

# 呼吸道融合病毒預防及治療新進展

紀鑫<sup>1</sup>、許瓊心<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 馬偕紀念醫院小兒感染科，台北，台灣

<sup>2</sup> 馬偕紀念醫院新生兒科，台北，台灣

## 壹、前言

呼吸道融合病毒（Respiratory Syncytial Virus, RSV）屬於副黏液病毒科，是一種核醣核酸病毒（RNA virus），具有外套包膜，這種病毒會透過 G 蛋白與細胞接觸，再透過 F 蛋白與宿主細胞細胞膜相互融合，感染宿主細胞，細胞被感染後進而形成一個較大的融合細胞，因此被命名為「呼吸道融合病毒」。

呼吸道融合病毒是 5 歲以下兒童急性呼吸道感染的頭號病因<sup>1</sup>，潛伏期為 2 至 8 天，幼兒一旦感染呼吸道融合病毒，傳染期可能達 2、3 星期以上。全世界每年約 6 千 4 百萬人次感染呼吸道融合病毒，以 1 歲內嬰幼兒居多<sup>2</sup>。嬰幼兒住院病例中，7 成以上都是呼吸道融合病毒造成<sup>3-4</sup>。

## 貳、呼吸道融合病毒流行季

不同於美國、日本有明顯的流行季節，臺灣由於高溫、濕度較高、人口密集等因素，幾

乎整年都是呼吸道融合病毒的流行季<sup>5</sup>。而細支氣管炎為 2 歲以下嬰幼兒住院病因的第一名，主要的感染原正是呼吸道融合病毒，特別是懷孕 35<sup>6/7</sup> 週以下出生的早產兒、體重 1500 公克以下極低體重早產兒、患有慢性肺疾病、血液動力學上顯著異常之先天性心臟病、唐氏症、先天性代謝異常、患有神經肌肉疾病的嬰幼兒等，都是感染呼吸道融合病毒住院、重症的高風險群。

## 參、國內疾病嚴重性受低估

健保資料庫的分析數據顯示，早產兒因呼吸道融合病毒感染而住院的比率約 4%，國外統計數字為 10%<sup>6</sup>。根據馬偕醫院院內的統計數據，情況與國外差不多。由於必須靠病毒培養、呼吸道融合病毒抗原檢測等，才能真正確診，或許是因為過去衛生醫療單位並無系統性的監測，住院的比率因而被嚴重低估。

當嬰幼兒感染呼吸道融合病毒後，下呼吸道黏膜細胞會遭破壞、腫脹、產生大量分泌物，

通訊作者：許瓊心 醫師  
電話：886-2-2543-3535  
傳真：886-2-2523-2448  
地址：10449 台北市中山區中山北路二段 92 號  
E-mail：t200441@mmh.org.tw

呼吸道表皮細胞纖維活動能力也會減弱，發炎物質、痰液、脫落黏膜等容易對嬰幼兒管徑較窄的呼吸道造成阻塞，此時便可能引起劇烈咳嗽、喘鳴、呼吸困難等症狀，有些小孩會反覆忘記呼吸，也很容易併發肺炎鏈球菌或其他細菌感染，嚴重時，甚至引起呼吸衰竭、死亡。

呼吸道融合病毒與肺炎鏈球菌，兩者是「狼狽為奸」；呼吸道融合病毒感染會造成肺炎鏈球菌感染增加<sup>7</sup>，肺炎鏈球菌感染也會造成呼吸道融合病毒感染<sup>8</sup>，臨床上還有約 10% 的病童會進一步產生中耳炎、肺炎<sup>9</sup>。

根據國外資料，高風險群感染呼吸道融合病毒後，死亡率達 3%-4%<sup>10</sup>。不過台灣死亡的數據只有 0.1%，可能的原因在於，過去台灣對嬰兒猝死的原因，對感染的部分並沒有進一步的探討，因此若嬰兒感染呼吸道融合病毒造成呼吸暫停，進而猝死的案例並未被列入記錄，將導致死亡率被低估的情形。

## 肆、呼吸道融合病毒傳播途徑

呼吸道融合病毒感染途徑以飛沫傳染和接觸傳染為主，成年人如果接觸自己的鼻涕、飛沫沒有洗手，直接抱小孩，便可能將身上的病毒傳給小孩。當一個人感染呼吸道融合病毒，平均可以傳給 4 個人，傳染力與流感類似。即使距離患者、病童 5 到 10 公尺距離，還是可能受到感染。不只如此，利用健保資料庫分析 2004 年到 2007 年國內流行病學的研究發現，呼吸道融合病毒感染症病童當中，約 3% 的比

率會在 3 個月後重複感染<sup>4</sup>，並不會因感染過呼吸道融合病毒，身體就會產生長期保護力。

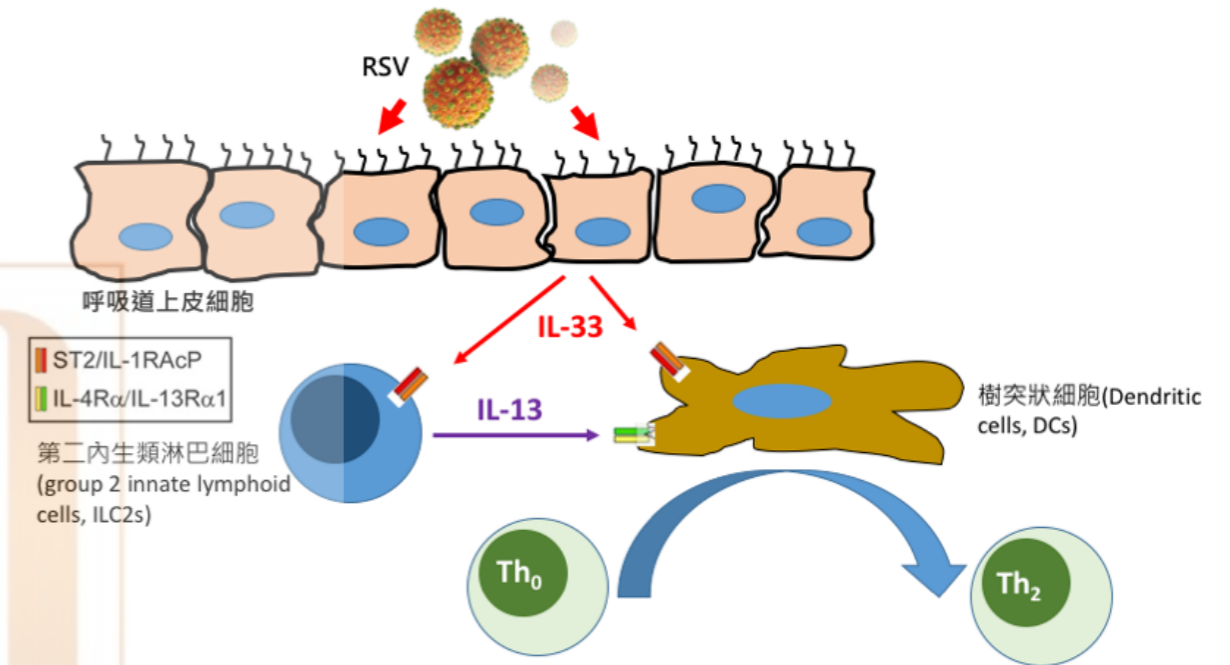
## 伍、呼吸道融合病毒臨床表徵

呼吸道融合病毒與腺病毒在傳染途徑上很相似，不過好發年齡不太一樣，感染呼吸道融合病毒的患者當中，90% 以上為 2 歲以下嬰幼兒，症狀包括鼻塞、流鼻涕、咳嗽、呼吸喘、喘鳴等，較少發高燒，腺病毒患者年齡分布較平均，2-5 歲的幼兒稍微多一點，病童容易發高燒、引發化膿性扁桃腺炎。呼吸道融合病毒感染後兩年內約有 82%，感染後八年時，還有 30% 的患者會出現反覆性喘鳴甚至氣喘<sup>11</sup>。

## 陸、相關併發症與致病機轉

根據臨床觀察，感染呼吸道融合病毒後，不少嬰幼兒便出現過敏、氣喘體質，每次只要一生病，便開始喘、呼吸困難，有的病童甚至嚴重到需要送加護病房、接受非侵入性呼吸治療，或需要插管治療。

2009 年一個多國多中心的研究發現，小孩出生一年內，若曾感染呼吸道融合病毒，往後很容易產生過敏、氣喘等問題，對常年性過敏原也會變得很敏感<sup>10</sup>。研究結果顯示，出生第一年內曾感染呼吸道融合病毒的人，到了 18 歲，氣喘盛行率為 39%，相較之下，沒有感染呼吸道融合病毒的人，氣喘盛行率僅為 9%，過敏症盛行率為 43% 比 17%，對常年性過敏原敏感的比率則是 41% 比 14%，兩個族群差距



圖一 RSV 感染引發過敏性體質之機轉圖

甚大。而在肺功能量計 (spirometry) 的檢測上，RSV 感染的患者不管是否有氣喘，都較未感染 RSV 的氣喘者來得差，顯示早期 RSV 的感染會造成呼吸道結構的改變，可能造成終生的呼吸道疾病發生率增加。研究也發現，沒有感染呼吸道融合病毒的族群，因過敏而出現反覆性、持續性哮喘比率只有 1%，相較之下，1 歲內曾感染呼吸道融合病毒的患者，產生反覆性、持續性哮喘比率約 30%，兩者差了近 30 倍之多。

由於呼吸道上皮細胞被呼吸道融合病毒感染時 (圖一)，會釋放出大量的 IL-33，刺激第二內生類淋巴細胞 (group 2 innate lymphoid cells, ILC2s) 產生 IL-13，經由 IL-4Rα-IL-13Rα1 受體促使樹突狀細胞 (Dendritic Cells, DCs) 向 Th<sub>2</sub> 免疫反應 (即體液型免疫反應) 極化，促使 Th<sub>0</sub> 輔助 T 細胞轉變為 Th<sub>2</sub> 型，造成

Th<sub>1</sub>、Th<sub>2</sub> 免疫反應失去平衡<sup>13</sup>。而這樣的免疫極化反應，只在嬰兒期發生。一旦發生，免疫系統對空氣過敏原將更敏感，因此即使感染症痊癒，往後還是很容易產生過敏體質。

## 柒、呼吸道融合病毒的治療與預防方式

當嬰幼兒、早產兒感染呼吸道融合病毒，目前尚沒有藥物可治療呼吸道融合病毒感染，治療以支持性療法為主，需要維持病童足夠的氧氣濃度，並補充充足水分，避免脫水。對於呼吸道融合病毒感染症，抗病毒藥物效果並不好，目前有臨床實驗正在研發治療用藥，部分藥物作用機轉是抑制病毒進入細胞<sup>14-15</sup>，也有學者正在研發病毒核苷酸類似物，這些藥都還在研發的早期階段，並未上市。

預防呼吸道融合病毒重症，除了餵母乳、避免讓小孩吸二手菸、勤洗手、注射肺炎鏈球菌疫苗、流感疫苗，最有效的預防方式就是注射呼吸道融合細胞病毒單株抗體。根據分析，早產兒出院六個月內是感染的高峰期<sup>5</sup>，因此建議早產兒在出院前先打第一次，之後每個月打一次，總共施打六次。國外是建議在 11 月到 3 月的流行季節施打，但臺灣幾乎整年都是流行季，因此施打方式被調整為早產兒與其他高危險嬰幼兒出生後六個月內，免疫系統最脆弱時給予施打。

紀鑫醫師在 2011 年 4 月至 2013 年 3 月以 108 名注射呼吸道融合病毒單株抗體的 28 週以下早產兒及 19 名 29-35 週出生合併有慢性肺病的早產兒為觀察對象，並與 2001-2008 年間呼吸道融合病毒單株抗體尚未在台灣核准使用的歷史資料做對照，進行前瞻性的本土臨床研究<sup>16</sup>。結果發現，注射呼吸道融合病毒單株抗體後，這些早產兒出院 6 個月內，因感染呼吸道融合病毒而住院的比率下降 86%(1.6% vs. 10.2%, p=0.002)，出院 12 個月內，因感染呼吸道融合病毒而住院的比率則下降 78%(3.9% vs. 15.7%, p=0.004)。且出院 12 個月內，住加護病房的比率也從原本的 7.1% 下降至 0.8%。

許瓊心醫師亦曾研究分析給予體重 1500 公克以下、懷孕不到 28 週出生以及懷孕 35 週以下患有慢性肺疾病的早產兒注射呼吸道融合病毒單株抗體，結果這群孩子一年內沒有一個人因感染呼吸道融合病毒而住院，相較於沒有注

射呼吸道融合病毒單株抗體的歷史資料，約有 10% 的早產兒可能因感染呼吸道融合病毒而住院。

孕婦要懷孕 36 週以上，胎兒的肺部發展才會趨於成熟，36 週以前出生的早產兒，肺部構造還沒發展成熟，與同齡幼兒相比，早產兒的肺功能較差，加上 29 到 32 週出生的孩子，體內沒有足夠的免疫抗體，抵抗力較虛弱，因此年齡越小，感染呼吸道融合病毒後，住院、住加護病房的風險，以及需要使用呼吸器的風險也越高。這代表只要是早產的孩子，都需要呼吸道融合病毒單株抗體的保護。

根據 2011 年，發表在 Expert Review of Anti-infective Therapy 的文章指出<sup>17</sup>，依據目前研究顯示，呼吸道融合病毒單株抗體不只可降低早產兒住院風險，也可減少 50% 早產兒往後出現反覆哮喘的風險。也有研究發現，在嬰兒時間施行呼吸道融合病毒防治策略，可有效減緩兒童氣喘發生，並降低兒童氣喘嚴重性。

自 2013 年起，台灣呼吸道融合病毒單株抗體開始健保給付的對象包括一、懷孕週數 28 週以下的早產兒。二、懷孕週數 35 週以下患有慢性肺部疾病之早產兒。三、1 歲以下患有血液動力學上顯著異常之先天性心臟病病童。

### 捌、中期早產和早期早產皆為感染 RSV 住院的高風險族群

根據健保資料庫的分析結果顯示，28 週

表一 健保資料庫分析 2008-2010 年間不同出生週數新生兒因 RSV 感染住院治療的比率

	總人數	出生第一年因 RSV 感染而住院的比率	出生第二年因 RSV 感染而住院的比率
出生週數 ≤ 28 週	1,132	4.95%	3.00%
出生週數 29-32 週	3,009	3.82%	1.36%
出生週數 29-35 週	14,551	2.36%	0.87%
出生週數 ≥ 37 週	357,689	0.92%	0.38%

以下出生的早產兒一旦感染呼吸道融合病毒，住院率為 4.95%，而 29 週到 32 週出生的早產兒，感染呼吸道融合病毒住院率則是 3.82%(見表一)，統計學上兩者並無顯著差異，具有相同風險<sup>18</sup>。根據國外研究統計<sup>19</sup>，懷孕 32 週以前出生的早產兒若注射呼吸道融合病毒單株抗體，住院率可從 11.0% 下降至 5.8%，住院風險明顯下降。

至於是否會因為病毒基因變異產生抗藥性，根據研究單株抗體藥物產生抗藥性機率約 1%<sup>20</sup>，呼吸道融合病毒分 A 亞型、B 亞型，雖然也會產生突變，但單株抗體藥物主要針對 F 蛋白 A 側抗原胺基酸序列 262 到 275 作用<sup>13</sup>，而這段結構產生突變機率並不高，因此到目前為止，呼吸道融合病毒單株抗體並沒有因病毒突變而失去效用。

### 玖、擴大預防呼吸道融合病毒可節約醫療支出

懷孕 28 週以下出生的早期早產兒，或是懷孕 29 週到 32 週出生的中期早產兒，感染呼吸

道融合病毒機率、住院風險所差無幾。而健保給付對象排除 29 週到 32 週出生的早產兒，這代表這群孩子還是得面臨呼吸道融合病毒感染的威脅，未來也很容易有氣喘、反覆喘鳴等問題，當呼吸道融合病毒感染導致插管、住加護病房，反而需要增加更多的醫療費用支出。

這些早產兒，當時花了大筆醫療費用、心力、精力搶救回來，好不容易順利成長、可以出院，看到有些孩子後來又因呼吸道融合病毒到醫院住院，甚至呼吸衰竭、面臨死亡的威脅，真的非常痛心、惋惜，有的孩子剛開始只是鼻塞，不到一天，臉色就開始不對、開始喘，病情惡化之快，常令人措手不及。尤其現在是少子化時代，每個孩子更都是珍寶。而這一切原本都可以避免，只要讓這些孩子注射呼吸道融合病毒單株抗體，便能大幅降低悲劇風險。很期望健保將懷孕 29 週到 32 週出生的早產兒也納入預防藥物給付族群，讓這些孩子有機會可以順利健康長大。

將懷孕 29 週到 32 週出生的早產兒納入

注射呼吸道融合病毒單株抗體給付族群，短期雖然會增加費用，但若後續住院、住加護病房、插管、治療氣喘、治療反覆性喘鳴等醫療成本來看，為這群孩子注射呼吸道融合病毒單株抗體，三年下來，反而每人可以節省約十萬台幣的醫療費用，這還不包含家長為照顧小孩向工作單位請假以及後續因反覆喘鳴需定期門診治療等各項社會成本。因此，擴大早產兒到 32 週給予呼吸道融合病毒單株抗體預防接種周齡，確實有其必要性。

## 引用文獻

1. Simoes EA, Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 ;22(2 Suppl):S13-8
2. Initiative for Vaccine Research. *Acute Respiratory Infection.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
3. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009; 360: 588–598.
4. Chi H, Chang IS, Tsai FY, Huang LM, et al. Epidemiological study of hospitalization associated with respiratory syncytial virus infection in Taiwanese children between 2004 and 2007. *J Formos Med Assoc* 2011;110: 388–396.
5. Hsu CH, Lin CY, Chi H, et al. Prolonged seasonality of respiratory syncytial virus infection among preterm infants in a subtropical climate. *PLoS One.* 2014 Oct 21;9(10):e110166
6. Carbonell-Estrany X, Quero J, Group IS (2001) Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J* 20: 874–879.
7. Smith CM, Sandrini S, Datta S et al. Respiratory syncytial virus increases the virulence of *Streptococcus pneumoniae* by binding to penicillin binding protein 1a. A new paradigm in respiratory infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 ;15;190(2):196-207.
8. Nguyen DT, Louwen R, Elberse K et al. *Streptococcus pneumoniae* Enhances Human Respiratory Syncytial Virus Infection In Vitro and In Vivo. *PLoS One.* 2015 May 13;10(5):e0127098.
9. Andrade, M.A., et al. Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics,* 1998. 101 (4 Pt 1): p. 617-9.
10. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. J Pediatr.* 1992 ;121(3):348-54.
11. Welliver RC. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(2 Suppl):S6-10
12. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax.* 2010;65(12):1045-52.
13. You D, Saravia J, Siefker D et al. Crawling with Virus: Translational Insights from a Neonatal Mouse Model on the Pathogenesis of Respiratory Syncytial Virus in Infants. *J Virol.* 2015; 7;90(1):2-4.
14. Jordan R1, Shao M2, Mackman RL et al. Antiviral Efficacy of a Respiratory Syncytial Virus (RSV) Fusion Inhibitor in a Bovine Model of RSV Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Aug;59(8):4889-900.
15. Ispas G1, Koul A1, Verbeeck J et al. Antiviral Activity of TMC353121, a Respiratory Syncytial Virus (RSV) Fusion Inhibitor, in a Non-Human Primate Model. *PLoS One.* 2015 May 26;10(5):e0126959
16. Chi, H., et al. A novel six consecutive monthly doses of palivizumab prophylaxis protocol for the prevention of respiratory syncytial virus infection in high-risk preterm infants in Taiwan. *PLoS One,* 2014. 9 (6): p. e100981.
17. Wu PS and Hartert TV Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011 ; 9(9): 731–745
18. 鍾鏡湖 (2014)。新生兒感染性疾病危險因子評估。馬偕醫學院研究計畫 1031B17 (unpublished data)。
19. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee of Fetus and Newborn. *Pediatrics,* 1998. 102 (5): p. 1211-6.
20. Zhu Q, Patel NK, McAuliffe JM. et al Natural polymorphisms and resistance-associated mutations in the fusion protein of respiratory syncytial virus (RSV): effects on RSV susceptibility to palivizumab. *J Infect Dis.* 2012 15;205(4):635-8