

# 禽流感爆發原因及影響

禽流感是由A型流感病毒所引起，此病毒很特別的地方就是它的基因套組分成明確的八段，每段負責調控製造特定的病毒蛋白成分，其中兩段（一為H，另一為N）負責調控病毒表面的H蛋白（又稱血球凝集蛋白），禽流感病毒因H蛋白的不同，又可分成H<sub>1</sub>~H<sub>16</sub>等16種亞型，而N蛋白的不同可分成N<sub>1</sub>~N<sub>9</sub>等9種亞型，由H和N之排列組合，在大自然存在的禽流感病毒種類繁多，如H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>、H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>、H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>、H<sub>7</sub>N<sub>1</sub>、H<sub>7</sub>N<sub>7</sub>、H<sub>4</sub>N<sub>1</sub>、H<sub>4</sub>N<sub>6</sub>非常複雜，這麼多的禽流感病毒，實際上北極冰原池塘是它們的儲藏地，由於經年處於零下的冰溫，病毒可以存在多年，而每年許多候鳥夏天在這裡冰原棲息，秋天南移，冬天在赤道，春天又北返，如此周而復始，牠們沿途將所帶的禽流感病毒隨糞便而散佈，當然也由短暫的停留，也會將停留地所有的病毒撿起帶走，所以實際上，各種H與N亞型幾乎都可從這些候鳥，特別是綠頭鴨與小水鴨等水禽候鳥分離得到。

禽流感病毒絕大部分是無毒力的(avirulent)，或是低毒力的(LPAI, low pathogenic avian influenza)，也就是這些候鳥外觀上都還是健康活潑，無法看出牠們帶有病毒，當牠們將所帶的病毒傳給我們飼養的鴨鵝等水禽時，這些水禽往往也都不會發病，但一旦傳給陸禽類，如雞、火雞、鸕鶿等時，這些病毒往往就會產生重組或點的突變，不過並不是所有的H亞型都會變成HPAI(high pathogenic avian influenza)，至今五十多年有歷史記載以來，只有H<sub>5</sub>和H<sub>7</sub>亞型曾經轉變成HPAI（高病原性禽流感）而導致重大禽類的死亡，LPAI和HPAI經分析其HA切割位的胺基酸序列，發現毒力強的HPAI病毒HA切割位一定有成對以上的鹼性胺基酸，而且常不只

有一對，例如97年香港的H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>，其切割位旁就有6個鹼性胺基酸，而最近泰國、越南的H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>就有7個鹼性胺基酸，主要會影響毒力，就是因為禽流感病毒要入侵動物細胞，它的HA蛋白一定要被切割成HA<sub>1</sub>和HA<sub>2</sub>，而鹼性胺基酸愈多就有愈多種的蛋白酶可以切割它，LPAI只有胰蛋白酶類的蛋白酶才可切割它，因此它只能在動物有限的地區感染發育，而HPAI有多個鹼性胺基酸，體內各種蛋白酶都可切割它，因此它可遍布全身各臟器，包括生命中樞的腦部，因此感染到死亡時間很短（2~4天）。

禽流感病毒要直接感染人類，其實沒那麼簡單，97年香港的案例，其實是在傳統的市場，賣雞鴨的攤位，那些雞籠子又是木製的，衛生條件很差，攤販整天和那些帶H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>強毒的糞便緊密接觸，而致有18人感染，其中6人死亡，當時對與這18人接觸的人作追蹤調查，發現並沒有人傳人的現象，但是從97年之後這H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>逐漸擴散到大陸各地及東南亞國家，根據世界衛生組織至今的報告，感染的病例已超過200人，死亡也超過110人，死亡率從97年的33%變成目前50%以上，剛剛也提到其病毒HA蛋白切割位旁的鹼性胺基酸已從6個增為7個，毒力增強之外，更有人傳人的病例（泰國、越南各一例），但這二病例仍是照顧感染病人的親密接觸人員，接觸人員仍須接觸到大量的病毒，才會發病。

目前已知可以變成很容易人傳人的流感病毒的模式，大致有三種，第一就是以豬為重組病毒的動物，豬的細胞能接受禽流感和人流感病毒的感染，一旦有禽和人的流感病毒同時感染豬時，就會有重組的新病毒出現，最怕的就是豬感染了HPAI病毒，而重組出來的病毒八段基因體中的H是由

H5N1 供應，而其餘七段都是人源的基因體，這種病毒可容易在人之間傳播並具高毒力，殺的人就會很多了。第二種模式是人感染了流感病毒，又緊密的與有 HPAI 的禽類接觸，那麼人就有可能扮演豬的角色。第三種模式就是目前在香港、泰國、越南的方式，病毒在禽類持續存在，逐漸變異，在禽人之間散佈，逐漸適應到人類，而變成也可以人傳人，以上三種模式都是世界衛生組織一直不願意見到，但實際上已默默地在進行的事情，人類的浩劫和禽類疾病息息相關，以目前的東南亞最為緊張。

### 一、流感病毒在候鳥之全球風貌

高病原性禽流感病毒 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> (HPAI H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) 在亞洲引起的風暴，隨後傳播到蘇俄、中東、歐洲及非洲，引起人們對長期帶有流感病毒的候鳥所扮演的角色更加注意，要瞭解病毒之生態、流行、遺傳及進化就應對其宿主候鳥的生態進行研究。

### 二、候鳥是低病原性禽流感病毒(LPAIV)的自然宿主

LPAIV 病毒曾經從 26 科 105 種不同野鳥分離到，所有流感病毒亞型(subtype)及絕大部分的 HA/NA 組合都曾在野鳥或禽類被確認(表一)，在其他種動物只有少數的亞型曾被分離，雖然可分離到流感病毒的鳥種繁多，但自然界最主要的流感病毒儲存所，還是在濕地和水棲的鳥類如 Anseriformes 科(特別是鴨、鵝和天鵝類)及 Charadriiformes 科(特別是海鷗、燕鷗和鶴類)是最重要的宿主。

LPAI 病毒在水禽類偏好腸道上皮細胞，因此在其糞便帶有大量

病毒，這些病毒在 22°C 的湖水至少可以生存 4 天，在 0°C 的水至少可以生存 30 天，在水棲鳥類病毒可藉此糞便經口途徑有效地傳播。候鳥有季節性的遷徙，有的作短程的，有的作長程的遷徙，而許多 Anseriformes 和 Charadriiformes 科的候鳥則常常是作長程的飛行，而其遷徙的路線往往有其習慣性，也就是其每年南來北往的路線常常是相似的，例如東亞—澳洲路線，中亞路線，黑海—地中海路線，大西洋—美洲路線，密西西比—美洲路線等，路線間或有些重疊，不過歐亞線極少與美洲線混雜，候鳥在遷徙的過程中，其實停下來覓食的時間比飛行的時間多，在停留期間就會將其所帶的 LPAI 病毒傳給當地的家禽或野鳥，當然牠們也會把當地的禽流感病毒帶到其他地方。

### 三、鴨所帶的流感病毒

對北半球野鴨持續廣泛的調查顯示，在年幼野鴨帶有很多 LPAI 病毒，特別是往南飛前的早秋，在靠近加拿大整排的野鴨繁殖區採樣分離的結果，秋天鴨有 60% 左右可以分離到禽流感病毒，而冬天在美國南部則只有 0.4~2% 之分離率，春天鴨群回到繁殖區之分離率也只有 0.25% 之分離率，類似的季節

北美洲候鳥採樣分離到禽流感病毒比率

Family	Species	Sampled	Positive	
			(n)	(%)
Ducks	36 species	34,503	3275	9.5
	Mallard ( <i>Anas platyrhynchos</i> )	15,250	1965	12.9
	Northern Pintail ( <i>Anas Acuta</i> )	3,036	340	11.2
	Bute-winged Teal ( <i>Anas discors</i> )	1,914	220	11.5
	Common Teal ( <i>Anas crecca</i> )	1,314	52	4.0
	Eurasian Wigeon ( <i>Anas Penelope</i> )	1,023	8	0.8
	Wood Duck ( <i>Aix Sponsa</i> )	926	20	2.2
	Common Shelduck ( <i>Tadorna tadorna</i> )	881	57	6.5
	American Black Duck ( <i>Anas rubripes</i> )	717	130	18.1
	Green-winged Teal ( <i>Anas carolinensis</i> )	707	28	4.0
	Gadwall ( <i>Anas strepera</i> )	687	10	1.5
	Spot-billed Duck ( <i>Anas poecorhyncha</i> )	574	21	3.7
	8 species	4,806	47	1.0
	Canada Goose ( <i>Branta canadensis</i> )	2,273	19	0.8
Geese	Greylag Goose ( <i>Anser anser</i> )	977	11	1.1
	White-fronted Goose ( <i>Anser arons</i> )	596	13	2.2
	3 species	5,009	94	1.9
Swans	Tundra Swan ( <i>Cygnus columbianus</i> )	2,137	60	2.8
	Mute Swan ( <i>Cygnus cygnus</i> )	1,597	20	1.3
	Whooping Swan ( <i>Cygnus cygnus</i> )	930	14	1.5
Gulls	9 Species	14,505	199	1.4
	Ring-billed gull ( <i>Larus delawarensis</i> )	6,966	136	2.0
	Black-tailed Gull ( <i>Larus crassirostris</i> )	1,726	17	1.0
	Black-headed Gull ( <i>Larus ridibundus</i> )	770	17	2.2
	Herring Gull ( <i>Larus argentatus</i> )	768	11	1.4
	Mew Gull ( <i>Larus conus</i> )	595	0	0.0
	9 species	2,521	24	0.9
Terns	Common Tern ( <i>Sterna hirundo</i> )	961	16	1.7
	10 species	2,637	21	0.8
Waders	3 species	1,962	27	1.4
	Eurasian Coot ( <i>Futico atro</i> )	1,861	23	1.2
Rails	5 species	1,416	4	0.3
	Wedge-tailed shearwater ( <i>Puffinus pacificus</i> )	794	4	0.5
Petrels	1 species	4,500	18	0.4
	Great Cormorant ( <i>Phalacrocorax carbo</i> )	4,500	18	0.4

禽流感病毒在鴨類和綠頭鴨、小水鴨、美洲黑鴨等分離到的比率較高，為主要的禽流感病毒儲存所

資料來源：SCIENCE vol. 312, 2006

分離率在歐洲的研究有相似的結果，只不過春天的分離率較高，可達6.5%。而在俄羅斯冬天前西伯利亞野鴨築巢區採樣之分離率高達8%。由上述研究說明了，野鴨本身就是很主要的帶毒和傳播者。而結冰的北極湖泊，則是地球上禽流感病毒的儲存所(reservoir)。

除了H<sub>13</sub>~H<sub>16</sub>之外其他12種H亞型都在北美和北歐的野鴨流傳，在加拿大26年長期調查的結果，最常分離到的是H<sub>3</sub>、H<sub>4</sub>和H<sub>6</sub>，其次是H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>、H<sub>7</sub>、H<sub>10</sub>和H<sub>11</sub>，而H<sub>5</sub>、H<sub>8</sub>、H<sub>9</sub>和H<sub>12</sub>則只有偶爾會出現，歐洲的調查研究結果頗為相似。

Dabbling ducks (淺層水鴨) 通常尋覓近水面之食物，diving ducks (潛水鴨類) 則吃較深水的食物，後者較常棲息於近海，而dabbling ducks每年繁殖區域較會改變，因此將禽流感病毒傳播到其他族群的機率較高。野鴨感染LPAI病毒往往不會有臨床症狀，而且病毒的感染是易過性的(短暫的)，所以引起的免疫反應輕微，抗體產生不佳，不同亞型的禽流感病毒可同時感染同一隻鴨，因此提供了極佳的重組產生新亞型病毒的機會。

南半球野鴨禽流感的調查研究較少，歐洲與非洲野鴨禽流感病毒有重組機會的區域，以西非，近塞內加爾和奈及利亞和瑪利的尼日河(Niger rivers)以及查德湖。

#### 四、海鷗(Gulls)和燕鷗(Terns)的流感病毒

1961年有報告，1300隻的燕鷗死於高病原性的H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>，最常在燕鷗分離到的病毒是H<sub>13</sub>，而最近被鑑定出來和H<sub>13</sub>有相當關連性的H<sub>16</sub>是由黑頭海鷗(black-headed gulls)分離的。鷗類在晚夏早秋禽流感病毒分離率較高，而由鷗類分離到的病毒，以人工注射到鴨隻，鴨並不會感染。

#### 五、鶴(waders)的流感病毒

長期的流感病毒調查在鶴作得較少，不過美洲東部的研究，可分離到類似從鴨分離的H<sub>1</sub>~H<sub>12</sub>血清亞型，其中較常出現的是H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>、H<sub>3</sub>、H<sub>7</sub>、H<sub>9</sub>~H<sub>12</sub>，而在鶴出現的HA/NA組合種類比鴨出現的還要多種，可見在鶴禽流感病毒的基因組合更為廣

泛，不過基因的分析結果，鴨和鶴所帶的禽流感病毒基因差異並不大，但季節性的分析，春天鶴的採樣分離率較高可達14%。

#### 六、高病原性H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>病毒在候鳥

1997年高病原性H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>病毒(HPAI H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>)在香港的雞場和活禽市場出現，並引起人的死亡案例，當年撲殺了一百多萬隻家禽後，平息了幾年，2002年HPAI H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>又在香港兩個公園的水禽，飼養的禽場及野鳥分離到，並在2003年再出現，隨後2004年後就擴及東南亞許多國家雞鴨大量死亡，而在2005年中國青海湖候鳥大量死亡也分離到此HPAI H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>，該青海湖單一爆發事件，大概使地球上10%的斑頭鵝(Bar-headed Geese)死亡，隨後該病毒隨候鳥傳播到歐洲、中東及一些非洲國家，在這些國家也有一些野禽的死亡，特別是歐洲的野天鵝，其他水禽如猛禽、海鷗、蒼鷺等也有死亡的報告，到目前為止東南亞這株HPAI H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>株已引起60種以上的野禽死亡，在家禽爆發HPAI H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>的地區也感染了超過200人，引起110人以上的死亡病例，並且從豬、貓、老虎和豹分離到該HPAI H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>病毒，無庸置疑的是該病毒仍然繼續存在於東南亞地區的家禽場裡，中國大陸1999年之後全國各地的調查，H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>已在各地成爲家禽的地方疫，而且病毒所帶的基因體已有多種不同型別，通常禽類產品的貿易運輸是很主要擴散病毒的途徑，而且在這些地區很特殊的水禽(鴨、鵝)飼養型態成爲維持及散播病毒到其他國家，扮演著主要角色。雖然很多候鳥也都感染，但牠們嚴重的感染，是否還能長程飛行來散播病毒，仍有相當爭議，不過也有實驗證實一些候鳥經人工感染一些HPAI H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>株並不發病，而可以排毒，有可能這些候鳥先前已感染過LPAI而具有相當免疫力，另外鴨隻人工感染HPAI H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>病毒也發現對鴨群的致死能力逐漸降低，卻維持對雞隻有高的致死能力。

#### 七、台灣候鳥的監控

台灣由台北市野鳥協會在十個候鳥過境較具代表性之棲息地蒐集排遺(糞便)送農委會家畜衛生



台灣水禽候鳥監測 (1998~2005)

Time	No. samples	No. Isolates (%)	No. subtypes	Subtypes
1998/2-1998/4	906	13 (1.4)	1	H <sub>1</sub> N <sub>3</sub>
1998/9-1999/4	2,134	163 (7.6)	10	H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> , H <sub>1</sub> N <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> N <sub>3</sub> , H <sub>3</sub> N <sub>8</sub> , H <sub>4</sub> N <sub>2</sub> , H <sub>4</sub> N <sub>6</sub> , H <sub>4</sub> N <sub>7</sub> , H <sub>4</sub> N <sub>8</sub> , H <sub>7</sub> N <sub>1</sub> , H <sub>10</sub> N <sub>7</sub>
1999/8-2000/7	1,831	36 (2.0)	8	H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> , H <sub>4</sub> N <sub>6</sub> , H <sub>6</sub> N <sub>1</sub> , H <sub>7</sub> N <sub>1</sub> , H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> , H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> , H <sub>11</sub> N <sub>9</sub> , H <sub>14</sub> N <sub>7</sub>
2000/8-2001/3	1,427	3 (0.2)	1	H <sub>7</sub> N <sub>1</sub>
2001/10-2002/5	2,781	9 (0.3)	3	H <sub>4</sub> N <sub>6</sub> , H <sub>4</sub> N <sub>8</sub> , H <sub>10</sub> N <sub>4</sub>
2002/9-2003/6	2,888	8 (0.3)	5	H <sub>4</sub> N <sub>6</sub> , H <sub>3</sub> N <sub>8</sub> , H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> N <sub>6</sub> , H <sub>6</sub> N <sub>1</sub>
2003/7-2004/7	3,488	7 (0.2)	2	H <sub>11</sub> N <sub>9</sub> , H <sub>10</sub> N <sub>3</sub>
2004/8-2005/5	3,488	28 (0.8)	11	H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> , H <sub>2</sub> N <sub>7</sub> , H <sub>6</sub> N <sub>5</sub> , H <sub>4</sub> N <sub>6</sub> , H <sub>4</sub> N <sub>2</sub> , H <sub>4</sub> N <sub>8</sub> , H <sub>5</sub> N <sub>2</sub> , H <sub>5</sub> N <sub>6</sub> , H <sub>10</sub> N <sub>8</sub> , H <sub>11</sub> N <sub>9</sub> , H <sub>7</sub> N <sub>3</sub>
2005/8-2005/12	3,038	36 (1.2)	10	H <sub>3</sub> N <sub>6</sub> , H <sub>3</sub> N <sub>8</sub> , H <sub>3</sub> N <sub>9</sub> , H <sub>4</sub> N <sub>2</sub> , H <sub>4</sub> N <sub>6</sub> , H <sub>5</sub> N <sub>2</sub> , H <sub>6</sub> N <sub>1</sub> , H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> , H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> , H <sub>11</sub> N <sub>9</sub>
Total	21,981	303 (1.4)	27	

資料來源：農委會 家畜衛生試驗所 鄭明珠副研究員提供

試驗所進行禽流感病毒分離並鑑定其H及N血清亞型，自1998迄今蒐集了二萬多個樣品，分離到三百多株禽流感病毒，其中H亞型由H<sub>1</sub>~H<sub>11</sub>共11種亞型，而N亞型則N<sub>1</sub>~N<sub>9</sub>9種亞型，其中出現了三次H<sub>7</sub>N<sub>1</sub>，二次H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>，二次H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>及一次H<sub>5</sub>N<sub>6</sub>，在每次出現H<sub>5</sub>或H<sub>7</sub>時都會立即進行毒力鑑定，也就是作雞隻靜脈注射算出其靜脈注射致病指數(IVPI)及作HA<sub>0</sub>切割位旁胺基酸序列定序，所幸由候鳥分離到的H<sub>5</sub>及H<sub>7</sub>均為弱毒株，對家禽無致病性，此外對各H<sub>5</sub>或H<sub>7</sub>分離株採樣點周圍三公里範圍內的家禽場加強採樣測抗體及分離病毒，監測持續至少三個月，以釐清候鳥所帶的H<sub>5</sub>或H<sub>7</sub>是否有污染到家禽場。加強監控工作是早期預警最有效的方法也是防止HPAI H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>入侵最有效的方法。

## 八、展望

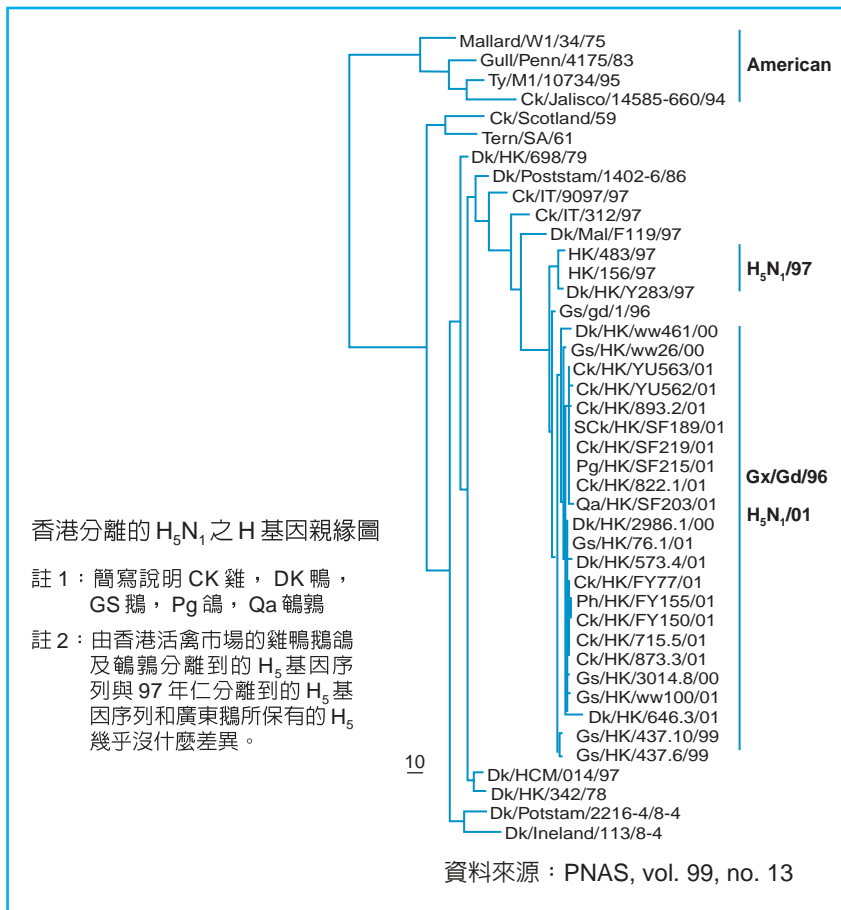
雖然在北美及歐亞地區對野鳥多年來加強監控分離禽流感病毒，不過LPAI病毒在野鳥全球分佈的瞭解仍是有限，進一步長期監控對全年流感病毒在野鳥的生態才可能有更多的瞭解。而對分離株作基因定序將有助於瞭解LPAI在野鳥群之基因變異與進化，以及病毒宿主間的流行病學。

最起码對野鳥做流感病毒的監控分離，至少可以做HPAI H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>入侵新的區域之「預警」功能，並

對病毒株遺傳基因作必要的評估。而候鳥(野鳥)與家禽間的互動及可能散佈禽流感病毒的瞭解有進一步研討之必要。至少至今仍無科學事證「用撲殺野鳥的策略」可以控制高病原性禽流感的爆發及病毒散播。加強對候鳥及家禽的監控不僅可以瞭解HPAI的流行病學，更可以瞭解LPAI病毒在其自然宿主的生態。

## 九、香港經驗

香港1997年引起18人感染，6人死亡的H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>/97(A/Hong Kong/156/97(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>))在香港政府撲殺全部家禽之後，就沈寂了一段時間，但是一直在廣東存在的Goose/Guangdong/1(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>)卻與和該病毒之帶毒鵝接觸的雞和其他家禽所帶的禽流感病毒進行重組，而產生了許多不同基因型(genotype)的H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>病毒，而這些不同基因型的H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>病毒人工感染試驗對雞與鵝均具極高致死率，這些病毒在香港零售市場確實也引起大量家禽之死亡，部分的病毒株點鼻感染小白鼠，病毒可侵患小白鼠腦部並致死，所以在活禽市場檢測是否有這些病毒株之存在，可預警及避免人感染病例之發生。香港經驗(圖一)也說明了在香港家禽市場同時販賣雞、鴨、鵝、鵪、鵝、鵝及雉等禽類，製造了不同禽流感病毒株重組(reassortment)的良好機會。



## 十、禽流感病毒如何突破宿主種別的障礙而感染人類

許多人類的新傳染病之病源常來自動物，而這些病源要突破宿主種別的障礙變成人類的新傳染病牽涉到許多因素，包括在個體內病毒與宿主的交互作用、宿主與宿主同種間或不同種別間，影響傳播的交互作用，禽流感病毒的變異演進提供了一個很好的說明。

## 十一、病毒與宿主的交互作用

當病毒由感染的宿主排出要去感染另外的宿主時，它首先需突破入口的障礙（如黏液、肺泡吞噬細胞等），並找到它可以繁殖的組織細胞，例如黑猩猩對人流感有相當抵抗力，就是因為他的呼吸道會分泌黏液，該黏液會特異性地與人流感病毒結合，使病毒無法到達其呼吸道上皮細胞。當病毒可以到達適合其繁殖的細胞，與細胞接觸它就可以進

入細胞繁殖複製，人流感(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>及H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>等)它們與帶有 sialic acid- $\alpha$ -2,6-Gal-terminated saccharides 的接受器之細胞接觸時，病毒才可以進入該細胞繁殖，而禽流感病毒則需要與帶有 SA- $\alpha$ -2,3-Gal-terminated saccharides 接受器的細胞接觸，才可進入該細胞繁殖。目前流行的 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 與 2003 年荷蘭發生的 H<sub>7</sub>N<sub>7</sub> 都曾殺死人，就是因為在人的深層呼吸道細胞膜帶有 SA- $\alpha$ -2,3-Gal-terminated saccharides 接受器的關係，病毒可進入人的深部呼吸道上皮細胞。

## 十二、在組織內繁殖擴散

禽流感病毒人工感染小白鼠，病毒雖進入細胞，但卻無法在小白鼠細胞內繁殖，因為禽流感病毒 PB2 基因體上第 627 位置的胺基酸是 glutamic acid，而哺乳類流感病毒該位置的胺基酸是 lysine，目

前流行的 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 以及 2003 年荷蘭的 H<sub>7</sub>N<sub>7</sub> 可以殺人，就是被發現該二病毒 PB2 的基因之 627 位置已經是 lysine 的緣故。而令人擔憂的是 2005 年在中國青海湖野鳥分離到的 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 病毒，它 PB2 基因的 627 位置也是 lysine。

病毒在細胞內完成複製後，病毒顆粒會送到細胞膜上接受器位置由病毒的 neuraminidase 酵素切割釋出病毒，而擴散到其他細胞，1957 年的 H<sub>2</sub>N<sub>2</sub> 病毒，是源自禽類，其偏好的接受器是 SA- $\alpha$ -2,3-Gal-terminated saccharides，但卻突變成對 SA- $\alpha$ -2,6-Gal-terminated saccharides 有親和性，因此造成人類流感的大流行。

在禽類流感病毒的毒力強弱，與它是局部感染或是全身性感染有相當關連，而禽流感病毒要進入細胞，基本上病毒表面的血球凝集素抗原 HA<sub>0</sub>，必須要被切成 HA<sub>1</sub> 與 HA<sub>2</sub> 才能進入細胞，低毒力的禽流感病毒其 HA<sub>0</sub> 切割位旁之鹼性胺基酸常只有 1~2

個，它只能被少數細胞外酵素(呼吸道及消化道)所切割，所以只限定感染呼吸道與消化道，而強毒的禽流感病毒，其 HA<sub>0</sub> 切割位的鹼性胺基酸通常在 3 個以上，因此它可被各種細胞內的酵素切割，因此它可以廣泛的感染各種細胞，而造成全身性感染。哺乳類的流感病毒雖然 HA<sub>0</sub> 的切割對感染也相當重要，但如何造成全身性感染，其原因仍有待進一步研究。

### 十三、宿主間之互動—不同種別宿主之接觸

地球上人口的成長及消費習性的多樣化使得人類可能接觸到病毒而得到感染的各種障礙逐漸減少，H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 在 2005~2006 由東南亞擴散到西歐最可能是由候鳥的遷徙加上禽類產品之貿易，而東南亞地區家禽企業化的增產也大大減少了禽流感病毒跨種別間傳播的障礙（禽傳人），很多家禽場飼養在靠近水禽候鳥飛經或暫停水域，以及在活禽市場同時販賣多種禽類也增高病毒傳播的機率。

### 十四、人感染 SARS 和 HPAI H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 之病理學比較

九龍瑪格麗特醫院和香港大學合作，就文獻報導及他們解剖的病例，對人感染 SARS 或是高病原性禽流感病毒 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 的病理變化作了下列的比較結論：

肺細胞是二種病初期的目標感染對象，導致廣泛性的肺泡破壞(DAD)，全身性細胞素(cytokine)的活化，導致噬血症候(hemophagocytic syndrome)，淋巴球減少及骨骼肌纖維壞死。SARS 誘發較多的纖維細胞肺泡內器質化，呈現阻塞性支氣管炎器質化肺炎(BOOP, bronchitis obliterans organizing pneumonia)以及出現多核組織細胞和多核肺細胞。而 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 引起的是猛爆性壞死性廣泛的肺泡破壞，形成塊狀間質性缺細胞的纖維化。對感染的病例 SARS 的冠狀病毒可持續在於肺部達 42 天，而 H5N1 感染病例病毒可存在肺部達 17 天。SARS 病毒可分佈到血液、尿液、糞便、胃腸道和肝，而 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 可能包括腦的感染，可分佈到血液、腸胃道及腦脊髓液。

### 十五、總結

禽流感病毒廣泛儲存在北極冰原裡，絕大部分的禽流感病毒都是無毒力或是低毒力的，過去 60 年的記錄裡，候鳥隨季節南來北往扮演著傳播病毒的角色，但通常帶的是都是一些低（或無）毒力的病毒株，而在其所帶的低毒力(LPAI)之 H<sub>5</sub> 或 H<sub>7</sub> 亞型散播到陸禽類(雞、火雞、鵝、雉等)會產生突變，而變成 HPAI，在 1997 年以前地球上也總共發生了 18 次由 LPAI 變成 HPAI 而引起大量家禽的死亡，而眾多禽流感病毒中，過去六十年的記錄，轉變成可以感染人的也只不過是 H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>、H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> 及

## Comparative pathology of SARS and H5N1

Similarities	Differences
1. Pneumocyte the primary target of infection	1. SARS: less fulminant progression of DAD with combination of acute and reparative patterns; H5N1: more fulminant progression of DAD
2. Diffuse alveolar damage	2. SARS: more fibrocellular intra-alveolar organization with BOOP-like pattern, multinucleated histiocytes, and pneumocytes in 66%; H5N1: more hemorrhagic and necrotizing alveoli in acute phase, interstitial hyaline and paucicellular fibrosis, scanty intra-alveolar organization with no BOOP-like pattern, inconspicuous multinucleated cells. (limited by inadequate data)
3. Systemic cytokine activation with reactive hemophagocytic	3. SARS-CoV: recoverable from lung by RT-PCR up to day 42; H5N1 virus: recoverable from lung by RT-PCR up to day 17.
4. Lymphoid depletion in spleen	4. SARS-CoV: more widespread dissemination to blood, urine, feces, gastrointestinal tract, and liver; H5N1 virus: until recently only isolated from lung, recent report of extrapulmonary isolation from gastrointestinal trace, cerebrospinal fluid, and blood.
5. Skeletal muscle fiber necrosis	5. SARS: no documented involvement of brain; H5N1: evidence of cerebral involvement in 2 autopsied cases and one clinical case.
6. Acute tubular necrosis	

資料來源：Human Pathology, Vol. 37, 2006.

H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>，其中前三種曾在1918、1957、1968年引起世界大流行，H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>殺死了二千萬以上的人，而H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>及H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>各殺死約百萬的人，至於H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>則只引起人呼吸症狀等不適，仍沒殺人的記錄。但是1997年之後突然出現了H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>可以感染人及殺人的病毒株，此HPAI強毒株可以殺死多種禽類，陸禽類幾乎可百分之百死亡，水禽類也曾可達近100%的致死率，但它在水禽類適應一段時間後，已經有可百分之百不發病，卻仍保有對陸禽類百分之百致死的能力，並且仍可感染並殺人，從BBC電視網路的圖可以看出此HPAI H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>已廣泛地分部於亞、歐、非三大洲，繼續在對人和禽類引起感染和死亡，從去年由俄羅斯到歐洲、非洲循斑頸鵝飛行路線擴散的疫情，更

讓人懷疑候鳥已不像以往只攜帶擴散弱毒株病毒，而是可能直接攜帶著HPAI H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>到處亂丟的現象，另則H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>在世界各地這近十年的變異，何時會出現有效率在人傳播的病毒，是人類一大隱憂。在有HPAI H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>存在的部分國家家禽使用疫苗，如越南、印尼，疫情雖受到相當的控制，但仍然有禽、人死亡案例繼續出現，況且至今人用對抗HPAI H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>的疫苗仍未研發成功，其大量生產供應全球需要的量產技術更待突破，人類的大浩劫能否避免及如何有效保護龐大的家禽產業，仍待世界各國科學家和政治家們的共同努力。

---

謝快樂 中興大學獸醫學院獸醫學系 教授