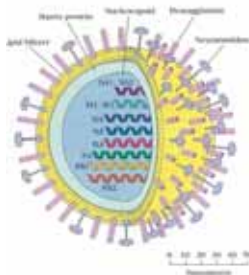


認識禽流感

台大獸醫學系 王金和



Q 何謂禽流感？

禽流感是家禽流行性感冒的簡稱，為一種RNA病毒，含有8段基因，依病毒表面的H抗原及N抗原分為許多亞型，目前有15種H抗原，9種N抗原，二種抗原組合而形成各種不同亞型，最多可以形成135種亞型 (9x15)，H5N1與H5N2是不同亞型。禽流感病毒在70°C 30分鐘、75°C 5分鐘、80°C 1分鐘會被殺滅 (Ausvetplan 2002)。

Q 何謂高病原性及低病原性禽流感？

禽流感依病毒的病原性可分為高病原性及低病原性。世界動物衛生組織 (OIE) 所規範高病原性禽流感為：將病毒接種 8 隻 4-8 週齡雞，死亡 6 隻 (75%) 以上者為高病原性毒株。對家禽而言只有 H5, H7 為 Highly pathogenic avian influenza (HPAI)，高病原性毒株甚至引起全身感染。然而很多具有 H5, H7 毒株為非 HPAI。大部份的 AI 只引起輕微的消化道及呼吸道的感染。本病以前引起雞隻極大的損失，歷史上稱雞瘟 (Fowl plague)，引起嚴重損失的亞型計有 H7N1、H7N7、H5N1、H5N3。

Q. HA 基因序列與獨立有何關係

HA₀ 被切開成 HA₁ 及 HA₂ 才具感染力，其 HA 在粗網狀內皮 (rER) 合成，N 端有疏水性的序列引導，HA 在 rER 糖化，形成三合體，運送至細胞膜時被切為 HA₁ (分子量約 47,000) 及 HA₂ (分子量約為 29,000)，被切開的 HA 才具有病原性，因 HA₂ N 端之疏水性的融合蛋白才可以形成游離端，在酸性環境中與細胞膜接觸而進行融合。細胞內的酶要將 HA 切開與酶辨識 HA₁ C 端之氨基酸序列有關，AI 高病原性毒株，其 HA₁ 之 C 端之切割位含 4~6 個鹼性氨基酸。非高病原性毒株只含單個 arg，前者可被很多種細胞的酶切開，因此，病毒可散佈至全身，而導致死亡。後者只為 trypsin 切開，而 trypsin 只在呼吸道及消化道上皮細胞有之，所以病毒只局限在呼吸道及消化道繁殖，無法擴及全身，而為非高病原性毒株。所有感染人的病毒株之 HA 切割位只含單個鹼性氨基酸，因此不屬於高病原性的。

無病原性毒株之 HN 蛋白切割位只含一鹼性胺基酸 (basic amino acid)，而有病原性毒株含多個鹼性胺基酸 (Rev Poult Biol 1:211)。HPAI 毒株在 HA glycoprotein 抗原裂解點含多個鹼性胺基酸，BXBR (B=basic amino acids arginine or lysine, X= any amino acid, and R=arginine)，使 HA 蛋白被很多種細胞內蛋白酶分解，使病毒散佈全身。Non-HPAI 只為 trypsin-like protease 切，而此種酶只存在

呼吸道及消化道上皮，病毒無法闖及全身 (AD40:425)。若與細菌共同感染可使病毒 HA 抗原分解，促病毒增殖擴散，因此野外發現病例比人工感染者症狀嚴重。

由 GenBank 所調的 HPAI 毒株，其裂解點含 4 個以上鹼性胺基酸，但 Avian Dis 40:425 及義大利的高病原性毒株，僅含有 3 鹼性胺基酸 (Table 1)。除了裂解點的序列外，賓州毒株 HA 基因第 13 個胺基酸因醣基化而蓋住裂解點，使其不易被切開，6 個月後 H5N2 第 13 個胺基酸發生突變失去寡醣支鏈，使 HA 蛋白更易被細胞內蛋白酶分解，而轉為高病原性 (Table 2)。

全世界共發生過 21 次高病原性禽流感，都為 H5 或 H7 亞型。高病原性禽流感對雞及火雞的發生率及死亡率幾達百分之百，但對鴨、鵝等水禽則不具病原性不會引起疾病及死亡。由於病毒的變化，有些毒株會使水禽致死，如 2002 年香港的 H5N1 高病原性禽流感病毒造成鴨、小白鷺等水鳥的死亡；2004 年廣西的鴨隻因感染 H5N1 病毒而死亡。除了這個例外，鴨對禽流感都有抵抗力。

與病原性有關的基因不只一種，而且是多種基因合在一起的作用 (Virus Res 61:63, Virology 95:492, J Neuroviral 2 :139, Viru gene 14:187)，如 PB2 蛋白質第 627 個氨基酸由 glutamic acid 轉變成 lysine 會使無病原性的 H5N1 轉變成高病原性 (Virology 320:258)。依由人分離之 H5N1 經驗，Balb/c 可作為禽流感感染哺乳類的動物模式，計算病毒力價與半致死劑量的關係可以推知病毒的病原性，LD₅₀ 大於 10^{6.5}EID₅₀ 者為低病原性毒株，小於 10^{3.0}EID₅₀ 者為高病原性毒株。

Q H5N1 是高病原性，H5N2 是低病原性，這樣說對嗎？

對家禽而言高病原性禽流感，都為 H5 或 H7 亞型，大部分的 H5 或 H7 亞型都為低病原性的，H5N1 及 H5N2 各有其有高病原性及低病原性毒株。目前在亞洲地區發生的 H5N1 是高病原性，H5N2 是低病原性。特別提出的一點是 H5N2 在雞場存在一段時間會突變為 H5N2 高病原性的毒株。

Q H5N2 會轉變為 H5N1 嗎？

H5N2 禽流感病毒會因基因的突變而變為高病原性 H5N2，若與具有 N1 的禽流感病毒同時感染一個禽類細胞，會產生基因的交流而變為 H5N1 的可能，但其機率比前面所講的還低很多。

Q 台灣不是高病原性禽流感疫區，這如何解釋？

大部份的毒株皆為低病原性的，只引起輕微的消化道及呼吸道的感染。低病原性禽流感因不具立即的危險性，不需通報 OIE，目前台灣發生的 H5N2 是低病原性禽流感病毒，因此台灣是高病原性禽流感非疫區。

Q 亞洲有多個國家發生禽流感對我們有何威脅？

發生禽流感的國家都離我們很近，對我們有一定程度的威脅。高病原性禽流感病毒感染野水鳥一般不發病，野水鳥包括雁鴨科、鶺鴒科及鷗科，隨著遷移的路線，會將病毒傳播甚遠；以雁鴨科最普遍，世界各地野鴨常可分離到低病原性禽流感病毒，少數可以分離到高病原性禽流感病毒。目前亞洲的鄰近國家有高病原性禽流感的疫情，候鳥遷徙時過境台灣有可能帶來病毒，需小心防範。尤其不

可以非法走私農產品及非法施打疫苗等。

Q 雞隻感染禽流感後排毒及抗體產生情形如何？

依不同毒株而不同，美國 LPAI (H7N2) 病毒感染後後 4-7 天有 90%-100% 雞隻皆會排毒，隨後下降，但 13 天後尚有 15% 雞隻會排毒 (AD48:26)。在抗體方面，美國 LPAI (H7N2) 病毒感染後在雞場內散佈甚為快速，感染後 7 天就有 90% 雞隻呈抗體陽性；台灣的 H6N1 及 H5N2 傳染也甚快速，感染場抗體陽性皆在 50% 以上。

Q 禽流感在國內如何散播？

候鳥遷徙時過境台灣有可能帶來病毒，直接傳染雞隻，或傳給台灣的留鳥，再間接傳染給雞，在台灣常見的燕子、麻雀、小白鷺皆為留鳥。人員器械機械性的污染。感染家禽由呼吸道、結膜及糞便排出病毒，直接接觸或間接由空氣灰塵、昆蟲器具及人員媒介而傳染，雞隻經口食入或經呼吸道感染，與人類由呼吸到感染不同鳥禽腸道感染很重要，有些毒株甚至不會空氣傳染。病毒可以進入蛋中，但因造成胚胎死亡，無介蛋傳染給小雞的證據。家禽的移動，活體的交易，會使病毒更加擴散。

由香港觀鳥協會 2004 年初的觀查結果，H5N1 的發生與鴿子麻雀等來回於水塘及雞場的陸鳥無關。家禽的移動是疫情擴散的主因，如 2004 年初蘭州運雞 1500 公里至拉薩為 H5N1 擴散的證據 (FAO 2004 No.6)。

Q 我國發生的為低病原性禽流感為何要採取撲殺的方法？

因發生的是 H5，此低病原性禽流感病毒有轉變為高病原性的可能，若變成高病原性將是養雞界的浩劫，因其將 100% 殺死雞隻，養雞產業會完全崩潰，甚或可能突變傳染給人，其後果將不堪設想。另一個重要的原因為疫情的情形，台灣的 H5N2 病毒如只在點的發生並未擴散，應在點就要撲滅，若已擴及面，則要用監控、免疫及定點屠宰上市。自 1998 年我國在野鳥及家鴨監測中也一直分離出病毒，曾經分離出 H5N2 及 H7N7 低病原性禽流感，都已撲殺完竣，因為 H5 或 H7 的禽流感有高病原性的可能。儘管如此，這次是首次在雞發生 H5 亞型禽流感，因此引起震撼。

Q：是否可以使用疫苗預防疾病？

使用疫苗可以降低臨床症狀及死亡但不會防止感染，美國、義大利使用於 LPAI 的控制，墨西哥及巴基斯坦則使用於 HPAI 的控制。Minnesota 曾大量使用疫苗控制火雞的 LPAI (Halvorson, 1988)。墨西哥使用疫苗已 9 年了但沒有撲滅其境內的 H5N2。因此使用疫苗需注意下列幾點：

- (1) 不可全面大量使用。
- (2) 使用疫苗雞隻需監控上市屠宰不可任意屠宰。
- (3) 需配合嚴密的生物安全系統，只靠疫苗是無法撲滅疫情。

Q 我國 H6N1 禽流感病毒感染雞場的情形如何？

H6N1 禽流感病毒會造成雞隻顏面腫脹 (圖 1)、開口呼吸、甚至神經症狀，產蛋下降 30%，死亡率 10%。病變包括心臟 (圖 2)、肝臟及腎臟尿酸鹽沉積，腺胃出血 (圖 3)，因為不是 H5，故無轉變為強毒的疑慮，僅依一般防控雞病的方法即可。

Q：H6N1 的基因構成為何？

香港水鴨分離到的毒株 A/tern1/Hong/Kong/W312/97 (H6N1) 與感染人的 H5N1 有相同的內部基因，但與台灣的 H6N1 則不同，台灣的 H6N1 有自己演化的情形與南中國的 H6N1 不同。

Q 鳥類的病毒提供流感病毒的基因嗎？

由病毒的演變觀察，歷史上人類發生幾次流行性感冒大流行都與鳥類有關，因人類的病毒由鳥類來源的病毒發生基因交換而產生新的變種，最主要交換病毒的來源為野生水禽類，如 1918 大流行的西班牙型感冒病毒 (H1N1) 可能包含了 8 段鳥類來源的基因；1957 年大流行的亞洲型感冒病毒 (H2N2) 包含了 3 段鳥類來源的基因；1968 大流行的香港型感冒病毒 (H3N2) 包含了 2 段鳥類來源的基因。所以在人類病毒的演變上鳥類是扮演重要的角色。

Q 禽流感是否感染人？

禽流感病毒一般是不會感染人的，因為病毒要感染宿主，必需認識宿主細胞的接受體 (receptor)，才可進入細胞中複製進而感染，但人呼吸道上皮細胞的接受體是與禽類不同，病毒無法進入人體細胞。他在人類細胞內的複製能力可能不足，無法大量產生病毒，經由咳嗽傳染。最適合禽病毒的溫度為 40 C，人呼吸道溫度為 33-34 C，不利禽流感的複製。至於 1997 年的香港 H5N1、1999 年的香港 H9N2、2003 年的荷蘭 H7N7 及最近的東南亞發生 H5N1 禽流感傳染給人的案例，都因為病毒基因發生突變，跨越宿主而感染人，但人與人之間不會傳染，其發生的機制並未歸納出一致的看法。

Q 禽流感變種會傳染人嗎？

1997 年香港發生 18 人感染 H5N1 禽流感造成 6 個人死亡，這是第一次由人體分離出此種病毒。世界衛生組織進行該病毒的基因分析，發現該病毒的全部基因皆由禽鳥而來，沒有像 1918 年、1957 年和 1968 年發生大流行的 A 型流感病毒混合了人類與鳥類的病毒基因。雖已證實此禽病毒沒有與人類流感病毒基因發生交換的現象，但是否禽病毒經由點突變而產生與人接受器接合部位改變的突變種則有待證實。為了瞭解人與人之間傳染的現象，世界衛生組織檢測該地區暴露群 502 人的血清樣本，只有 9 人呈抗 H5N1 病毒陽性抗體；陽性的 9 人皆來自暴露群的養雞場工作人員、病童家人、病患醫護人員及實驗室工作人員等；反之，非暴露群的 419 人，血中全無抗 H5N1 的抗體。因此斷定暴露於感染雞群，直接接觸病毒的人才有可能被感染。

PB2 蛋白質第 627 氨基酸與宿主親和性有關，家禽為 glutamic acid，在人的病毒該序列為 lysin (J Virolo 67:1761)。

Q 是否 H5N1 會傳染給人而 H5N2 不會傳染給人？

傳不傳染給人與病原性無關，與亞型也無關，與病毒剛好發生某個種突變有關。並非所有高病原性禽流感病毒都會感染人，此次 H5N1 疫情，韓國最早發生，而且波及至 19 個場，但經過調查其雞場工作人員並無禽流感抗體存在，該禽流感病毒似乎不會傳染給人，據報導，該病毒基因序列與越南發生者不同，反而與香港較為接近，應屬不同病毒。1983 年在美國賓州發生的 H5N1 高病原性禽流感，其雞場工作人員皆無禽流感抗體存在，顯示該病毒未感染人。1999-2000 義大利發生高病原性 H7N1 禽流感也不傳染給人。

Q 聽說豬會感染禽流感，這是怎麼一回事？

豬同時具有人類與鳥類的接受體，禽流感病毒與人流感病毒皆可感染豬。若此二種病毒同時感染同一個豬細胞，二種病毒基因可能在豬體內進行交換。台灣的豬隻經過近 5 年來的調查，分離到傳統豬型 H1N1 似人型 H3N2 及似鳥型的 H1N1 與新型的 H1N2，並未分離到普遍存在雞場的禽流感 H6，此可能與台灣的飼養型態有關係，豬與雞混養的情況不多。

2003 年荷蘭發生 H7N7 高病原性禽流感，有 13 個豬雞混養的農場豬隻遭到感染，雖為高病原性的毒株，沒有引起豬隻的臨床症狀，只是偵測到抗體。目前在東南亞的 H5N1 禽流感疫情，經過大規模的調查終於找到豬隻感染的案例，若同一豬隻同時感染人與禽的流感，就有可能發生人禽基因互換，造成新的病毒。

完

Table 1. The HA cleavage site sequences of AIVs

Strain	Cleavage sequence	pathogenicity	Reference
PennsylvaniaH5N2/83:	KKKR*GLF	LPAI	
PennsylvaniaH5N2/83:	KKKR*GLF	HPAI	
H7/USA market/94	PENPKTR*GLF	LPAI	
H7/USA market/01	PEKPKPR*GLF	LPAI	
H7/Italy/99	PEIPKGR*GLF-	LPAI	
	PENPKGR*GLF-		
H7/Italy	-PEIPKKKKR*GLF-, PETPKRKRKR*GLF-, -PEIPKKREKR*GLF-, -PETPKRRRR*GLF-, -PEIPKGSRVRR*GLF-	HPAI	
TaiwanH5N2/04:	REKR*GLF	LPAI	

Table 2. The glycosylation at the residue 13 of HA protein affects the pathogenesis

Strain	Sequence	pathogenicity
--------	----------	---------------

H5N2/Penn/83	DRICIGYHANNSTKQIDTIMEKNVT	LPAI
H5N2/Penn/83	DRICIGYHANN SK KQIDTIMEKNVT	HPAI
TwH5N2	(meriviafaiisivtg)dricigyhann st kqvdtim	LPAI
2838D	(miaiivailaaagks)dkicigyhannsttqvdtileknvtvth	LPAI
2838K	(miaiivailatagks)dkicigyhann stt qvdtileknvtv	LPAI (v)



圖 1. H6N1 禽流感病雞示顏面腫脹。



圖 2. H6N1 禽流感病雞心外膜尿酸鹽沉積。



圖 3. H6N1 禽流感病雞腺胃移行部出血。