

# 三總藥訊

## (TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第〇〇一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 洪乃勻藥師主編  
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 94 年 11 月

本期要目：

專題報導—

### 禽流感與克流感

## 禽流感與克流感

焦鈺茹 藥師

『禽流感疫情一觸即發，不僅世界各國政府上緊發條，連民眾也相當恐慌，四處打聽哪裡買得到克流感，甚至透過各種關係取得克流感，以備不時之須。』、『禽流感病毒變異從亞洲蔓延到歐洲，全球可能引發大規模的新型流感疫情，目前醫學專家正全力防制禽流感大流行，因為新的禽流感病毒，會使人類喪失免疫力。為防範可能爆發的禽流感疫情，世界各國政府積極儲存目前被視為最有效的治療藥物「克流感」，已經大缺貨。』最近這些報導在我們的周遭不停的響起，但仍解決不了心中的疑惑，是否也該與一般民眾一樣，想辦法儲備一點呢？尤其是家人若為大陸工作者，是否也該請他們回家準備一些呢？真會流行嗎？為什麼全世界現在都那麼緊張呢？以下是我們簡單的介紹，希望對大家會有幫助。

**禽流感到底是甚麼？** 禽流感病毒（如 H5N1、H9N2）是一種 A 型流感，本來只影響禽鳥，如雞、鴨等，但香港先後在一九九七和二零零三年發現十八起及二起人類感染 H5N1 禽流感的個案。目前為止，全亞洲共有七十多人因感染禽流感而死亡。

人感染禽流感後，有甚麼症狀？人感染禽流感初時的症狀與流行性感冒相似，包括發燒、頭痛、肌肉痛、流鼻水、喉嚨痛及咳嗽，但禽流感較易導致高燒、肺炎、呼吸衰竭、多種器官衰竭，甚至死亡。其死亡率高達百分之五十。

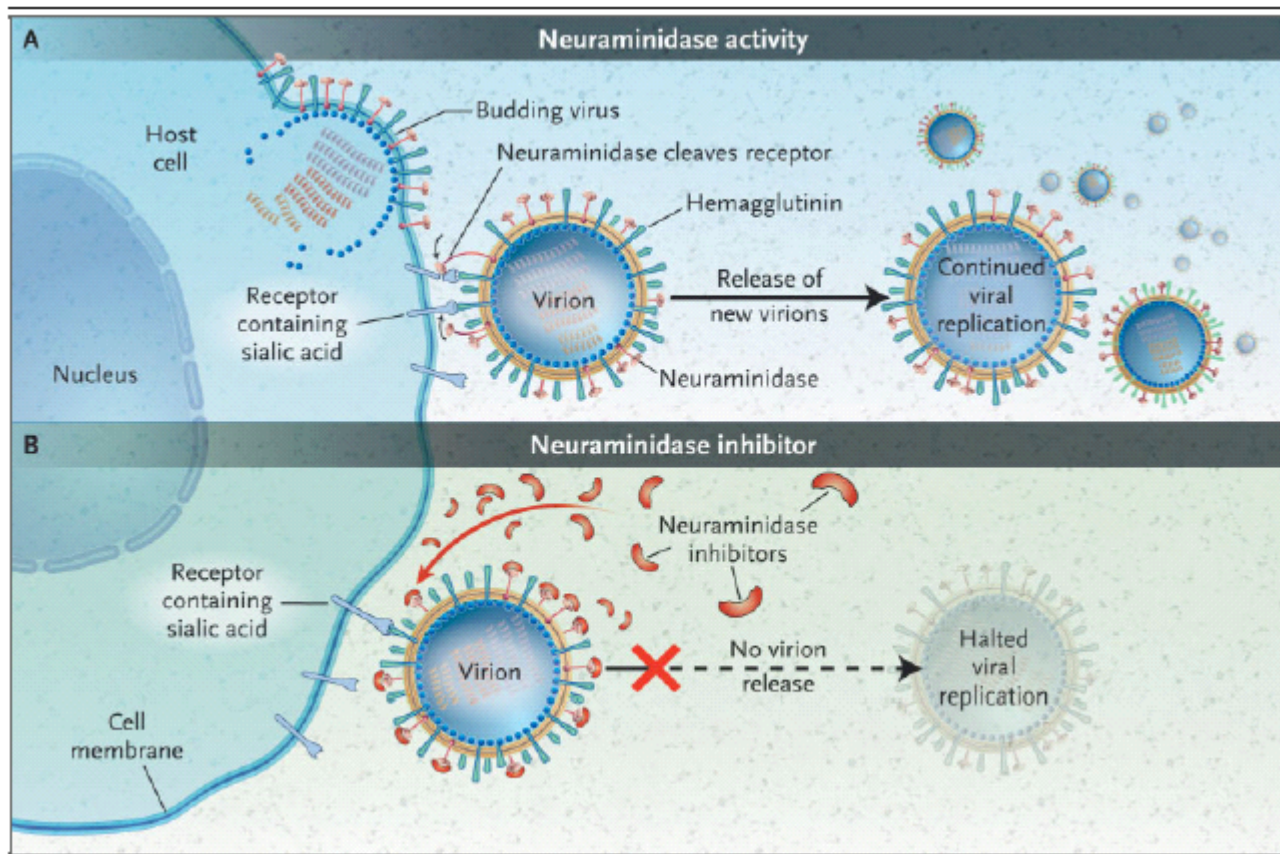
在北半球，流行性感冒病毒在冬天較易發生，12 月末到 3 月早期是流行的顛峰期。為免受此病困擾，不具活性的流行性感冒病毒疫苗已普遍使用。而抗病毒藥可以作為疫苗的輔助治療劑，卻不是取代治療劑。所以對老年人、小孩，有呼吸道及心血管疾病者，或甚至醫療相關人員皆已於流行性感冒盛行前，先行施打，但是**已施打流感疫苗可以預防禽流感嗎？答案是：不行**，因為目前世界各國使用的流行性感冒疫苗並不是針對 H5N1 病毒株所研發，所以無法預防禽流感。不過，醫師還是建議患有心臟疾病、呼吸道疾病或小孩在流感流行期間，最好注射流感疫苗，雖不能預防禽流感，但有助減低因感染流感而引致併發症及住院的可能性。

**現在有禽流感疫苗嗎？** 有的，但目前才剛完成第三期人體臨床實試，要真正量產供全球使用，可能還要等一段時間。而且目前禽流感病毒一直在突變，等到爆發大流行時，病毒可能突變成另一型，新研發出來的疫苗等於失效，所以民眾毋須抱太大的希望。

民眾積極儲備克流感(Tamiflu®)有幫助嗎？一般來說，治療或預防 A 型流感，有四種藥物可以選擇，那就是金剛胺(amantadine)、龜剛胺(rimantadine)、克流感(oseltamivir)及瑞樂沙(zanamavir)，依照作用機轉的不同，金剛胺(amantadine)和龜剛胺(rimantadine)屬於同一類（M2 離子通道阻斷劑），而克流感(Tamiflu®, oseltamivir)和瑞樂沙(Relenza®, zanamavir)則屬於另一類（神經胺酸酶抑制劑）。Amantadine 就是本院的 PK-MERZ 100mg tab，而 oseltamivir 就是本院的 Tamiflu 75mg cap，為什麼大家只想要用 Tamiflu®而不用 amantadine。以下是簡單的說明：

基本上來說，所有的流行性感冒病毒，皆有 2 種主要的表面醣蛋白，一個是血凝素（hemagglutinin；H），另一個是神經胺酸酶（neuraminidase；N）。流行性感冒病毒又可依據表面醣蛋白的不同，分成許多不同的亞型。A 型流感，血凝素共有 15 種，即 H1 到 H15，神經胺酸酶共有 9 種，即 N1 到 N9。而 B 型流感，血凝素只有 1 種，即 H1，神經胺酸酶也只有 1 種，即 N1。

血凝素，可以和宿主細胞表面的接受器（含有 sialic acid）結合，讓病毒進入宿主的細胞。神經胺酸酶（neuraminidase）的功用，主要是切斷病毒在細胞上的醣鏈，讓複製出來的病毒離開宿主(被感染的細胞)。就如同蒲公英的種子，藉由風的一吹就把種子向四面傳開來。



圖一說明：所有的流行性感冒病毒，皆有 2 種主要的表面醣蛋白，血凝素（hemagglutinin）及神經胺酸酶（neuraminidase）。

A 型流行性感冒病毒有個 M2 的離子通道，用來調節病毒內的酸鹼性，這對於病毒的脫殼非常重要。Amantadine 及 rimantadine 是 M2 的離子通道抑制劑，間接干擾血凝素的功能，藉由阻斷病毒複製過程的步驟，而防止流行性感冒病毒 A 進入宿主。在症狀顯現的最初 48 小時內使用，可縮短疾病臨床的療程，讓病患能儘早恢復日常生活。經此機轉作用的，目前只有治療及預防流行性感冒病毒 A 之抗病毒製劑，但因不良反應包括抗藥性的產生及副作用較大，特別是中樞神經系統，因此 amantadine 的應用受到很大的限制，這也是現在臨床上較少使用的原因。

神經胺酸酶抑制劑 zanamivir 及 oseltamivir 為一類新的抗病毒製劑，他們是 sialic acid 衍生物，用來抑制神經胺酸酶的作用，可對抗流行性感冒病毒 A 及 B。因為神經胺酸酶的功能主要是切開在被感染細胞上的 sialic acid 餘留物(residues)，讓複製完成的病毒粒子從受感染的細胞上釋出。神經胺酸酶的作用若被阻斷，則會降低已複製好的病毒釋放量，避免其散佈到其他未受感染的細胞上。

Sialic acid 衍生物可用來抑制流感病毒的神經胺酸酶，是在 1970 年代才被確認的。Zanamivir 與 sialic acid 立體結構非常相似，若單純以立體結構來說，zanamivir 是最佳的抑制劑，但目前台灣並未上市。

Zanamivir 無法口服吸收，是一個經口投予的乾粉吸入劑(Diskhaler, Glaxo Wellcome)，吸入後，藥物被直接送到呼吸道並於此形成高濃度，約有 10-20%的活性成分到達肺部，其它則沉積在口咽部。約 5-15%的總劑量被吸收後經由尿液排除，身體可用率約 2%，相對的全身性的副作用因此而減低。另外，在呼吸道測得的藥物濃度為神經胺酸酶 50%抑制濃度(IC<sub>50</sub>)的 1000 倍以上，在 10 秒內即開始抑制作用，所以較不會產生抗藥性。建議劑量為每天 2 次每次 10mg (相當於 2 噴)，連續用 5 天。最常見的副作用為鼻及喉部的刺激作用、頭痛及支氣管收縮。

另一個神經胺酸酶抑制劑 oseltamivir phosphate 則是經過修飾的 (加入親脂性的側鏈) 的 saliac acid 衍生物，口服吸收良好，可作用在呼吸道以外的地方。Oseltamivir phosphate 為一個 75mg 的膠囊，或乾粉懸浮液 (本院無此項產品)。它是一種 ester 的前趨物。在腸道吸收良好，在肝臟經 esterases 水解後才成為有藥效的形式 oseltamivir carboxylate，廣泛分部於身體各處，半衰期為 6-10 小時，主要經由腎排除。建議劑量為，每次 75mg，每日 2 次，連用 5 天。在腎功能不好的病人肌酐清除率小於 30mL/分的病人，劑量需調降一半，即每日只要服用 1 粒。對腎功能不好的病人，需建議調整劑量。(如表一)

表一：神經胺酸酶抑制劑劑量調整之原則：依據病患之年齡

	1-6 歲	7-12 歲	13-64 歲	>=65 歲
治療劑量				
Zanamavir	無資料可循	10mg, BID*5 天	10mg, BID*5 天	10mg BID*5 天
Oseltamivir				
體重<15 公斤	30mg, BID*5 天	30mg, BID*5 天	75mg, BID*5 天 不論體重	75mg, BID*5 天 不論體重
15-23 公斤	45mg, BID*5 天	45mg, BID*5 天		
23-40 公斤	60mg, BID*5 天	60mg, BID*5 天		
>40 公斤	75mg, BID*5 天	75mg, BID*5 天		
預防劑量				
Oseltamivir	無資料可循	無資料可循	75mg, QD*7 天 (可達 6 週)	75mg, QD*7 天 (可達 6 週)

表二：神經胺酸酶抑制劑劑量調整之原則：依據病患之原有疾病

	腎功能不良		肝功能不良
治療劑量			
Zanamavir	10mg, BID*5 天		無資料可循
Oseltamivir	Cl <sub>cr</sub> 10-30 mL/minute	Cl <sub>cr</sub> <10mL/minute	尚未評估
	75mg, QD*5 天	尚未評估	

預防劑量			
Oseltamivir	75mg, QOD*5 天	尚未評估	尚未評估

### 服用的時機

由於病毒在呼吸道的複製是至進入體內的 24-72 小時內是最高峰，經多個大型的臨床試驗（包括健康成人、老年人或 1-13 歲的小孩）確認在症狀出現的 36-48 小時內服用此類藥物可以降低症狀期 1-2 天，詳細實驗相關資料可參考 [Table 2](#)。

原則上，儘早發現、儘早使用(症狀出現後的 12 小時內)之效益最大，包括降低發燒的天數、症狀的嚴重性、恢復期的快慢、尤其老年人，有實驗證明，[在發病的 48 小時內使用](#)可以減少其他抗生素的使用、可降低住院率及死亡率，另外對於細菌性的肺炎會降低感染的機率。

預防流行性感染及續發症的發生，施打流行性感疫苗為首要方法。然而，對於那些對蛋過敏的病人、對疫苗反應不好的病人、顯著的高危險群，神經胺酸酶抑制劑可做為理想的替代藥。

Zanamivir 及 oseltamivir 對感染的病人若要有有效治療，需能即時診斷出，而[使用藥物治療有效的時機是在症狀顯現的 1-2 日內](#)。所以病患及醫師的教育皆是適當使用此藥必須要做的工作。

Study	No. of Patients	Characteristics of Patients*	Time from Onset of Symptoms to Start of Therapy	Reduction in Length of Illness†
<b>Zanamivir</b>				
Hayden et al., <sup>12</sup> Cooper et al., <sup>13</sup> Monto et al., <sup>14</sup> Makela et al., <sup>15</sup> MIST Study Group, <sup>16</sup> Matsumoto et al. <sup>17</sup>	2600 (pooled number)	Healthy adults	36–48 hr	1.0–2.0 days
Cooper et al. <sup>13</sup>	Pooled number (meta-analysis)	Elderly and high-risk patients	36–48 hr	2.0 days
Hedrick et al. <sup>21</sup>	471	Children 5–12 yr	36–48 hr	1.0 day
<b>Oseltamivir</b>				
Cooper et al. <sup>13</sup>	Pooled number	Healthy adults with laboratory-confirmed influenza	<48 hr	1.4 days
Treanor et al. <sup>18</sup>	629	Healthy adults with laboratory-confirmed influenza	<36 hr	1.3 days
Nicholson et al. <sup>19</sup>	726	Healthy adults with laboratory-confirmed influenza	24–36 hr	1.0–2.0 days
Aoki et al. <sup>23</sup>	1426 (total)	Healthy adults (12–70 yr) with laboratory-confirmed influenza	0–6 hr	4.1 days‡
Aoki et al. <sup>23</sup>	1426 (total)	Healthy adults (12–70 yr) with laboratory-confirmed influenza	6–12 hr	3.1 days‡
Cooper et al., <sup>13</sup> Kaiser et al. <sup>24</sup>	Pooled number from compiled studies	Elderly and high-risk patients with laboratory-confirmed influenza	36–48 hr	0.5 day§
Whitley et al. <sup>22</sup>	695	Children (1–12 yr) with influenza-like illness (65% with laboratory-confirmed influenza)	<48 hr	1.5 days¶

## 神經胺酸酶抑制劑副作用

最常見的副作用是噁心、嘔吐、頭痛。與食物併服可能可以改善胃腸道不舒服的情形。詳細資料請參考表四

表四：服用神經胺酸酶抑制劑發生副作用之比例

	嚴重或致命性的	較輕微的
治療劑量		
Zanamavir	過敏性(allergic)或過敏性樣的反應，心律不整，支氣管痙攣，呼吸困難，顏面水腫，紅疹，癲癇發作，昏厥，尋麻疹(<1.5%)	中樞神經系統：頭痛(2%)，眩暈(dizziness)(2%) 腸胃道：噁心(3%)，下瀉(成人3%，小孩2%)，嘔吐(成人1%，小孩2%)，呼吸系統：鼻竇炎(3%)，支氣管炎(2%)，咳嗽(2%)，其他鼻方面的徵狀(2%)，感染(耳鼻喉成人2%，小孩5%)。
Oseltamivir	會加重糖尿病病情，心律不整，混亂(confusion)，肝炎，偽膜性腸炎，發燒，紅疹，癲癇發作，顏面或舌頭腫脹，毒性表皮壞死(TEN)，不穩定性心絞痛(<1%)	中樞神經系統：失眠(成人1%)，眩暈(vertigo)(1%) 腸胃道：噁心(10%)，嘔吐(9%)。
預防劑量		
Oseltamivir	與治療組類似，但發生機率較低。常見的有：頭痛(20%)，疲累(8%)，咳嗽(6%)，下瀉(3%)，	

## 藥物交互作用

兩藥雖然上市不太久，但到目前為止沒有顯著的交互作用發生。他們都不是經由 cytochrom P450 代謝系統代謝。每 6 小時投予 500 毫克 probenecid 會使血中 oseltamivir 最大濃度及在血中停留時間各提高 2 倍，因 oseltamivir phosphate 的活性代謝物 oseltamivir carboxylate 經由腎絲球過濾及腎小管陰離子性分泌排出，而 probenecid 亦是經由此途徑排出，同時並用此二藥會減少 oseltamivir carboxylate 之排泄，但由於所增加的 oseltamivir carboxylate 量，仍在安全範圍內，所以不需因併用 probenecid 而調整服用劑量。Oseltamivir 可能可以與不具活性的流行性感冒病毒疫苗併用。雖然，還沒有人研究出兩者併用後對免疫反應的影響。至於 oseltamivir 與具活性的流行性感冒病毒疫苗併用會如何，也還沒有人研究出兩者併用後對免疫反應的影響，但若併用，因神經胺酸酶抑制劑會降低病毒複製的量，至少需等停用 oseltamivir 後 48 小時後，再使用具活性的流行性感冒病毒疫苗，或是等使用具活性的流行性感冒病毒疫苗後 2 週再使用 oseltamivir。

## 對於小孩的治療

目前 zanamavir 在 5-12 歲的年齡層，而 oseltamivir 則在 1-12 歲的年齡層，皆有實驗

證明，可縮短疾病的長度約 1-2 天。並且可降低產生中耳炎等併發症。

至於預防的效用如何呢？許多大型控制型預防性研究顯示：兩藥皆對預防及治療均有顯著效果，例如家庭成員有人受病毒感染或於易受病毒感染之季節前服用可達約 70%-90% 預防效果。詳細資料可參考 Table 3。然而，在美國目前只有 oseltamivir 已被認可用於預防性服用。

Study and Drug	No. of Patients	Characteristics of Patients	Setting of Prophylaxis	Reduction in Incidence of Influenza*
<b>Zanamivir</b>				
Monto et al. <sup>31</sup>	1107	Healthy adults	Seasonal prophylaxis in the community	69% (laboratory-confirmed influenza)
Cooper et al. <sup>13</sup>	Pooled number	Healthy adults	Prophylaxis after exposure in household	81%
<b>Oseltamivir</b>				
Hayden et al. <sup>32</sup>	1559	Healthy adults	Seasonal prophylaxis in the community	87% (laboratory-confirmed influenza); 74% (influenza-like illness)
Welliver et al. <sup>30</sup>	955	Teenagers and adults (>12 yr)	Prophylaxis after exposure in household	89% (laboratory-confirmed influenza); 84% (disease in the household)
Hayden et al. <sup>29</sup>	812	All ages (including children >1 yr)	Prophylaxis after exposure in household	68% (laboratory-confirmed influenza) (85%, excluding patients who tested positive at start of prophylaxis); children, 55% (80%, excluding patients who tested positive at start of prophylaxis)†
Peters et al. <sup>36</sup>	548	Elderly persons (>80% vaccinated against influenza)	Seasonal prophylaxis in institutional setting	92% (laboratory-confirmed influenza)

\* Influenza was defined as both laboratory-confirmed influenza and influenza-like illness, unless otherwise indicated.

† Results were compared with the treatment of index cases.

其他使用注意事項：oseltamivir 的懷孕用藥分級為 C；對於哺乳的婦女來說，使用前需謹慎的評估，因為 oseltamivir 會排泄至哺乳類的乳汁中，在人類還沒有任何此方面的數據情況下，當潛在的利益遠大於可能的危險時才應考慮使用。

Tamiflu®(oseltamivir)的儲存條件：膠囊及乾粉儲存在 25°C (77°F) 下，短途旅行，允許保存在 15-30°C (86°F)。已泡製的懸浮液則需要存在冰箱 2-8°C (36-46°F)，不要冷凍，且需於 10 天內用完，若未用完則需丟棄。

2004 年禽流感病毒已對 amantadine 產生抗藥性，但 oseltamivir 及 zanamavir 仍有效。所以 oseltamivir 及 zanamavir 是目前人類感染禽流感病毒唯一的選擇。但目前有些報導提到 H5N1 禽流感變種病毒能抗 oseltamivir：報導說研究人員發現，1 種 H5N1 型禽流感病毒的變種，能抵抗世界各地正在儲存以防流感大爆發的抗病毒藥「克流感」(Tamiflu®)。研究人員是在越南 1 名染病的 14 歲女孩身上，發現這種變種的禽流感病毒。這名越南女孩可能是從她哥哥感染流感，而非直接從罹病的禽鳥染患流感。這種禽流感病毒的解序顯示，此病毒已產生突變，能抵抗抗流感藥物 oseltamivir。不過實驗也顯示，這種具抗藥性病毒對另一種 zanamivir 的藥物仍很敏感，zanamivir 即市售流行性感感冒藥 Relenza®，是英國大藥廠葛蘭素史克公司生產的抗流感藥。

世衛確認中國首度發生人感染禽流感病例【中央社記者呂志翔日內瓦十六日專電】世界衛生組織(WHO)今天確認，中國首度傳出人類感染 H5N1 禽流感病例，湖南與安徽分別發生一件，但沒有出現人傳人情況。WHO 發言人湯姆森說，發生人類感染禽流感總是令人不安，但人口密集的湖南與安徽的病例對公共衛生應沒有重大威脅，特別是嚴密傳染病調查後，沒有發現人傳人情況。WHO 今天確認的是湖南省九歲男孩及安徽省二十四歲女子的感染禽流感病例，而中國官方公布了確診三例禽流感患者，湖南兩件，安徽一件。湯姆森表示，湖南省九歲男童的十二歲姊姊可能因禽流感死亡，但就 WHO 的標準，他們沒有充分的檢體可確認這名女孩感染禽流感，也因此出現 WHO 與中國官方報告內容有差異的現象。941116

轉載台北市政府衛生局來函，為避免行政院衛生署疾病管制局所提供之流感抗病毒藥劑（克流感）發生濫用情事，有關克流感治療性用藥之規範，請本院配合辦理。

有以下二類採檢條件任一：

一、需同時符合下述臨床症狀及流行病學相關條件：

（一）臨床症狀：（下列三者之一）

- 1.符合類流感病例通報定義\*。
- 2.胸部 X 光片顯示肺炎者。
- 3.結膜炎症狀。

（二）流行病學相關：

發病前十天內具下列任一暴露史者：

- 1.於國內與禽畜(或其排泄物)或新型流行性感冒疑似病例接觸者。
- 2.曾赴三個月內有人傳人確定病例之境外地區或三個月內有動物病例發生之境外地區之禽畜相關場所者。
- 3.從事「家禽流行性感冒病毒」或「新型流行性感冒病毒」實驗工作者。

二、不明原因快速惡化之肺炎病患。

\*類流感病例通報定義（需同時符合下列三項條件）：

- a.突然發病，有發燒（耳溫 38 C）及呼吸道症狀；
- b.具有肌肉酸痛、頭痛、極度倦怠感其中一種症狀者；
- c.需排除單純性流鼻水、扁桃腺炎與支氣管炎。

**疑似病例：**

經行政院衛生署疾病管制局流行性感冒病毒檢驗，確定為 A 型流行性感冒病毒，但非屬 H 1、H 3 亞型者；或雖為 H 1、H 3 亞型，但現行流行性感冒疫苗未能提供足夠之保護力者。

**確定病例：**

「新型流行性感冒」疑似病例，經疾病管制局進行病毒分離及綜合研判，推定為新型流行性感冒病毒者。



## 禽流感自我防護

預防禽流感的『十不』『五要』

### 『十不』

1. 不接觸禽鳥
2. 不至流行地區接觸禽鳥
3. 不混養不同類禽鳥及家畜（豬）
4. 不野放禽鳥（鴿類）
5. 不購買未明之禽鳥肉品
6. 不碰觸及攝食罹病禽鳥
7. 不棄置病死禽鳥
8. 不宰殺禽鳥
9. 不生食禽鳥類製品
10. 不去擁擠和空氣不流通的公共場所

### 『五要』

1. 要勤洗手：接觸野鳥，肥皂洗手。
2. 要打「人流感疫苗」：禽鳥接觸者，請打流感疫苗，以防雙重感染
3. 要熟食：禽肉、雞蛋均應熟食
4. 要增加免疫力：均衡飲食、適當運動、充足睡眠、減少壓力
5. 要自我健康管理：早晚量體溫、發燒時戴口罩就醫

### 參考資料：

1. *The New England Journal of Medicine* review article **drug therapy** Neuraminidase Inhibitors for Influenza. Anne Moscona, M.D. *N Engl J Med* 2005;353:1363-73.
2. AHFS DRUG INFORMATION<sup>®</sup> (2005) 8:18.28 Neuraminidase Inhibitors Oseltamivir Phosphate & Zanamivir
3. 當代醫學 **流行性感冒病毒疫苗的發展策略** 371 李建璋, 紀俊麟, 蘇展平 2004/9 741