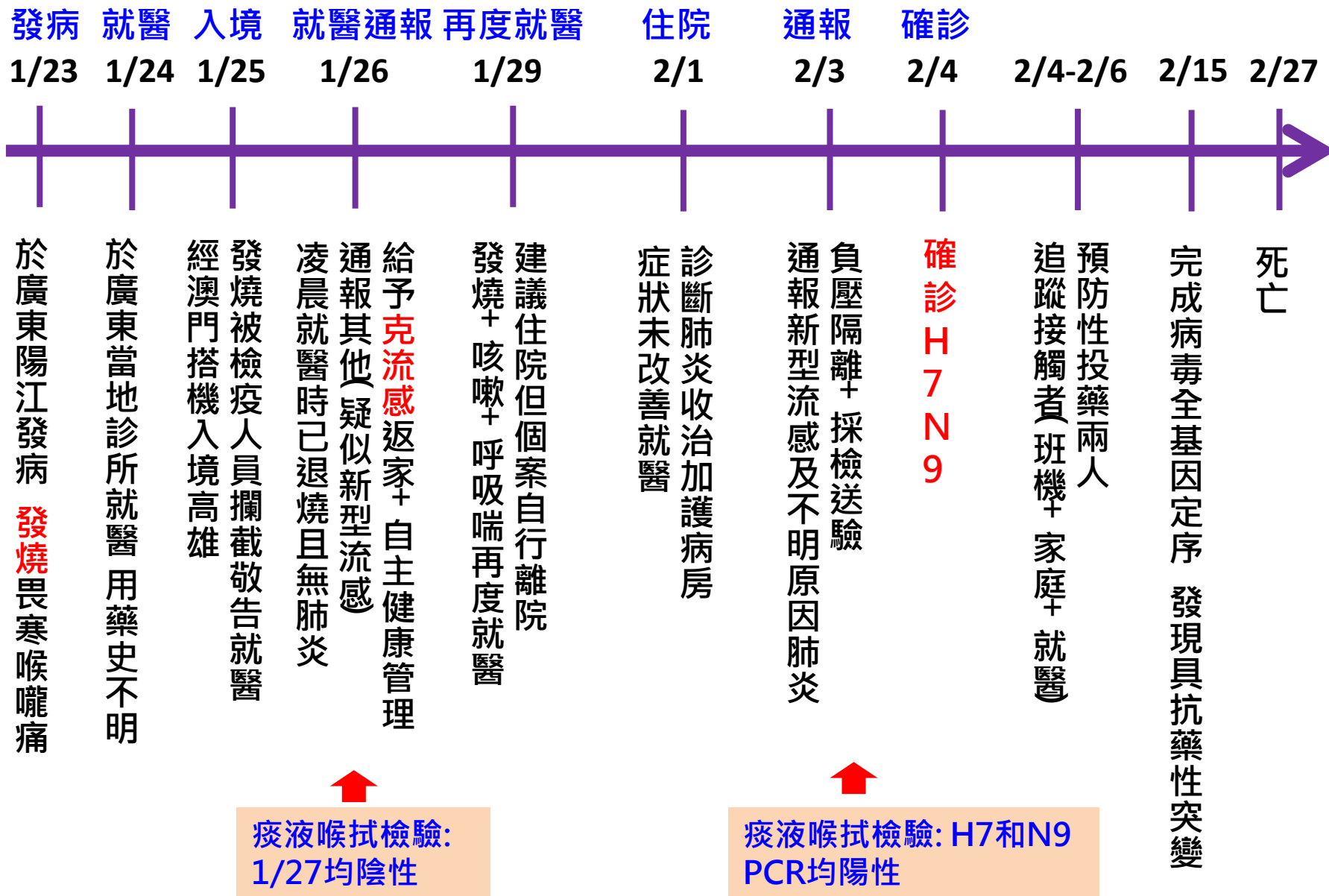


# H7N9流感醫療人員個人防護裝備 (2013版)

| 處置項目                  | 場所                  | 外科口罩 | N95口罩 | 手套             | 隔離衣            | 護目裝備           |
|-----------------------|---------------------|------|-------|----------------|----------------|----------------|
| 一般檢查、<br>收集病史         | 門診、急診檢傷區            | V    |       | V <sup>a</sup> | V <sup>a</sup> | V <sup>a</sup> |
| 住院常規醫<br>療照護          | 病室（負壓隔離病<br>室為優先）   | V    |       | V              | V              | V              |
| 執行可能引<br>發飛沫微粒<br>的措施 | 病室、具負壓或通<br>風良好的檢查室 |      | V     | V              | V              | V              |
| 環境清消                  | 病室、具負壓或通<br>風良好的檢查室 | V    |       | V              | V              | V <sup>a</sup> |
| 協助病人就<br>醫、轉運         | 病室→救護車救護<br>車運送途中   | V    |       | V              | V              | V              |

<sup>a</sup>可視身體可能暴露之範圍及業務執行現況，搭配使用手套、隔離衣及護目裝備。

# 2017年H7N9確診個案大事紀



**Table 1** Molecular analysis of the imported A/Taiwan/1/2017 H7N9 virus

| Determination of viral characteristics |                    |                    |                        |                                                                             |
|----------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Protein                                | Position           | Mutation           | A/TW/1/2017            | Function                                                                    |
| PB2                                    | 627                | E→K                | K                      | Replication ability                                                         |
|                                        | 701                | D→N                | D                      | Nuclear Import                                                              |
|                                        | 702                | K→R                | K                      | Species-associated signature positions                                      |
| PB1                                    | 368                | I→V                | V                      | Increased transmission in ferrets                                           |
| PB1-F2                                 | 66                 | N→S                | N                      | Induction of apoptosis                                                      |
|                                        | 87–90 aa in length |                    | 90 aa                  | Increased pathogenicity in mice                                             |
| PA                                     | 100                | V→A                | A                      | Species-associated signature positions                                      |
|                                        | 336                | L→M                | L                      | Increased polymerase activity in mice                                       |
|                                        | 356                | K→R                | R                      | Species-associated signature positions                                      |
|                                        | 409                | S→N                | N                      | Species-associated signature positions                                      |
| HA(H3 numbering)                       | Cleavage site      | Basic aa insertion | PEVP <u>KRKR</u> TARGL | High pathogenesis in poultry                                                |
|                                        | 138                | S→A                | A                      | Increased binding to human-type influenza receptor                          |
|                                        | 160                | T→A                | A                      | N-glycosylation loss and increased binding to human-type influenza receptor |
|                                        | 186                | G→V                | V                      | Increased binding to human-type influenza receptor                          |
|                                        | 226                | Q→L                | Q                      | Increased binding to human-type influenza receptor                          |
|                                        | 228                | G→S                | G                      | Increased binding to human-type influenza receptor                          |
| NA(N2 numbering)                       | 119                | E→V                | E                      | Oseltamivir resistance                                                      |
|                                        | 222                | I→I                | I                      | Oseltamivir resistance                                                      |
|                                        | 292                | R→K                | K                      | Resistance to oseltamivir and zanamivir                                     |
| M2                                     | 31                 | S→N                | N                      | Amantadine resistance                                                       |
| NS1                                    | 42                 | P→S                | S                      | Increased pathogenesis in mice                                              |
|                                        | 92                 | D→E                | D                      | Altered virulence in mice                                                   |
|                                        | 205                | N→S                | S                      | Altered antiviral response in host                                          |
|                                        | 210                | G→R                | G                      | Altered antiviral response in host                                          |

aa = amino acids; HA = hemagglutinin; H3 = hemagglutinin subtype 3; M2 = matrix 2 protein; NA = neuraminidase; N2 = neuraminidase subtype 2; NS = non-structural protein; PA = polymerase acidic protein; PB = polymerase basic protein; PB1-F2 = polymerase basic protein 1 alternate reading frame 2.



# Favipiravir (Avigan)

- 對於許多RNA病毒有效：流感、腸病毒、西尼羅熱、黃熱病毒。在動物實驗對伊波拉病毒有效
- 作用機轉：干擾病毒的RNA聚合酶
- 2015年專案進口作為防疫物資儲備，約22人份





# 公費流感抗病毒藥劑 Avigan®(Favipiravir)使用方案

104 年 7 月公布

## 一、前言

為因應新型 A 型流感病患之防疫/治療需求，本署已依 WHO 多元儲備流感抗病毒藥劑建議，向日本富士膠片株式會社採購儲備流感抗病毒藥劑 Avigan®，為利該藥劑之管理及使用，爰規劃訂定本使用方案。

## 二、使用對象

符合疾病管制署公布之新型 A 型流感通報定義者，經使用克流感及瑞樂沙等流感抗病毒藥劑治療無效，且經醫師評估及病患/家屬同意使用者。

## 三、藥劑簡介

- (一) 本藥劑係由日本富山化學工業有限公司製造之口服流感抗病毒藥劑，可用於治療其他抗病毒藥物無效或效果不顯著之新型及再興型流感病毒患者，目前雖已取得日本藥政許可上市，惟尚未取得我國藥政許可，係以專案進口方式採購儲備。
- (二) 由於本藥劑於動物試驗顯示有畸形胎之風險，兒童、已知/準備懷孕者及授乳者皆不可使用，授乳者如需用藥應停止哺餵母乳，用藥期間及用藥後 7 天應避孕。
- (三) 老人、痛風患者或有痛風病史者、高尿酸血症者、肝功能不良或腎功能不良者，需慎重投藥。
- (四) 有關本藥劑之使用及相關副作用等資料，請詳閱仿單及其中/英文譯本（如附件一）。

## 四、配置點：疾病管制署。

# 當2/16台灣上傳病毒基因序列後.....

## 大陸H7N9傳人病毒 發現變種

中央通訊社 中央社 - 2017年2月19日 下午7:12

(中央社台北19日電)中國大陸廣東省疾病預防控制中心通報，在2例感染H7N9病例中，發現變種病毒，意味該病毒已經突變為對禽類高致病性的病毒。中國大陸已經向世界衛生組織通報。

中國大陸近來H7N9禽流感疫情延燒，2月6日至12日全大陸地區通報69例H7N9病例，其中8人死亡。H7N9在中國大陸病例多數發生在長三角和珠三角地區，接觸被感染的禽鳥或暴露於活禽市場是人類感染的重要危險因素。

廣東省疾病預防控制中心今天通報，今年1月該中心對2例基因測序分析時發現，在這2株病毒的血凝素鏈接(月太)位病毒突變為對禽鳥高致病性的病毒。

中新網引述廣東省疾病預防控制中心組織專家與農業部門對個變種病毒的序列分析結果尚未發現對人類感染力、毒性

f 分享

f 推薦



Morbidity and Mortality Weekly Report

### Increase in Human Infections with Avian Influenza A(H7N9) Virus During the Fifth Epidemic — China, October 2016–February 2017

A. Danielle Iuliano, PhD<sup>1</sup>; Yunho Jang, PhD<sup>1</sup>; Joyce Jones, MS<sup>1</sup>; C. Todd Davis, PhD<sup>1</sup>; David E. Wentworth, PhD<sup>1</sup>; Timothy M. Uyeki, MD<sup>1</sup>; Katherine Roguski, MPH<sup>1</sup>; Mark G. Thompson, PhD<sup>1</sup>; Larisa Gubareva, PhD<sup>1</sup>; Alicia M. Fry, MD<sup>1</sup>; Erin Burns, MA<sup>1</sup>; Susan Trock, DVM<sup>1</sup>; Suizan Zhou, MPH<sup>2</sup>; Jacqueline M. Katz, PhD<sup>1</sup>; Daniel B. Jernigan, MD<sup>1</sup>

On March 3, 2017, this report was posted as an MMWR Early Release on the MMWR website (<https://www.cdc.gov/mmwr>).

During March 2013–February 24, 2017, annual epidemics of avian influenza A(H7N9) in China resulted in 1,258 avian influenza A(H7N9) virus infections in humans being reported to the World Health Organization (WHO) by the National Health and Family Planning Commission of China and other regional sources (1). During the first four epidemics, 88% of patients developed pneumonia, 68% were admitted to an intensive care unit, and 41% died (2). Candidate vaccine viruses (CVVs) were developed, and vaccine was manufactured based on representative viruses detected after the emergence of A(H7N9) virus in humans in 2013. During the ongoing fifth epidemic (beginning October 1, 2016),\* 460 human infections with A(H7N9) virus have been reported, including 453 in mainland China, six associated with travel to mainland China from Hong Kong (four cases), Macao (one) and Taiwan (one), and one in an asymptomatic poultry worker in Macao (1). Although the clinical characteristics and risk factors for

Yangtze River Delta lineage viruses isolated from infections detected in Hong Kong indicate reduced cross-reactivity with existing CVVs, whereas viruses belonging to the Pearl River Delta lineage are still well inhibited by ferret antisera raised to CVVs. These preliminary data suggest that viruses from the Yangtze River Delta lineage are antigenically distinct from earlier A(H7N9) viruses and from existing CVVs. In addition,

**中國此波H7N9疫情病毒  
克流感抗藥性比例為7-9%**

antiviral drugs is currently recommended for the treatment of human infection with A(H7N9) virus. Antiviral resistance can arise spontaneously or emerge during the course of treatment. Many of the A(H7N9) virus samples collected from human infections in China might have been collected after antiviral treatment had begun.

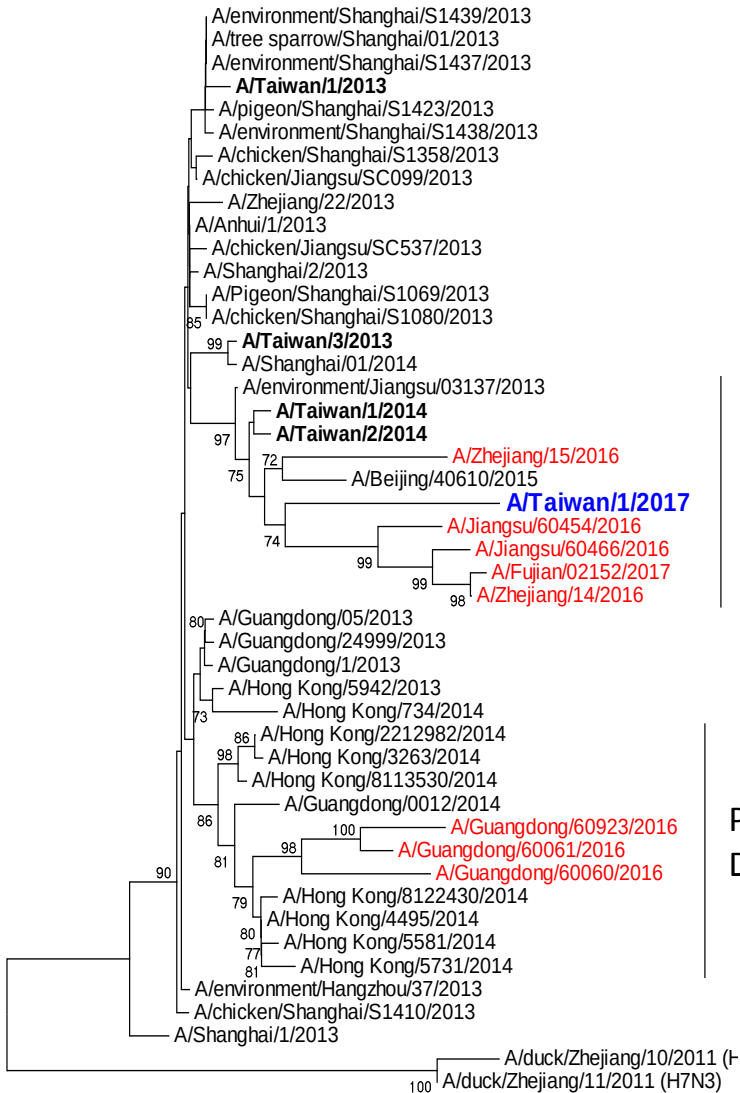
Although all A(H7N9) viruses characterized from the

◆ 43歲女性，2016/12/29發病，已康復

◆ 57歲男性，2017/1/5發病，2017/2/27仍住ICU

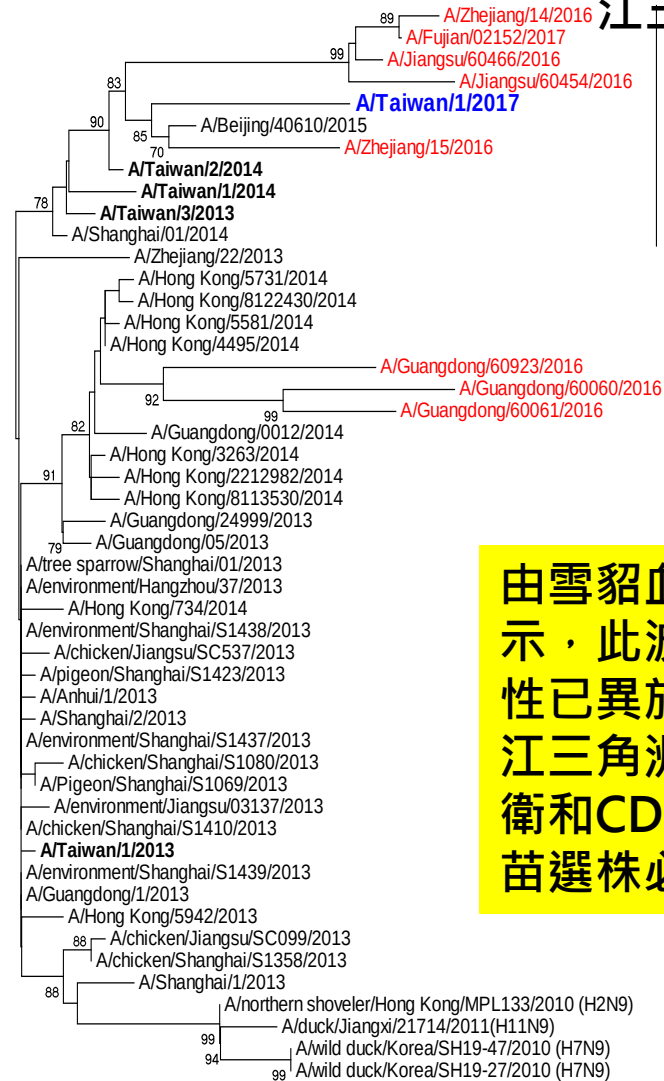
# Phylogenetic analysis of A/Taiwan/1/2017(H7N9)

HA



0.005

NA



0.002

此波93%屬長江三角洲譜系

Yangtze River Delta lineage

Pearl River Delta lineage

由雪貂血清試驗顯示，此波病毒抗原性已異於原先的珠江三角洲譜系，世衛和CDC均建議疫苗選株必須更換



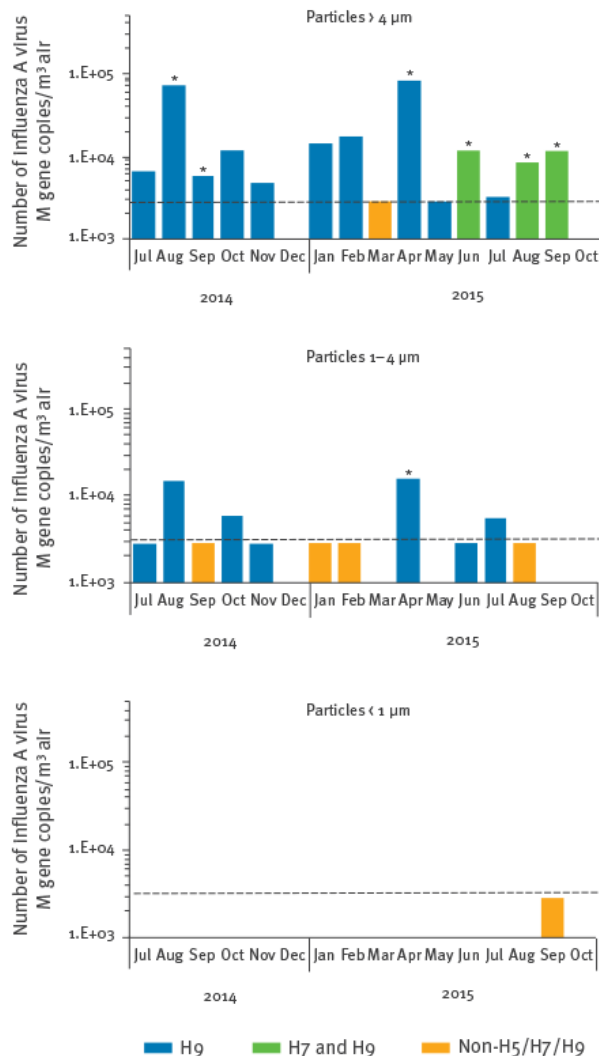
# H7N9抗藥性的處理挑戰

- 動物實驗顯示H7N9高病毒量、克流感感受性下降，是產生抗藥性的相關因素
- R292K突變株特性：
  - 與病毒排出時間延長、治療失敗、臨床預後不佳相關
  - 對於神經氨酸酶抑制劑(NAI)以外的藥物(non-NAI)仍具感受性，如favipiravir, nitazoxanide, ribavirin
  - 合併NAI和non-NAI治療，沒有明顯加成作用
  - **合併兩種non-NAI (ribavirin + favipiravir)治療，在細胞培養有顯著加成作用**



# H7N9可以空氣傳染？為何無禽鳥接觸也感染？

- 香港研究



- Infectious H5N6, H7N9, H9N2 detected predominantly from particles  $\geq 1 \mu\text{m}$  in diameter in the air sampled at live poultry markets in Guangzhou.
- Use of de-feathering devices increased quantity of virus-laden airborne particles while market closure reduced the amount of such particles.
- The results highlight **possibility of airborne transmission** of avian influenza viruses among poultry or from poultry to humans
- This may explain epidemiological observations in which some patients with H7N9 infection reported being in markets but no direct contact with live poultry or poultry stalls.

## 美國疾控中心

- Infection may also occur if the flu virus becomes aerosolized in contaminated material, such as when an infected bird flaps its wings
- If someone breathe in airborne virus, it's possible they could get infected

# 疑似或確定新型A型流感醫療人員個人防護裝備

(2017.3月將公布)

| 處置項目                  | 場所                  | 外科口罩 | N95口罩 | 手套             | 隔離衣            | 護目裝備           |
|-----------------------|---------------------|------|-------|----------------|----------------|----------------|
| 一般檢查、<br>收集病史         | 門診、急診檢傷區            | V    |       | V <sup>a</sup> | V <sup>a</sup> | V <sup>a</sup> |
|                       | 新型A型流感疑似<br>病例分流診療區 |      | V     | V <sup>a</sup> | V <sup>a</sup> | V <sup>a</sup> |
| 住院常規醫<br>療照護          | 病室（負壓隔離病<br>室為優先）   |      | V     | V              | V              | V              |
| 執行可能引<br>發飛沫微粒<br>的措施 | 病室、具負壓或通<br>風良好的檢查室 |      | V     | V              | V              | V              |
| 環境清消                  | 病室、具負壓或通<br>風良好的檢查室 |      | V     | V              | V              | V <sup>a</sup> |
| 協助病人就<br>醫、轉運         | 病室→救護車救護<br>車運送途中   | V    |       | V              | V              | V              |

<sup>a</sup>可視身體可能暴露之範圍及業務執行現況，搭配使用手套、隔離衣及護目裝備。

# SOUTH KOREA ATTACKED BY H5N6 VIRUS



## Suspected & Confirmed H5N6 Poultry Outbreaks



2016/11/1-  
2017/2/5

韓國確診340場  
禽場，連周邊禽  
場撲殺3300萬  
隻家禽。

日本共10起家  
禽及201起野鳥  
確診，撲殺約  
140萬隻家禽。



HPAI H5 Detections

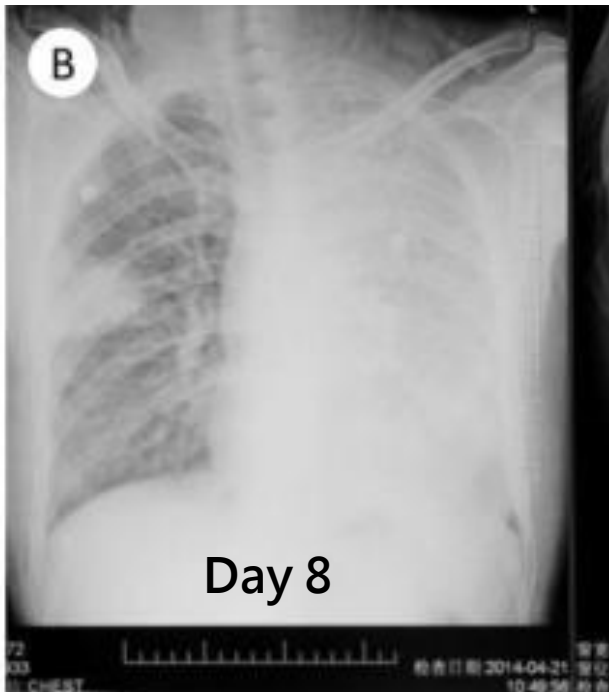


# 人類H5N6病例列表 (共16例，含11死) 資料截至2017/02/06

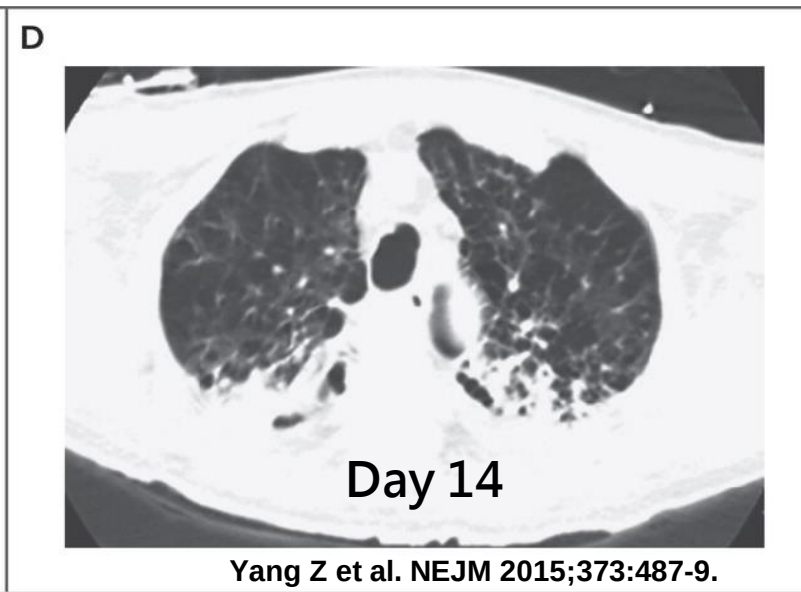
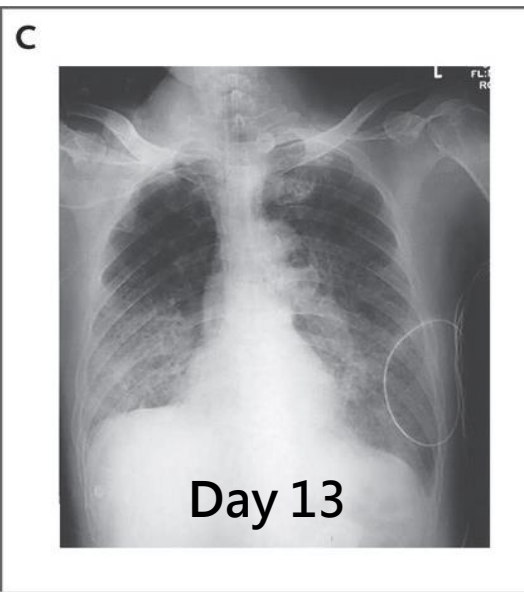
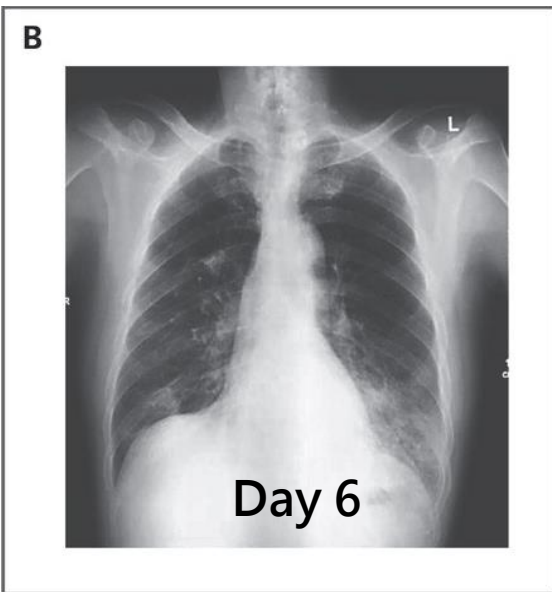
| 發病年月    | 年齡/性別 | 診斷地   | 禽鳥暴露          | 臨床狀況 |
|---------|-------|-------|---------------|------|
| 2014/4  | 49歲男  | 四川南充  | 農民，曾接觸病死家禽    | 重症   |
| 2014/12 | 58歲男  | 廣東廣州  | 市場購買活禽，目睹現場屠宰 | 重症   |
| 2015/1  | 44歲男  | 雲南迪慶  | 曾接觸死野禽        | 重症   |
| 2015/7  | 37歲女  | 雲南迪慶  | 不詳            | 重症   |
| 2015/12 | 26歲女  | 廣東深圳  | 曾處理鴨肉         | 重症   |
| 2015/12 | 40歲女  | 廣東肇慶  | 曾接觸活禽         | 重症   |
| 2016/1  | 25歲男  | 廣東深圳  | 經營活禽市場        | 重症   |
| 2016/1  | 42歲男  | 江西    | 經營活禽市場        | 重症   |
| 2016/1  | 31歲女  | 廣東深圳  | 不詳            | 重症   |
| 2016/2  | 40歲女  | 廣東惠州  | 曾去活禽市場        | 重症   |
| 2016/4  | 35歲男  | 湖北神農架 | 曾去活禽市場        | 重症   |
| 2016/4  | 11歲女  | 湖南株洲  | 曾接觸活禽         | 重症   |
| 2016/4  | 65歲女  | 安徽宣城  | 曾接觸病死雞        | 重症   |
| 2016/5  | 50歲男  | 湖南湘西  | 不詳            | 重症   |
| 2016/11 | 47歲女  | 湖南邵陽  | 曾密切接觸病死禽      | 重症   |
| 2016/11 | 30歲女  | 廣西柳州  | 曾接觸病死禽        | 重症   |

★今年二月中旬中國公布「回補」一例2015年的死亡個案。目前為17例12死，致死率80%

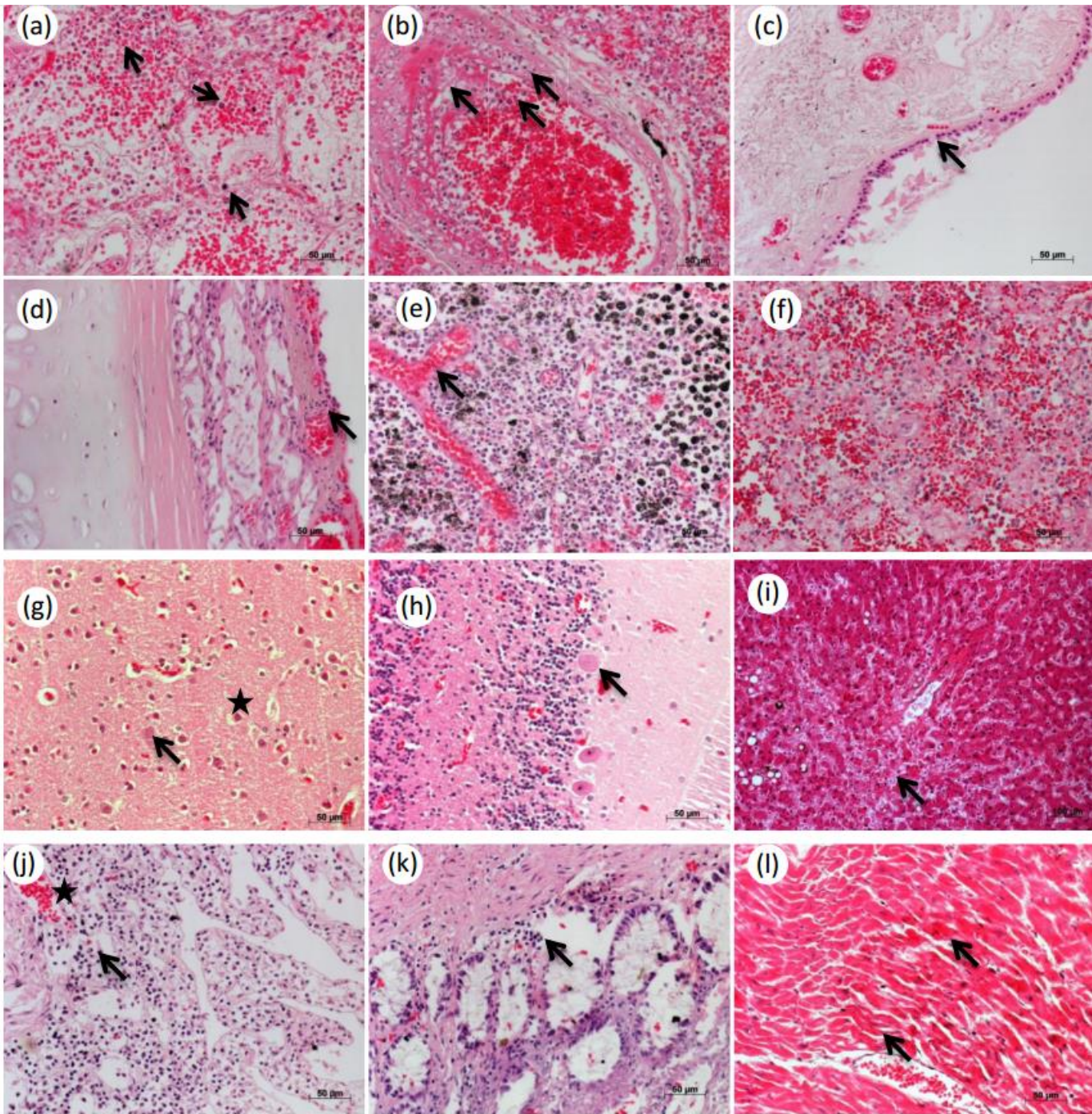




Pan M et al. J Infect 2016;72:52-9.



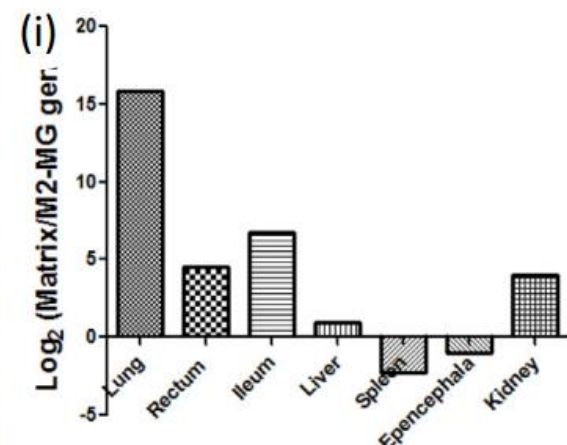
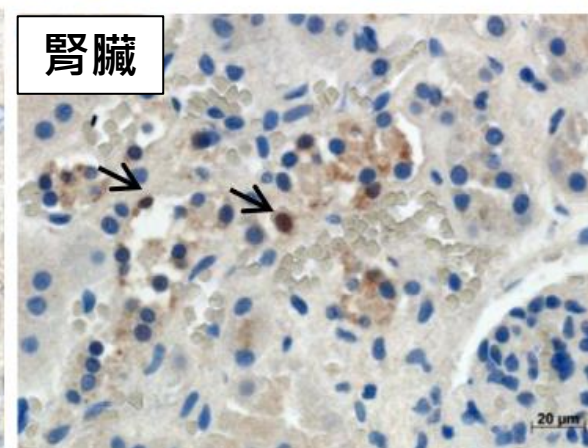
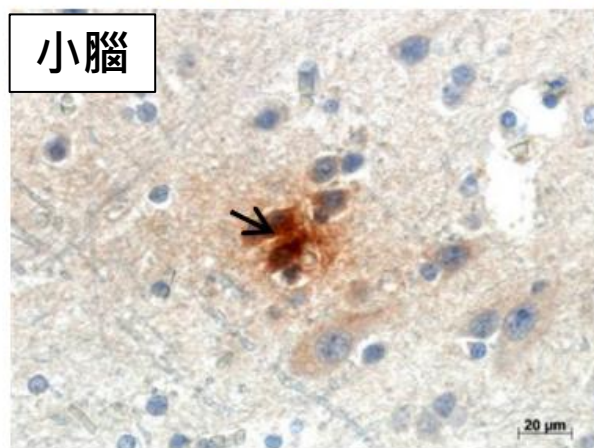
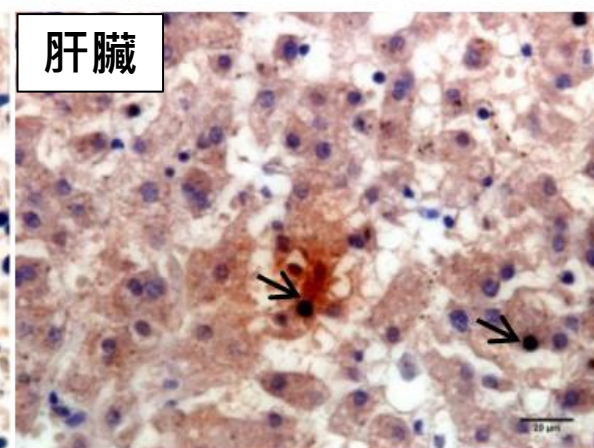
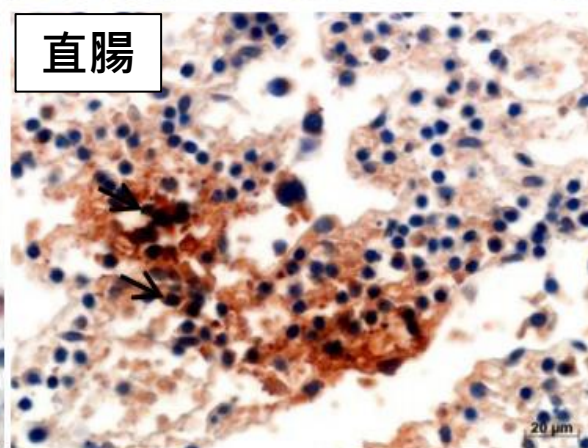
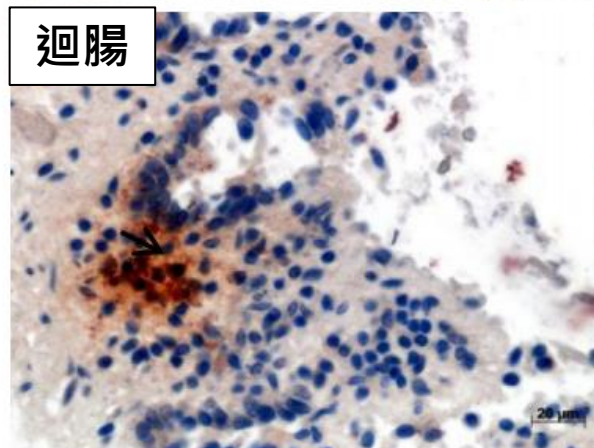
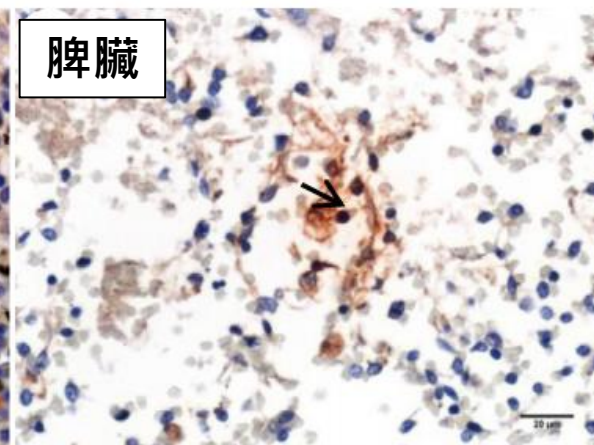
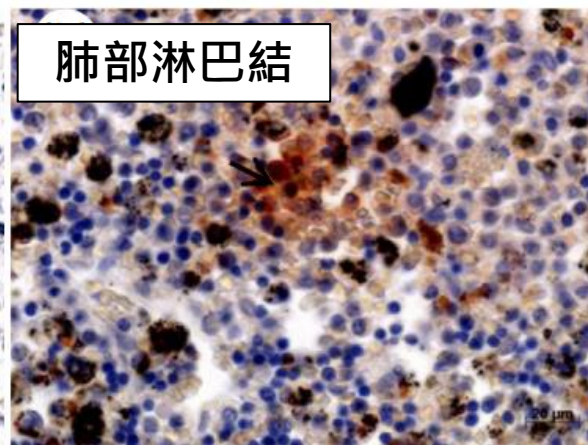
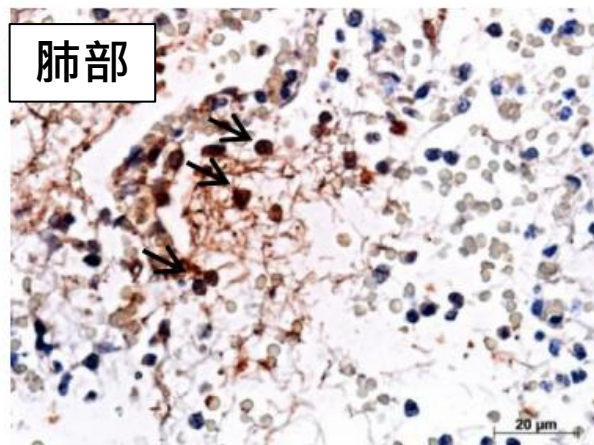
Yang Z et al. NEJM 2015;373:487-9.



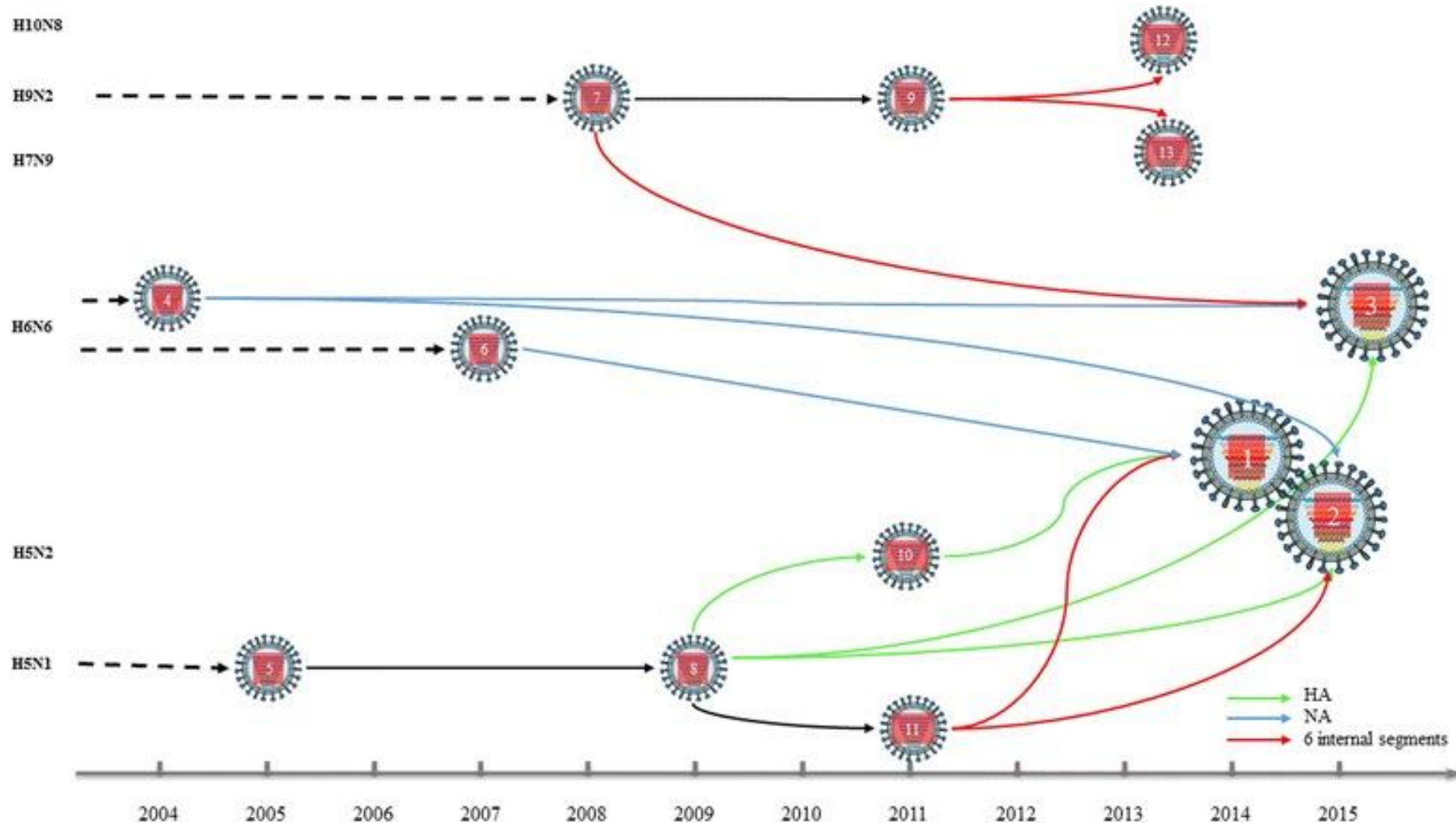
**H5N6肺部主要  
病理變化：**

- **Diffuse  
alveolar  
damage**
- **Pulmonary  
vasculitis**





# H5N6禽流感病毒的重組過程





# H5N6入侵台灣

- 臺北市野鳥學會執行候（野）鳥禽流感主動監測過程中，於2月2日在花蓮玉里田間小路拾獲1死亡幼禽，5日下午確診為H5N6亞型HPAI
- 宜蘭壯圍屠宰場7日截獲自花蓮玉里H5N6死亡幼禽拾獲地半徑3公里管制區來的鴨隻，11日確診為H5N6及H5N2亞型HPAI
- 臺南六甲1火雞場異常死亡，9日採樣送驗，移動管制，12日確診為H5N6及H5N2亞型HPAI



# 當時國內禽流感疫情狀況

| 年度及樣態 |      | 合計        | 型別                                                     |
|-------|------|-----------|--------------------------------------------------------|
| 104   | 撲殺場數 | 1,004     | H5N2、H5N8、H5N3<br>[4個鹼基(僅H5N2)、6個鹼基]                   |
|       | 撲殺隻數 | 5,430,594 |                                                        |
| 105   | 撲殺場數 | 37        | H5N2、H5N8<br>[6個鹼基]                                    |
|       | 撲殺隻數 | 282,650   |                                                        |
| 106   | 撲殺場數 | 14        | H5N2(12)、H5N8(1)、<br><b>H5N6&amp;H5N2(1)</b><br>[6個鹼基] |
|       | 撲殺隻數 | 127,792   |                                                        |

➤ 案例主要集中於**中南部**。

# 緊急應變中心（小組）開設時機

## 中央災害應變中心

- 有下列情形之一，經農委會研判有開設必要者：
  - 國內未曾發生之外來重大動物傳染病侵入我國，發生5例以上病例或2個以上縣市發生疫情為原則
  - 國內既有之重大動物傳染病跨區域爆發，且對該區域動物防疫物資產生嚴重負荷，需進行跨區域支援、人力調度時

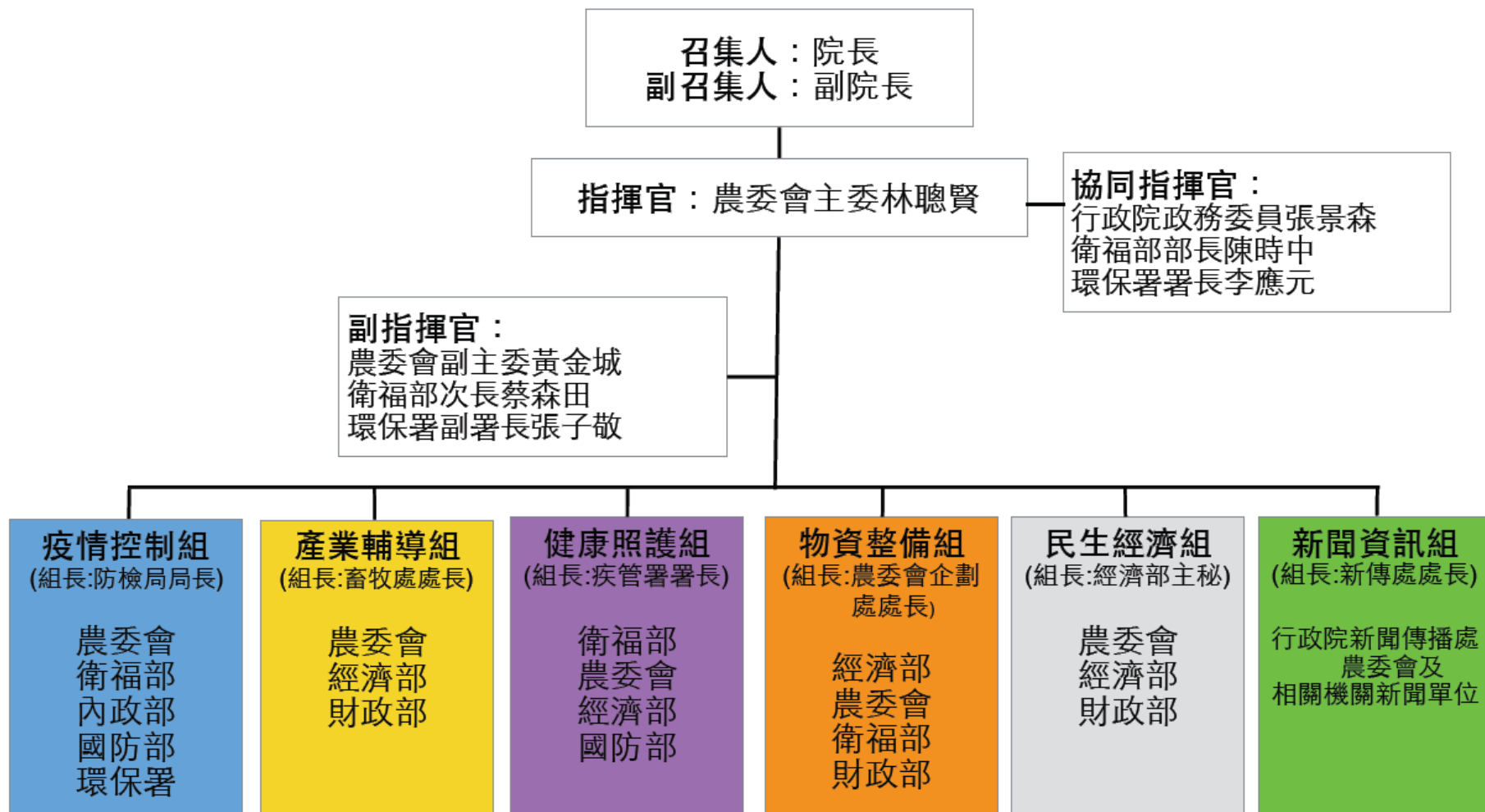
## 農委會緊急應變小組

- 有下列情形之一，經農委會研判有開設必要者：
  - 發現1例國內未曾發生之外來重大動物傳染病，侵入我國
  - 同中央應變中心開設時機第2點

## 防檢局緊急應變小組

- 有下列情形之一，經農委會研判有開設必要者：
  - 發現國內未曾發生之動物傳染病，有蔓延成災之虞
  - 發現國內既有之重要動物傳染病，有蔓延成災之虞

## 中央災害應變中心分工規劃





2017/2/12 成立禽流感中央災害應變中心  
--雲林、嘉義、新竹淪陷

2017/2/15 專家會議

2017/2/17 開始七天家禽禁宰、禁運



TVBS  
NEWS

七天禁宰令

白肉雞 不禁止

限定條件

1. 室內養殖
2. 不能外移縣市

全國家禽"七天禁宰"

雞農無奈:措手不及

Determination of viral pathogenicity

| Protein | Position              | mutations       |                   | 1702004              | Function                                                                           |
|---------|-----------------------|-----------------|-------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| PB2     | 627                   | E               | <b>K</b>          | E                    | replication ability                                                                |
|         | 701                   | D               | <b>Q</b>          | D                    | Nuclear Import                                                                     |
| PB1-F2  | 66                    | N               | <b>S</b>          | N                    | induction of apoptosis                                                             |
| HA      | Cleavage site         | Single basic aa | Multiple basic aa | LRE <b>RRRKR</b> GLF | Multiple amino acid insertion: high pathogenesis iin poultry and mammals           |
|         | 138<br>(H3 numbering) | S               | <b>A</b>          | <b>A</b>             | S138A: Increased binding to human-type influenza receptor                          |
|         | 160<br>(H3 numbering) | T               | <b>A</b>          | <b>A</b>             | T160A: N-glycosylation loss and increased binding to human-type influenza receptor |
|         | 226<br>(H3 numbering) | Q               | <b>L</b>          | Q                    | Q226L: Increased binding to human-type influenza receptor                          |
|         | 228<br>(H3 numbering) | G               | <b>S</b>          | G                    | G228S: Increased binding to human-type influenza receptor                          |
|         | 119<br>(N2 numbering) | E               | <b>V</b>          | E                    | E119V: oseltamivir resistance                                                      |
|         | 222<br>(N2 numbering) | I               | <b>L</b>          | I                    | I222L: oseltamivir resistance                                                      |
|         | 292<br>(N2 numbering) | R               | <b>K</b>          | R                    | R292K: Resistance to oseltamivir and zanamivir                                     |
| NS1     | 42                    | P               | <b>S</b>          | <b>S</b>             | P42S: Increased pathogenesis in mice                                               |
|         | 92                    | D               | <b>E</b>          | <b>E</b>             | D92E: altered antiviral response                                                   |

# 新型H5N6禽流感病毒基因序列重要位點分析

- 2017台灣新型H5N6禽流感病毒其基因重要位點。
  - **PB2基因**：與病毒複製相關之627及701位點，其胺基酸未突變，表示該病毒仍屬禽源性病毒，在哺乳類細胞內複製力不佳。
  - **HA基因**：與高致病力相關切割點(HA1/HA2)，其序列為LRE RRRKR GLF，屬高病原禽流感病毒(HPAI)。
  - **HA基因**：與病毒進入細胞相關之主要位點(226及228)，其胺基酸均未改變；但次要位點(138及160)已突變，可能有使病毒進入人類細胞之風險提高，但其影響較226及228位點小。
  - **NA基因**：與抗病毒藥物“克流感(Tamiflu)”抗藥性相關之位點(119, 222, 292)，其胺基酸未突變，病毒對克流感治療仍屬有“susceptible”。

## 結論：

分析目前台灣H5N6病毒基因序列，其影響跨物種感染人類之重要基因位點仍屬禽源性病毒，顯示感染人類能力有限。





## 韓國研究 (刊登於EID)

- ◆ 去年10月分的鴛鴦糞便H5N6陽性
- ◆ 11月開始H5N6在韓國家禽出現流行
- ◆ 鴛鴦曾在2010年和2014年分別驗出H5N1和H5N8
- ◆ 推測鴛鴦(Mandarin duck)可能是禽流感重要宿主，透過遷徙把病毒帶往其他東亞國家

資料來源：雪霸鴛鴦主題網



節錄：孫元勳著－《雪霸的鴛鴦奇緣》







# 日韓對禽流感接觸者預防措施

## — 韓國保健福祉部 (高致病性禽流感H5和H7型及禽流感病毒)

- 對象：發生農戶、預防性宰殺農戶
- 劑量及療程
  - 克流感(Oseltamivir)：75mg/日\*7日
  - 瑞樂沙(Zanamivir)：10mg/日\*7日

## — 日本厚生省 (H5N1禽流感)

- 對象：感染禽類及排泄物等接觸者
- 未穿著適當PPE直接與感染禽類等接觸者：在其同意下，應給予預防性投藥
- 穿著適當PPE後直接與感染禽類等接觸者：在其同意下，可以給予預防性投藥

# H5N6預防性投藥建議

| 藥劑種類 | 克流感膠囊                                            | 瑞樂沙        |
|------|--------------------------------------------------|------------|
| 對象   | *動物流感發生場所撲殺清場工作人員                                |            |
| 服用方式 | 吞服；無法吞服者則打開膠囊泡水或糖漿服用                             | 經口吸入       |
| 適用年齡 | 1 歲(含)以上                                         | 5歲(含)以上    |
| 劑量   | 13 歲以下依體重調整劑量；<br>13 歲(含)以上或體重40kg以上者，75mg 每日2 次 | 10mg 每日2 次 |
| 療程   | 5 天                                              | 5 天        |

\*未配戴適當個人防護裝備之工作人員

\*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



# 檢出H5N6禽流感地點分布圖

(本表案例編號請參照106年確診高病原性禽流感防疫處置表)

最後一次檢出H5N6陽性採檢日期：

東部：3/6花蓮玉里鴨場

西部：2/18雲林口湖土雞場+嘉義東石鵝場

新竹縣：1例  
1.其他:編號6

雲林縣：2場  
1.禽場:編號19、22

嘉義縣：4場、3例  
1.禽場:編號17、20、21、24  
2.其他:編號3、4

臺南市：2場、2例  
1.禽場:編號14、30  
2.其他:編號5、7

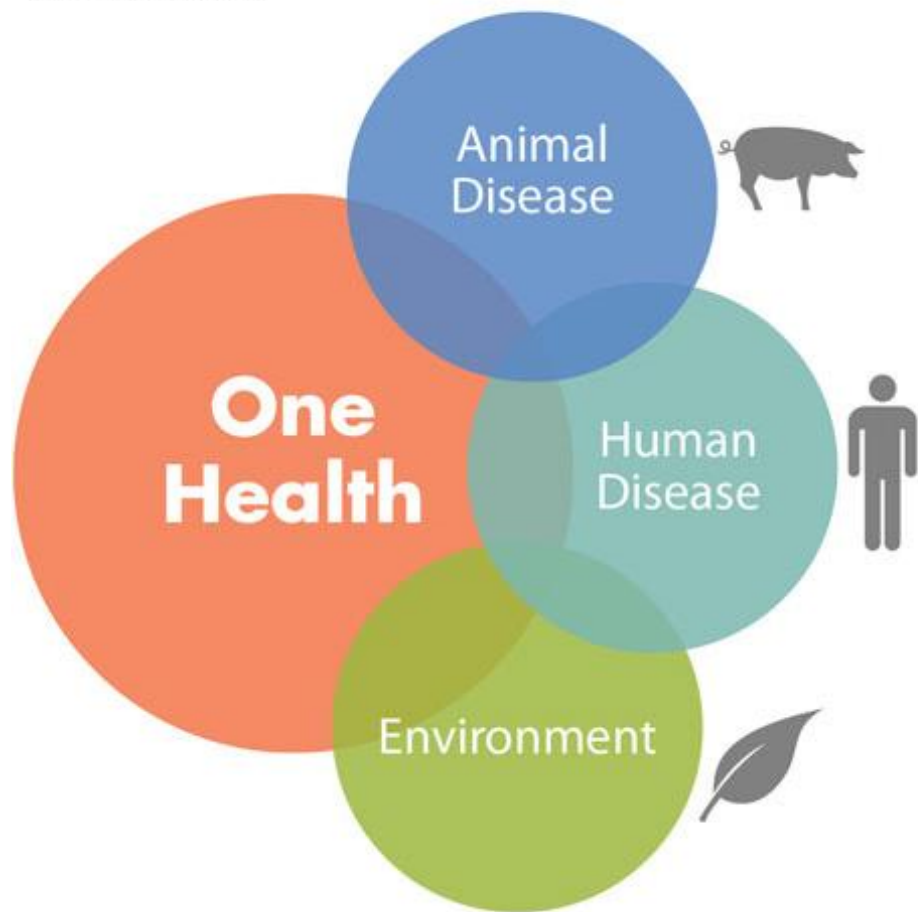
宜蘭縣：2例  
1.屠宰場:編號1、5

花蓮縣：4場、1例  
1.禽場:編號16、38、39、85  
2.其他:編號2

共計6縣市確診(宜蘭縣、新竹縣無禽場案例)  
•禽場確診案例：12場(7雞場、4鴨場、1鵝場)  
•非禽場確診案例：9例  
•撲殺數量：  
雞12,563隻、鴨28,452隻、鵝587隻，  
共計41,602隻。  
銷毀屠體：鴨6,855件。



ONE HEALTH



謝謝聆聽

最新H7N9及H5N6相關指引

請至疾病管制署網站新型A型流感專區查詢