

H7N9 流感臨床診療指引 (第二版)

行政院衛生署疾病管制局 編

2013 年 4 月 26 日

目次

- 一、H7N9 流感病例之確認與照護
- 二、流感抗病毒藥劑使用
- 三、H7N9 流感醫院感染控制措施(如附件一)

說明：

- 參考文件：中國疾病預防控制中心及美國疾病管制中心於人類感染 H7N9 禽流感病毒疫情發生後，於 2013 年 4 月陸續公布及更新臨床治療相關指引。本指引係參考上述文件及相關學術論文，依據我國 H7N9 流感之通報、採檢、用藥規範以及防治目的而制訂。
- 本文所稱 H7N9 流感，係指人類感染 H7N9 禽流感病毒之相關疾病。
- 請注意各項指引會隨時依最新訊息修訂，請隨時上網查閱更新版本。

1. 病例之確認與照護

目的

本篇旨在提供臨床醫師照護人類感染 H7N9 流感確定或疑似病例之指引，係依國外病患之流行病學和臨床資料而更新。

病毒簡介

禽流感病毒屬正黏液病毒科 (Orthomyxoviridae) 的 A 型流感病毒屬 (Influenzavirus A)。A 型禽流感病毒顆粒呈多形性，其中球形直徑 80~120nm，有套膜。基因由 8 個單股 RNA 片段組成。依據其血球凝集素 (hemagglutinin, H) 和神經氨酸酶 (neuraminidase, N) 蛋白抗原性不同，目前可分為 16 個 H 亞型 (H1~H16) 和 9 個 N 亞型 (N1~N9)。A 型禽流感病毒除感染禽類外，還可能感染人、豬、馬、雪貂和海洋哺乳動物。以往報告曾感染人的禽流感病毒亞型為 H5N1、H9N2、H7N7、H7N2、H7N3。近日造成中國大陸疫情之病原體為 H7N9 禽流感病毒。該病毒為新型之基因重組病毒，基因定序結果顯示該病毒為 3 種不同禽流感病毒株之基因重組而成。

禽流感病毒普遍對熱敏感，對低溫抵抗力較強，65°C 加熱 30 分鐘或煮沸 (100°C) 2 分鐘以上可使病毒失去活性。該病毒在較低溫環境下的糞便中可存活 1 週，在 4°C 水中可存活 1 個月，對酸性環境具抵抗力，在 pH4.0 的條件下亦可存活。在有甘油存在的環境下可保持活性長達 1 年以上。

傳染途徑

一般來說，禽流感病毒會存在於受感染禽鳥的呼吸道飛沫顆粒及排泄物中，人類主要是透過吸入及接觸禽流感病毒顆粒或受汙染的物體與環境等途徑而感染。依現有人類 H7N9 病例之流行病學調查結果顯示，七成病例曾近期接觸過禽鳥或動物；至於該病毒的確切傳染途徑，仍正在調查中，目前尚無持續性人傳人的現象，但不排除有侷限性人傳人的情形。

潛伏期

H7N9 流感之潛伏期，依現有人類病例之流行病學研究結果，推估可長達 10 日(中位數為 6 日)。

可傳染期

目前尚無足夠證據推論 H7N9 流感的可傳染期。以季節性流感而言，即發病前 1 天至發病後 7 天，然而兒童特別是幼童，其可傳染期可能更長。據此，為利於公共衛生防治作為，本指引暫訂 H7N9 流感可傳染期為發病前 1 日至發病後 7 日，未來將依最新研究結果隨時更新。

H7N9 流感病例定義及通報

依據疾病管制局 2013 年 4 月 26 日所公布 H7N9 流感傳染病病例定義暨防疫檢體採檢送驗事項，符合臨床條件及流行病學條件，或僅符合檢驗條件者，皆應於 24 小時內完成通報，確定病例則為符合檢驗條件者。相關條件如下：

一、 臨床條件

具有下列任一條件：

- (一) 急性呼吸道感染，臨床症狀至少包括發燒 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) 及咳嗽；
- (二) 臨床、放射線診斷或病理學上顯示肺部實質疾病。

二、 檢驗條件

具有下列任一條件：

- (一) 臨床檢體培養分離及鑑定出 H7N9 流感病毒；
- (二) 分子生物學 H7N9 核酸檢測陽性；
- (三) 血清學抗體檢測呈現為最近感染。

三、 流行病學條件

發病前 10 日內，具有下列任一個條件：

- (一) 曾經與出現症狀的確定病例有密切接觸，包括在無適當防護下提供照護、相處、或有呼吸道分泌物、體液之直接接觸；
- (二) 曾至有出現 H7N9 流感疫情流行地區之旅遊史或居住史；
- (三) 在實驗室或其他環境，無適當防護下處理動物或人類之檢體，而該檢體可能含有 H7N9 流感病毒。

臨床表現

根據現有中國大陸所公布人類感染 H7N9 流感病例的調查結果[Gao, et al., N Engl J Med 2013 Apr 11]，患者一般表現為類流感症狀，如發燒、咳嗽，可伴有頭痛、肌肉痠痛、畏寒和全身倦怠。重症患者病情發展迅速，多在 5~7 天出現嚴重肺炎，體溫大多持續在 39°C 以上，呼吸困難，可伴隨咳血；可快速進展為急性呼吸窘迫症候群、敗血性休克，甚至多重器官功能障礙，部分患者可出現縱膈腔氣腫 (mediastinal emphysema)、肋膜積液等。血液常規檢查顯示，白血球總數一般不高或降低，重症患者多有白血球總數及淋巴球減少，也可合併血小板低下現象。重症患者常規生化檢查可出現肌酸激酶(Creatine kinase, CK)、乳酸脫氫酶(Lactate dehydrogenase, LDH)、天門冬氨酸氨基轉移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基轉移酶(Alanine aminotransferase, ALT)、C 反應蛋白(C-reactive protein)或肌球蛋白(Myoglobin)升高現象。併發肺炎個案之胸部影像學表現呈片狀影像，重症患者病程進展迅速，呈雙肺多發性毛玻璃狀(ground glass opacity)及肺實質化(consolidation)影像，可合併少量肋膜積液。

併發症

目前中國大陸確定 H7N9 流感病毒感染病例所出現的併發症包括肺炎、急性呼吸窘迫症候群、橫紋肌溶解症、腦病變、繼發性細菌感染或敗血症等。

併發症之高危險族群

迄今尚無足夠資訊來定義 H7N9 流感病毒感染病例易出現合併症之高危險族群，而就目前有限的臨床資料顯示近五成的 H7N9 流感病例為 65 歲(含)以上患者，至少六成以上病例有潛在性疾病[Li et al., N Engl J Med 2013 Apr 24]。建議可將季節性流感併發症的危險年齡層與高危險族群，視為一旦感染 H7N9 流感病毒後，較可能出現併發症的高危險族群，於病程中提供更密切的觀察與所需的醫療處置。季節性流感併發症的高危險族群包括：

- 5 歲以下的兒童；
- 65 歲或以上的老人；
- 長期服用阿斯匹靈的兒童和青少年（18 歲或以下），以及感染流感病毒後可能併發雷氏症候群(Reye syndrome)的高危險族群；
- 孕婦；
- 有慢性肺、心血管、肝、腎、血液、神經、肌肉、或代謝疾病的成人和兒童（包括氣喘、鐮刀型貧血症、糖尿病，但高血壓除外）；
- 免疫抑制（包括因藥物或愛滋病毒感染造成的免疫抑制）的成人和兒童；
- 護理之家和其他慢性照護機構住民。

病人之醫療照護

H7N9 流感病毒感染病例之醫療處置原則(含臨床表現、診斷、併發症及治療)，請參閱本指引之相關段落。照護病患時，請確實遵守相關感染管制原則（可參閱第三篇：感染控制措施），以減低病毒進一步傳播的風險。

H7N9 流感病毒的檢驗

如果病患出現急性發燒合併呼吸道症狀，甚至已產生肺部實質疾病(例如肺炎或 ARDS)，醫生應詢問病患是否有 H7N9 流感發生病例地區(定期更新於疾病管制局 H7N9 流感專區)之旅遊史及禽鳥接觸史，是否曾照護過 H7N9 流感病例或進行相關實驗室操作，若有感染 H7N9 流感之可能，應採集咽喉擦拭液及血清等防疫檢體。如為輕症咳嗽有痰、肺炎或重症患者，建議應加採痰液或下呼吸道抽取物，進行 H7N9 流感病毒檢測。若初次採集咽喉擦拭液、痰液或下呼吸道檢體進行 H7N9 病毒檢測結果為陰性，但患者症狀持續或病情惡化時，醫師可視病情變化，再次採檢送驗。(請參閱 H7N9 流感病例定義第六項檢體採檢送驗事項)

當預備進行呼吸道採檢時，應導引病患至負壓或通氣良好之單獨房間或實行操作，同時醫護人員需穿著適當的個人防護裝備（可參閱第三篇：感染控制措施）。檢體應儘速送至指定之實驗室。

H7N9 流感之治療

從目前已知的 H7N9 流感病毒株基因序列分析顯示對 amantadine 或 rimantadine 具抗藥性。對於 neuraminidase inhibitor 的感受性，僅上海第一例病患分離的病毒株(A/Shanghai/1/2012) NA 基因出現 292K 突變，此突變在其他 N9 亞型可能會降低對 oseltamivir 藥物的感受性，但其臨床的意義仍尚待釐清，而其他的 H7N9 流感病患病毒株的分析則未見此變異。

目前雖沒有早期使用 oseltamivir 或 zanamivir 治療 H7N9 病患的臨床資料，但是從過去流感併發重症或是感染 H5N1 禽流感病患的治療經驗，及早使用克流感，可以降低死亡的發生，有關抗病毒藥劑使用指引，請參照第二篇「抗病毒藥劑使用」。

合併細菌性感染之抗生素選擇

抗生素的使用，應由醫師依患者的臨床症狀及細菌學檢查結果而決定，不建議預防性抗生素的投與。細菌性肺炎的抗生素治療，可參照國內肺炎的臨床指引(如附錄一、二)。

- 附錄一 台灣肺炎診治指引(<http://www.tspccm.org.tw/files/guide/肺炎指引2007.pdf>)
- 附錄二 Guidelines on antimicrobial therapy of pneumonia in adults in Taiwan, revised 2006(<http://www.ejmii.com/guidelines.php>)

重症病患治療

現有中國大陸已確認之 H7N9 流感病例，臨床表現多為嚴重肺炎，這些病患初期多為咳嗽、發燒、肌肉痠痛、全身倦怠等類流感症狀，並在 5~7 天內出現重症肺炎，可快速進展為急性呼吸窘迫症候群、敗血症、休克，或多重器官衰竭。在敗血症或休克病患的照護，可參考“International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2012” 指引建議。

一、呼吸衰竭呼吸輔助設備之使用

(一) 病患出現低血氧呼吸侷促

1. 當病患呼吸空氣時， $SpO_2 < 95\%$ 或 $PaO_2 < 80 \text{ mmHg}$ 時，即需要給予氧氣。
2. 使用氧氣鼻導管時，不需使用潮濕瓶。可以使用 Non-rebreathing mask 維持 $SpO_2 \geq 95\%$ 或 $PaO_2 \geq 80 \text{ mmHg}$ 。
3. 若使用會產生霧氣或水滴的氧氣治療措施，如 Multi-purpose (All-purpose) nebulizer、jet nebulizer、aerosol inhalation therapy 等，醫護人員應配戴高效過濾口罩(N95 或歐規 FFP2 等級(含)以上口罩)、戴手套、穿著隔離衣、配戴護目鏡或面罩。

(二) 啟用呼吸器輔助呼吸時機

1. 絕對適應症： $PaO_2/FiO_2 < 100$ ，或使用 Non-rebreathing mask 後

PaO₂ < 80 mmHg。

2. 相對適應症：PaO₂/FiO₂ < 200 且 PaCO₂ > 50 mmHg 或是 pH < 7.25（呼吸性酸中毒）及血流動力狀態不穩定。
3. 醫護人員應配戴適當的防護，若病患病情一旦惡化，建議提早插管照護。

(三) 使用呼吸器輔助治療時

1. 呼吸器使用拋棄式管路。建議使用高效能過濾功能之人工鼻 Bacterial /viral removal efficiency > 99.99% HMEF，每兩天或必要時更換一次。
2. 若使用加熱潮濕器，建議採用 High Performance RT Breathing Circuits (RT340 *Fisher & Paykel*)拋棄式管路
3. 吐氣端出口加裝細菌過濾器，或加裝 Scavenging 裝置，並接負壓系統將病患的廢氣抽出。
4. 使用密閉式抽痰管路系統，每兩天或必要時更換一次。
5. 原則上盡量避免擠甦醒器，若需使用甦醒器，需加裝 filter。
6. 非必要應減少鬆開管路的機會，若無法避免時，機器端需接上過濾器及試驗肺袋(test lung)或類似替代品，如空手套，以防管路內氣霧噴出。
7. 不建議使用噴霧治療（如吸入性給藥、濕化痰液），盡量以口服及注射給藥。

二、H7N9 流感引起急性肺損傷之照護

(一) 類固醇

1. 合併嚴重敗血性休克，且經適當靜脈輸液復甦和升壓藥物仍無法維持血壓，可以考慮使用低劑量類固醇(hydrocortisone 200 mg/day)。
2. 目前尚缺足夠的研究或科學證據顯示類固醇在 H7N9 流感急性肺損傷照護上的角色，因此不鼓勵常規使用類固醇於預防急性呼吸窘迫症(ARDS)產生、治療剛發生的 ARDS 或已發生 14 天以後的 ARDS。臨床上若根據患者病況而仍須使用時，請審慎。

(二) 呼吸輔助策略

1. 使用保護性通氣策略(lung-protective strategies)。
2. 注意可能產生的氣胸或續發性感染之併發症。
3. 若持續低血氧時依當時可用之設備與技術，儘早採用俯臥通氣治療、高頻呼吸器或體外心肺循環輔助。

解除隔離條件

患者退燒後 3 天，且連續 2 次呼吸道檢體 PCR 檢驗陰性(需間隔 24 小時)；必要時得採專案審查。

2. 流感抗病毒藥劑使用

目的

本篇旨在針對人類感染 H7N9 流感病毒個案提供用藥之指引，請注意內容可能會視疫情變化、臨床表徵、藥物副作用、病毒藥物感受性及更多的科學證據等因素而修訂，請隨時上網查閱更新版本。

抗藥性

根據中國大陸報告，臨床個案分離出的 H7N9 禽流感病毒，對於神經氨酸酶抑制劑（包括 oseltamivir、zanamivir 和 peramivir）仍具感受性，對於 amantadine 及 rimantadine 則具有抗藥性。因此，不建議使用 amantadine 及 rimantadine 治療人類感染 H7N9 禽流感病毒的案例。

治療性用藥指引

一、藥物選擇

現階段仍欠缺使用抗病毒藥物治療 H7N9 流感的臨床資料。但基於 H7N9 流感可能導致嚴重疾病、以及抗病毒藥物用於季節性流感的治療經驗與臨床試驗，本指引建議醫師針對所有 H7N9 流感通報個案和確定個案，都給予 oseltamivir 或 zanamivir（劑量如表一）。如醫師因病情狀況（例如無症狀、症狀不明顯）或特殊醫療考量，決定不給予抗病毒藥物，應密切追蹤個案後續臨床變化。

若 H7N9 流感通報個案和確定個案出現併發症且經醫師評估因昏迷等原因，致無法吞服/吸入抗病毒藥劑，可向疾病管制局申請點滴注射型流感抗病毒藥劑 peramivir (Rapiacta®)，惟 Rapiacta®未領有國內藥物許可證，故申請使用時需要有病患(或法定代理人)之用藥同意書，且經轄區指揮官同意後使用。有關該藥劑之使用及相關副作用等資料，請詳閱使用方案、仿單及其中文譯本（如附件二）。

二、給藥時機與用法

當決定投藥後，不管是 oseltamivir 或 zanamivir 都應於症狀發生後儘快給予，於季節性流感之研究顯示，症狀開始後 48 小時內開始治療療效最佳，然而有些研究顯示對住院患者超過 48 小時才投予 oseltamivir，仍有縮短住院天數或減低死亡率的助益。建議療程為 5 天。

至於劑量，在 1 歲或以上兒童及成人與季節性流感用藥劑量相同（如表一）。另外，雖然資料有限，有專家建議在治療流感重症或流感合併免疫不全病患時，可考慮劑量加倍，且可延長治療天數。

預防性用藥指引

目前已將H7N9流感確定病例之密切接觸者，納入公費抗病毒藥劑之使用對象。衛生單位針對H7N9流感確定病例於可傳染期有密切接觸者進行造冊，由疾病管制局各分局以及傳染病防治醫療網各區正/副指揮官或其授權人員，共同研判是否給予預防性投藥。經研判後，若需給藥，則由本局各分局支應所有預防性投藥。預防性用藥可使用oseltamivir或zanamivir（劑量如表一）。

1歲以下嬰兒用藥

目前尚無嬰兒感染 H7N9 流感的病例。

1歲以下嬰兒為感染季節性流感併發重症之高危險群，從有限的季節性流感使用安全資料指出，oseltamivir用於1歲以下嬰兒發生嚴重副作用之機率很低。美國食品藥物管理局已核可oseltamivir用於1歲以下孩童治療流感，劑量為每次3 mg/kg，1天2次。我國衛生署食品藥物管理局目前尚未核准oseltamivir使用於1歲以下嬰兒。當有需要使用oseltamivir於通報或確定H7N9流感病毒感染之嬰幼兒時，醫療人員應考量上述因素，並且需仔細監測用藥安全。

孕婦

孕婦為已知季節性流感併發重症之高危險群，在過去流感大流行已有嚴重併發症病例報告。Oseltamivir和zanamivir目前被歸類為category C的藥物，皆沒有任何臨床試驗證實懷孕婦女使用此兩種藥物之安全性，不過即使該族群有少數服藥後之副作用報告，但藥物與副作用之間仍無明顯相關性。懷孕不應被認為是使用oseltamivir或zanamivir之禁忌。因為oseltamivir有全身性作用，故為治療用藥的優先選擇。

表一、感染 H7N9 流感之治療及預防用藥劑量

藥劑總類	克流感膠囊		克流感粉劑		瑞樂沙		Rapiacta
服用方式	吞服；無法吞服者且無法取得液劑時則打開膠囊泡水或糖漿服用		調成液劑服用		經口吸入		單次點滴靜脈注射 15 分鐘以上
適用年齡	1 歲(含)以上		1 歲(含)以上		5 歲(含)以上		小兒(早產兒及新生兒除外，其投予之安全性尚未確立)及成人
劑量	治療	預防	治療	預防	治療	預防	治療
	13 歲以下依體重調整劑量；13 歲(含)以上或體重 40kg 以上者 75mg 每日 2 次	13 歲以下依體重調整劑量；13 歲(含)以上或體重 40kg 以上者 75mg 每日 1 次	13 歲以下依體重調整劑量；13 歲(含)以上或體重 40kg 以上者 75mg 每日 2 次	13 歲以下依體重調整劑量；13 歲(含)以上或體重 40kg 以上者 75mg 每日 1 次	10mg 每日 2 次	10mg 每日 1 次	成人每日投予 300mg、重症者 600mg、小兒 10mg/kg
療程	5 天	10 天	5 天	10 天	5 天	10 天	可依症狀連續多日反覆投予；反覆投予時，請以發燒等之臨床症狀來判斷繼續給藥之必要性，故請勿貿然持續使用。另，連續投與 3 天以上之經驗有限。
副作用	前 2 天服用時常見噁心、嘔吐，與食物並用可降低噁心感				因其呼吸系統投藥方式，故用於呼吸疾病病患時需特別注意如支氣管痙攣及呼吸困難等，少數人會出現紅疹、水腫等過敏現象		腹瀉、噁心、嘔吐
神經精神事件	因果關係不明，大都發生在兒童及青少年，宜監測是否發生幻覺、自殘等不尋常反應						

註一、克流感與 Rapiacta 藥物劑量應依據病患腎臟功能調整。13 歲以下小兒之抗流感病毒藥物依體重調整劑量及頻次，請參閱美國疾病管制局網站抗流感藥物劑量指引 (<http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/antiviral-dosage.htm?mobile=nocontent#Tab1>)

註二、目前並無禽流感病毒感染使用劑量科學實證資料，臨床醫師可依病況加重劑量或延長治療天數。